

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Dekanat
Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter

**Untersuchung der geschichtlichen Entwicklung des Acrylamid-
Grenzwertes im nationalen und internationalen Kontext**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Andreas Hofmann

aus Langen

Frankfurt am Main, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. Johannes Schulze

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. D. Groneberg

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2011

Für Carol

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	2
1.1 Die Substanz Acrylamid.....	2
1.2 Wirkungsmechanismus.....	3
1.3 Metabolismus von Acrylamid.....	7
1.3.1 Aufnahme.....	7
1.3.2 Verteilung.....	7
1.3.3 Ausscheidung.....	8
1.3.4 Verstoffwechslung.....	8
2. Die Entstehung und Bedeutung der MAK- und Höchstwerte toxikologischer Stoffe.....	11
2.1 Definition des MAK-Wertes.....	11
2.2 Aufgaben des MAK-Wertes.....	11
2.3 Entstehung eines MAK-Wertes.....	12
2.3.1 Datenerhebung.....	12
2.3.2 Ableitung eines Grenzwertes.....	13
2.3.3 Festsetzung eines Grenzwertes.....	14
2.4 MAK-Werte für besondere Schadstoffe.....	17
2.5 Entstehung biologischer Leitwerte (BLW).....	18
2.6 Ableitung und Begründung von technischen Richtkonzentrationen (TRK).....	19
3. Datenquellen.....	24
4. Entwicklung der toxikologischen Acrylamidbewertung im nationalen und internationalen Vergleich.....	25
4.1 Nationale Acrylamidbewertung.....	25
4.2 Internationale Acrylamidbewertung.....	44
5. Diskussion.....	65
6. Zusammenfassung.....	74
7. Summary.....	75
8. Literaturverzeichnis.....	76

1. Einleitung und Stoffeigenschaften

1.1 Die Substanz Acrylamid

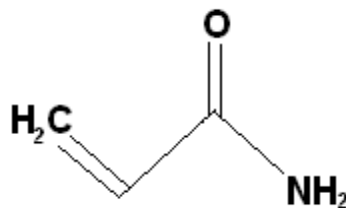


Abbildung A1

Acrylamid gehört zu der chemischen Gruppe der Amide. Es ist ein weißes kristallines, geruchloses Pulver, das in Wasser sehr gut ($2040\text{g} \times \text{l}^{-1}$ bei 25 Grad Celsius) und in Ethanol und Aceton gut löslich ist.

Es entsteht technisch bei der Hydrolyse von Acrylnitril mit Kupferkatalysatoren oder durch enzymatische Hydrolyse.

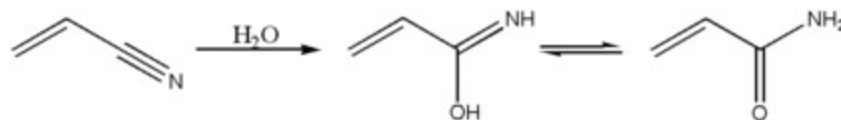


Abbildung A2

Acrylamid ist auch unter den Namen Propensäureamid, 2-Propenalamid, und Acrylsäureamid bekannt (Summenformel: C₃H₅NO). Die molare Masse beträgt $71,08\text{ g} \times \text{mol}^{-1}$, die Dichte $1,03\text{ g} \times \text{cm}^{-3}$, der Schmelzpunkt liegt bei 84-86 Grad Celsius, der Siedepunkt 241 Grad Celsius, Dampfdruck 0,9 Pa (bei 20 Grad Celsius). Acrylamid wird hauptsächlich als Polymer (Polyacrylamid) verwendet. Das erste Mal wurde Acrylamid im Jahre 1893 in Deutschland hergestellt. Die kommerzielle Produktion wurde dann 1954 gestartet. Es wird u.a. als Träger zur Herstellung von Farbstoffen verwendet. Als unvernetztes Polymer ist Acrylamid wasserlöslich und wird als Flockungsmittel in der Abwasseraufbereitung zur Fällung von Verunreinigungen eingesetzt. Unter ungünstigen Bedingungen können restliche Monomere dieser Substanz in das

Grund-, und damit auch ins Trinkwasser gelangen. Auf diesem Weg kann Acrylamid aus Verunreinigungen aufgenommen werden. Des Weiteren wird es zur Reißfestigkeitserhöhung in der Papierherstellung eingesetzt. Quervernetzte

Polyacrylamide sind nicht wasserlöslich und werden wegen ihrer quellenden Eigenschaft u.a. als Trägersubstanz in Elektrophoresegelelen verwendet.¹ Bei der Erdölförderung dient Acrylamid als verdickende Substanz von Wasser, das u.a. zum Herauspressen des Erdöls erforderlich ist.¹

Pro Jahr werden in Deutschland fast 20 000 Tonnen Acrylamid hergestellt, die fast ausschließlich der Herstellung von Polyacrylamid dienen.² Weltweit wurde im Jahr 1983 eine Acrylamidproduktion von 63 500 Tonnen verzeichnet. Die Produktionsmenge wird heute ein Vielfaches mehr sein und wurde 2009 auf etwa 500.000 Tonnen pro Jahr geschätzt (Y.Armitage, CIBA BASF).

1.2 Wirkungsmechanismus:

Acrylamid und sein Epoxid Glycidamid reagieren unspezifisch mit Sulfhydrylgruppen⁴.

Hohe, einmalige Gaben von Acrylamid beeinflussen eher das zentrale Nervensystem, während längere und niedrige Expositionen zu peripheren Polyneuropathien führen.

Aufgrund zahlreicher durchgeführten Versuche im Tierexperiment gelang es, die Wirkung von Acrylamid auf den Organismus von Lebewesen relativ gut zu beschreiben.

Bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, und Katzen traten nach einmaliger Acrylamidaufnahme die Symptome Ataxie, Tremor, Konvulsion, Muskelschwäche, Kreislaufkollaps und Gewichtsverlust auf.^{3A} Die Symptome bei schwerer, akuter Vergiftung reichen von exzessiver Transpiration und Muskelschwäche bis zum massiven Tremor mit anschließender Neuropathie der Axone. Durch diese Nervenschädigung ist eine Abnahme der Summenaktionspotentiale und eine Verminderung der Axone nachweisbar. Besonders sensibel gegenüber der toxischen Wirkung erwiesen sich Katzen. Die LD₅₀ bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen wurde mit 150-200mg/kg KG festgelegt.^{48 5 105} In 0,2 ml Aceton gelöstes Acrylamid (100mg/kg KG) verursachte auf einer haarfreien Hautpartie Hautreizungen und Dermatitis.⁵⁰

Nach wiederholter Acrylamidgabe entwickelten Ratten, Hunde, Mäuse, Katzen und Affen die beim Menschen sehr ähnlichen Symptome der Neurotoxizität (periphere Neuropathien, Tremor, Unkoordiniertheit, motorische Dysfunktion, neuromuskuläre Schwäche und reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit).^{3A 9A}

Nach Verpaarungsversuchen von mit Acrylbehandelten weiblichen Ratten und unbehandelten männlichen Ratten konnte festgestellt werden, dass Acrylamid keine Fertilitätseinschränkung bei weiblichen Tieren hervorruft. Bei männlichen Tiere verursacht Acrylamid eine Reproduktionstoxizität.^{6 21 55 56 57 58 26 59 11A}

Generell ist festzuhalten, dass niedrige Dosen über einen längeren Zeitraum besser vertragen werden als hohe Dosen über einen kurzen Zeitraum.³⁰ Außerdem sind bei der Auswirkung der Acrylamidtoxizität Tierarten-spezifische Unterschiede festzuhalten.^{49 3A 53}

Durch in-vitro-Tests an Salmonella Bakterienstämmen konnte gezeigt werden, dass Acrylamid sowohl in An-, als auch in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen wirkt.^{68 60 83} Dem Acrylamid-Epoxid Glycidamid jedoch konnte sowohl bei An-, als auch bei Abwesenheit des Aktivierungssystems eine mutagene Wirkung zugeschrieben werden.⁸⁴

In Säugerzellen induziert Acrylamid in vitro strukturelle, chromosomale Aberrationen.¹⁰ Die These, dass Acrylamid ein keimzellspezifisches Mutagen sei, wurde durch mehrere Arbeiten widerlegt. Acrylamid weist zwar in den Keimzellen eine stärkere Wirkung auf, es wirkt aber auch in somatischen Zellen klastogen und aneugen. Insgesamt wirkt Acrylamid damit genotoxisch und klastogen.^{62 63 64 65 66}

In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Acrylamid kanzerogen ist. In einem Initiations-Promotions-Experiment bekamen Sencar-Mäuse innerhalb von zwei Wochen eine stetig ansteigende Acrylamiddosis auf die Haut appliziert. Anschließend bekamen die Tiere 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) als Promotor über einen Zeitraum von 20 Stunden verabreicht. Die Kontrollgruppe bestand aus Tieren, die zwar mit Acrylamid, nicht aber mit dem Promotor TPA behandelt wurden.⁶⁸ Nach einem Jahr konnte ein dosisabhängiges Auftreten von malignen und benignen Hauttumoren festgestellt werden. Nach 0,2-15 mg/kg KG Acrylamid für 4, 7 und 28 Tage an F-344 und Sprague-Drawley-Ratten konnte gezeigt werden, dass ein selektiver Anstieg der DNA-Synthese im Zielgebiet der Acrylamid-

Kanzerogenität (Schilddrüse, testikuläres Mesothelium, Nebennierenmark) auftritt. In Leber und Nebennierenrinde (Nichtzielgebiet) war das Zellwachstum jedoch nicht verändert.⁵⁴

Eine ähnliche Studie wies einen Zusammenhang zwischen Acrylamidapplikation und dem Auftreten von Lungenadenomen nach. Die Steigerung der Tumorzinzidenz war abhängig von den applizierten Acrylamiddosen.⁶⁸ Der gleiche Effekt konnte durch Urethangabe erzielt werden. In einer 2 Jahresstudie mit oral appliziertem Acrylamid an Ratten konnte neben einem Körpergewichtsverlust ab einer Gabe von 2-3mg/kg KG auch eine erhöhte Inzidenz zu Adenomen und Adenokarzinomen der Schilddrüse sowie Fibroadenome und Adenokarzinome der Brustdrüse ab 1mg/kg KG^{69 22} nachgewiesen werden. Mesotheliome der Tunica vaginalis des Rattenhodens traten ab 0,5mg/kg KG auf.^{70 71} Nach der Gabe von 2-3mg/kg KG wurden im ZNS das Auftreten von Astrozytomen beobachtet.^{69 22} Weibliche Ratten entwickelten eine größere Vielfalt von Krebsformen als männliche Ratten.³¹ Mäuse erwiesen sich bezüglich der Tumorinduktion durch Acrylamid sensitiver als Ratten.¹⁰

Zum kanzerogenen Wirkungsspektrum kann man sagen, dass die kombinierte Wirkung aus Genotoxizität und Stimulation hormonsensitiver Gewebe, wie Mamma, Testes oder Schilddrüse zu einer Entartung gesunder Zellen führen kann. Die Hormonmodulation ist offenbar bei Acrylamid-induzierten Tumoren eine wesentliche Komponente.^{72 73 73A} Acrylamid bindet an Dopaminrezeptoren und wirkt dopaminerg.^{73B 74} Es kann zu einer Veränderung der Affinität von Dopaminrezeptoren und Veränderungen des Schilddrüsen stimulierenden Hormons TSH kommen.^{72 73 73A} Für die Entstehung Acrylamid-induzierter Fibroadenome wird angenommen, dass Acrylamid ein für Fibroadenome förderliches Hormonmilieu, wie z.B. Progesteronerhöhung, erzeugt.^{73B 74} Daneben spielt offenbar auch eine Erhöhung der DNA-Syntheserate in Zielgeweben wie Schilddrüse, Nebennierenmark, Tunica Vaginalis und dem Mesothel des Hodens eine wichtige Rolle.^{61 67}

Die Ursache für Schilddrüsen-Tumoren wird in durch Acrylamid verursachtem oxidativem Stress in den Thyreozyten gesehen. Auch eine Erhöhung der intrazellulären cAMP- Spiegel könnte an der Entstehung von Schilddrüsen-Tumoren beteiligt sein.^{73B 74}

In der arbeitsmedizinischen Literatur werden Fälle von Acrylamidintoxikation, nicht aber die dazu führende Dosis beschrieben. Häufig wurden periphere Polyneuropathien nach inhalativer Aufnahme beobachtet. Nach einmaliger, oraler Aufnahme von Acrylamid wurden innerhalb von Stunden oder Tagen Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems mit unspezifischen Symptomen wie Erinnerungsverlust, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen und Halluzinationen beobachtet.³⁶ Des Weiteren scheint es einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Anorexie, von Gewichtsverlust und einem Nystagmus zu geben.⁹ Waren Mittelhirn und Kleinhirn betroffen, klagten die Patienten vor allem über motorische Störungen wie Tremor und Gangstörungen.⁹ Eine bevorzugt periphere Polyneuropathie konnte bei einer Patientin beobachtet werden, die 375 mg Acrylamid aufnahm.²⁷
²⁸ Bei akuter Vergiftung waren alle Symptome nach spätestens 4 Wochen rückläufig.^{27 28 29}

Menschen reagieren auf hohe dermale Exposition mit Hautsensibilisierung, unter Umständen mit Hautablösung an den Händen.²⁷ Außerdem konnten Erytheme³³, eine Hyperhidrose^{31 32 34} sowie Augenreizungen³⁴ beschrieben werden. Die meisten Symptome waren wenige Wochen nach Auftreten reversibel³⁴. Bei einem Teil der Patienten mit Hautsymptomen traten später neurologische Störungen auf.^{31 32 33 34} Bei zahlreichen Patienten, die vornehmlich in labortechnischen Kontakt mit Acrylamidhaltigen Stoffen kamen und teilweise trotz der Schutzhandschuhe mit Hautirritationen, Ekzemen und Erythemen reagierten, konnten nachfolgende Epikutantestungen mit Acrylamid eine 2-fach positive allergische Reaktion auf Acrylamid zeigen.^{35 36 37}

Die meisten epidemiologischen Langzeitstudien an Probanden, die in früheren Jahren berufsbedingt Acrylamid-exponiert waren, zeigten keine signifikanten Korrelationen zwischen Acrylamidexposition und Auftreten einer Krebserkrankung.³⁸ Partielle statistische Zusammenhänge zwischen aufgenommener Acrylamidmenge und Auftreten einer Krebserkrankung wurden aufgrund einer unvollständigen Datenlage³⁹ bzw. zu kleiner Kohorte³⁸ aus der Studienbewertung herausgenommen. In einer bis 1994 weitergeführten Langzeitstudie³⁹ konnte zwar eine erhöhte Pankreaskrebsrate bei Patienten mit erhöhter Acrylamidexposition beobachtet werden⁴⁰, allerdings flossen weitere Pankreaskrebs-verursachende Expositionen nicht mit in die Studie ein.^{41 42} Nach

eine Reanalyse mit Umgruppierung der Expositionsgruppen konnte eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Pankreaskrebssterblichkeit und kumulativer Acrylamid-Aufnahme gefunden werden ⁴³.

Zahlreiche Studien, die retrospektiv an Probanden mit Krebserkrankungen und gesunden Kontrollgruppen durchgeführt wurden, zeigten keinen statistischen Zusammenhang der durch Lebensmittel aufgenommenen Acrylamidmengen in den Vorjahren und der Häufigkeit von Krebserkrankung. ^{44 9 45 45A} Dazu passt, dass beim Menschen kein genotoxischer bzw. keimzellmutagener Effekt von Acrylamid bzw. seines Epoxids Glycidamid erwiesen ist.

Acrylamid ist im Tierversuch sowohl bei einmaliger als auch bei Dauergabe neurotoxisch und unspezifisch karzinogen. Beim Menschen lässt sich ebenfalls eine Neurotoxizität nachweisen; der eindeutige Beleg einer Krebserzeugung beim Menschen ist jedoch nicht geführt worden.

1.3 Metabolismus von Acrylamid

1.3.1 Aufnahme

Die Aufnahme von Acrylamid kann durch Inhalation, Resorption über die Haut oder durch orale Aufnahme erfolgen.¹⁰

Bei Versuchen mit Ratten zeigt sich eine gute Hautaufnahme von radioaktiv markiertem Acrylamid innerhalb von 24 h (14-30% der Dosis).¹¹ Im täglichen Leben kann beim Menschen die dermale Aufnahme von Acrylamid durch Polyacrylamid-haltige Kosmetika erfolgen. Während Polyacrylamid die Haut nicht durchdringen kann, gelangt das Acrylamid-Monomer nach intradermal.¹²

Nach oraler Aufnahme gelangt Acrylamid schnell in den Organismus ^{13 14}, wobei die Aufnahmegeschwindigkeit stark von der Speziesart abhängt.¹⁴ In der Nahrung enthaltenes Acrylamid wird dementsprechend vollständig resorbiert.

1.3.2 Verteilung

Tierexperimente belegen, dass sich Acrylamid innerhalb von 30 Minuten im Körper verteilt. Dabei entspricht in etwa das Verteilungsvolumen dem Volumen

des Gesamtkörperwassers (70%).^{15 16} Acrylamid ist wasserlöslich und kann auch in die Muttermilch gelangen.¹⁷ Des Weiteren kann es die Plazentaschranke durchdringen und in den Fötus gelangen, wie bei Mäusen¹³, Ratten, Hunden, Kaninchen und Schweinen^{14A 14B} belegt worden ist. In einer Humanstudie konnte sowohl bei einer Mutter, als auch bei ihrem Kind das Hämoglobin-Addukt N-2-Carbamoylethylvalin im Blut nachgewiesen werden. Es wurde in einer Konzentration von durchschnittlich 21 pmol/mol Hämoglobin bei der Mutter, beim Kind durchschnittlich 10 pmol/g Globin gefunden. Die höchsten Acrylamidwerte wurden bei rauchenden Müttern und deren Neugeborenen gefunden. Man fand des Weiteren eine Korrelation der N-2-Carbamoylethylvalin-Hämoglobin-Gehalte nicht rauchender Mütter mit den Adduktspiegeln der Kinder; die Kinder hatten dabei ebenfalls 50% der Adduktspiegel der Mütter. Diese Ergebnisse belegen, dass Acrylamid die Plazentaschranke der Mütter durchdringen kann.^{18 106}

1.3.3 Ausscheidung

Die Halbwertszeit von Acrylamid beträgt bei Ratten ca. 2 Stunden, für den Metaboliten Glycidamid wurden Halbwertszeiten von ca. 3 Stunden gefunden.¹⁹ Beim Menschen konnte eine Halbwertszeit von freiem Acrylamid von ca. 3,25 Stunden und von Glycidamid von 4,6 Stunden²¹ gemessen werden. Die langsamere Metabolisierung des Acrylamid beim Menschen im Vergleich zur Ratte ist im Wesentlichen auf das unterschiedliche Körpergewicht zurückzuführen.^{20 21 23}

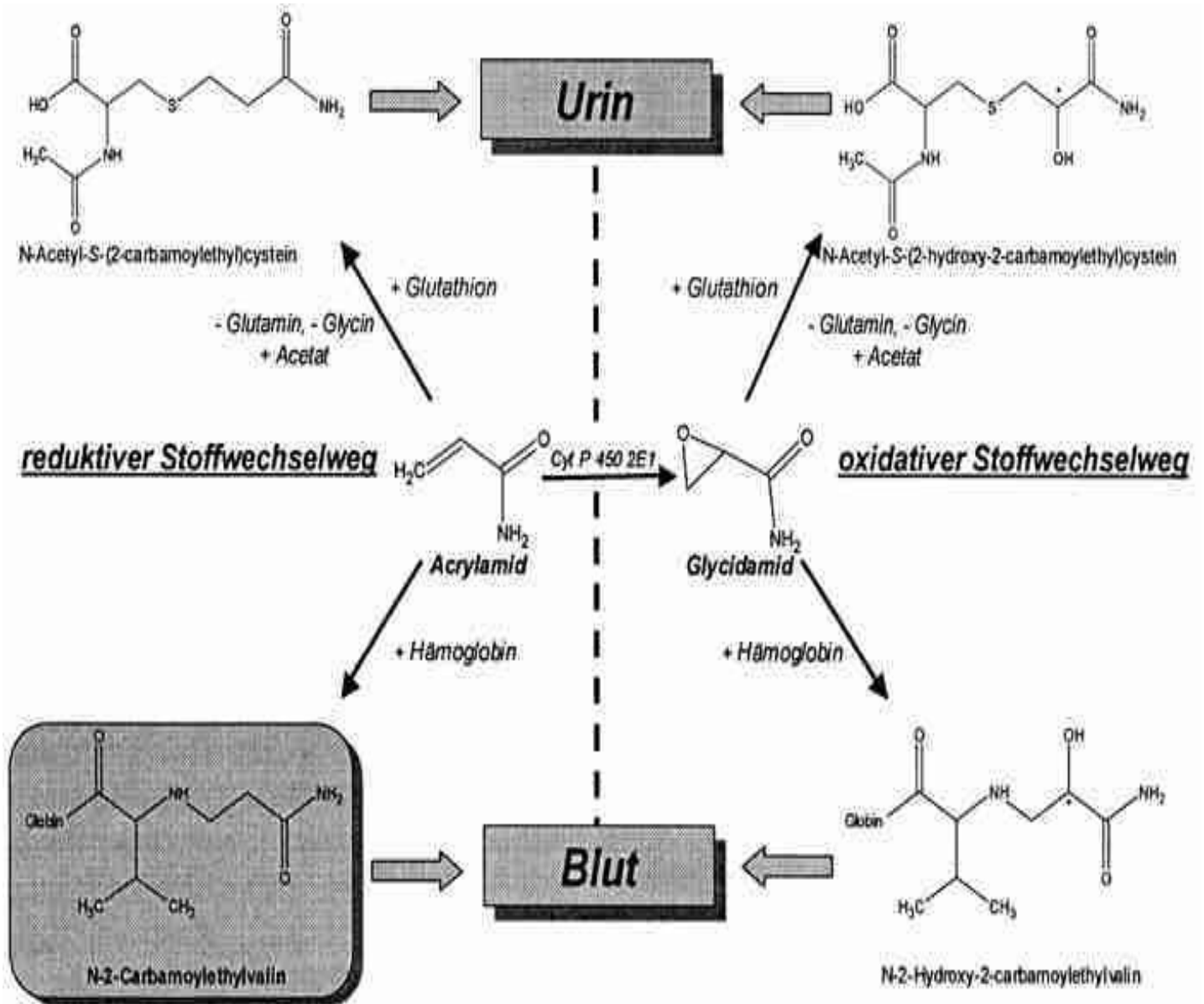
1.3.4 Verstoffwechslung

Durch Reduktion wird Acrylamid in Mercaptursäure umgewandelt und im Urin ausgeschieden.^{15 7} Durch Oxidation kann über einen zweiten Weg Glycidamid gebildet werden.¹⁰ Beide Wege konnten für den Menschen nachgewiesen werden. So wird Acrylamid mit Gluthation zu N-Acetyl-S-(3-Amino-3-Oxopropyl)cystein konjugiert und im Urin ausgeschieden.²² Alternativ entsteht auf einem zweiten Weg durch Epoxidation (durch CYP 450) Glycidamid, das durch das Enzym Epoxidhydrolase in 2,3-Dihydroxypropionamid überführt und ebenfalls im Urin ausgeschieden wird.²³

Abbildung A.3 gibt ein Schema der Verstoffwechslung von Acrylamid wieder.

Abbildung A3: Schema der Verstoffwechslung von Acrylamid

(nach: 104)



Im Menschen werden - bei niedrigen Acrylamidmengen - ca. 56% in Form der Acrylamidmercaptursäure N-Acetyl-S-(3-Amino-3-Oxopropyl)cystein (AAMA) und nur 5% als Glycidamidmercaptursäure N-Acetyl-S-(3-Amino-2-Hydroxy-3-Oxopropyl)cystein (GAMA) im Urin ausgeschieden. Das Mengenverhältnis GAMA zu AAMA im Urin wird durch den Lebensstil, wie Rauchen oder Alkoholkonsum, als auch durch verschiedene Enzymaktivitäten beeinflusst.

Hämoglobinaddukte von Acrylamid und Glycidamid bilden sich im zirkulierenden Blut und bleiben erhalten, bis das Hämoglobin abgebaut wird. Entsprechende Addukte wurden bei allen untersuchten Personen der Normalbevölkerung nachgewiesen. Das Verhältnis von Glycidamid zu Acrylamid-Hämoglobin Addukten war mit Werten von bis zu 1,7 deutlich höher als das Verhältnis der Mercapursäure-Derivate im Urin. Dies weist darauf hin, dass Glycidamid reaktionsfreudiger als Acrylamid ist.^{24 25 77}

2. Die Entstehung und Bedeutung der MAK- und Höchstwerte toxikologischer Stoffe

2.1 Definition des MAK-Wertes

Der MAK-Wert (maximale Arbeitsplatz-Konzentration) ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebestoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel 8-stündigen Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt. (Definition Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1972)

2.2 Aufgaben des MAK-Wertes

MAK-Werte dienen dem Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz. Sie geben eine Beurteilung über die Bedenklichkeit der Exposition am Arbeitsplatz ab. Allerdings stellen die MAK-Werte keine Konstanten dar, aus denen bei Exposition ab einer bestimmten Menge eine entsprechende Wirkung herausgerechnet werden kann. Auch eine Schädigung von mit Giftstoffen exponierten Arbeitern kann aus diesen Werten nicht abgeleitet werden. Aus diesem Grund lassen sich die von der MAK-Kommission aufgeführten Werte bestimmter Giftstoffe nicht absolut setzen; im Einzelfall können sie kein Gutachten eines medizinischen Sachverständigen ersetzen. Eine Einhaltung der MAK-Wertgrenzen entbehrt keiner regelmäßigen, arbeitsmedizinischen Kontrolle der Arbeitnehmer. Hochrechnungen oder Umrechnungen, bezogen auf das weitere Umfeld der Gefahrstoffexponierten, sind ebenfalls nicht möglich. Meistens wird der MAK-Wert als Durchschnittswert über einen bestimmten Zeitraum, d.h. eine Arbeitsschicht von 8 Stunden, angegeben. In die Aufstellung eines MAK Wertes fließen die eigentlichen Stoffwirkungen ein. Wichtigster Punkt sind die nach aktuellem Stand der Wissenschaft erlangten Kriterien des Gesundheitsschutzes. Für kanzerogene oder sensibilisierend wirkende Substanzen kann keine sicher unschädliche untere Konzentration angegeben und somit auch kein MAK-Wert berechnet werden; anhand produktionspezifischer Gegebenheiten einer Substanz werden für diese Stoffe

ggfs. technische Richtkonzentrationen (TRK) festgelegt, die eine Gefährdung der Arbeitnehmer minimieren soll.

2.3 Entstehung eines MAK-Wertes

Neu zu beurteilende Stoffe werden dringlichkeitsabhängig und nach praktischen arbeitsmedizinischen Bedürfnissen von der Kommission bearbeitet. Voraussetzung für die Aufstellung eines MAK-Wertes sind ausreichende toxikologische und arbeitsmedizinische bzw. arbeitshygienische Erfahrungen beim Umgang mit dem Stoff.

MAK-Werte werden von der „Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ abgeleitet und basieren ausschließlich auf wissenschaftlichen Erkenntnissen. Unter alljährlichen Revisionen werden die jeweils aktuell geltenden Werte in der MAK- und BAT Wertliste veröffentlicht. Der MAK-Kommission stehen Verfahrensprinzipien zur MAK-Werterhebung zur Verfügung, die sich im wesentlichen mit den von der europäischen Arbeitsstoffkommission (Scientific Committee on „Occupational Exposure Limits“/SCOEL) aufgestellten Verfahrensregeln decken.¹⁰⁵

2.3.1 Datenerhebung

Aus allen vorliegenden Daten müssen die sensitivsten Endpunkte charakterisiert werden, d.h. diejenigen Effekte, die bei steigender Exposition zuerst auftreten. Dabei werden lokale Effekte, d.h. die Einwirkung der Substanz auf die Kontaktfläche (Haut, Schleimhäute, Bindehäute, Respirationstrakt) bei lokaler Exposition, und systemische Effekte (Folgen der Aufnahme im Organismus) berücksichtigt. Für diese beiden Wirkeigenschaften gelten meistens unterschiedliche Konzentrations-Wirkungsbeziehungen. Die MAK-Wertableitung orientiert sich an dem sogenannten „no observed adverse effect level“ (NOAEL) für den empfindlichsten Endpunkt, der Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Des Weiteren ist die Relevanz dieses Effektes zu beurteilen. Eine genaue Definition für relevante „adverse Effekte“ gibt es momentan nicht, so dass eine Beurteilung aller beobachteten Gesundheitsgefährdungen individuell (von Fall zu Fall) durchgeführt werden muss.^{106 107} Der höchste Stellenwert wird den direkten Erfahrungen beim Menschen für die Ableitung

eines Arbeitsplatzgrenzwertes eingeräumt, wobei auch Wirkungen von analogen Stoffen mit einbezogen werden können.

Um eine Auswahl der zur Verfügung stehenden Literatur treffen zu können, werden zunächst die aus epidemiologischen Studien veröffentlichten Daten und arbeitsmedizinische Erfahrungen in Datenbanken berücksichtigt. Um humantoxikologische Daten zu berücksichtigen, muss neben der Beschreibung der Wirkung auch eine Konzentrationsangabe für die Expositionshöhe gegeben sein, was in der Regel nicht der Fall ist. Aus diesem Grund werden humanepidemiologische Daten für die Klassifizierung einer Kanzerogenität verwendet, nicht jedoch für die Ableitung eines Grenzwertes.

Falls keine Humandaten vorliegen, werden tierexperimentelle toxikologische Daten ausgewertet. Für alle beschriebenen toxischen Effekte erfolgt zuerst die Auswertung bezüglich ihrer Relevanz für den Menschen. Gleichzeitig werden die Arbeiten auf Richtigkeit überprüft; ggf. werden auch unveröffentlichte interne Firmenunterlagen mit berücksichtigt. Ob eine Studie in die Bewertung mit eingebracht werden kann, wird demnach auch von Fall zu Fall entschieden.

Häufig sind neu beschriebene dermal irritative oder zentralnervös dämpfende Nebenwirkungen Anlass für eine Überprüfung einer Substanz. Da Querschnittsstudien mit nur einmaliger Erhebung der Expositionshöhe und einmaliger Untersuchung der Exponierten keine sicheren Rückschlüsse auf die Ursache der Beschwerden zulassen, werden Längsschnittstudien mit wiederholten Untersuchungen der Exponierten eine bevorzugte Rolle in der Grenzwertbestimmung eingeräumt. Hierzu werden auch Studien unter kontrollierten Bedingungen an Freiwilligen mit einbezogen. Sollte ein NOAEL aus den Erfahrungen beim Menschen abgeleitet worden sein, so wird der MAK-Wert in der Regel auf Höhe dieser Konzentration festgelegt.

2.3.2 Ableitung eines Grenzwertes

Da für die meisten Stoffwirkungen keine entsprechende Erfahrungen am Menschen vorliegen, werden MAK-Werte in der Regel aus tierexperimentellen Ergebnissen abgeleitet. Unter modernen Richtlinien (good laboratory practice GLP) durchgeführte tierexperimentelle Studien lassen eine genauere Expositionscharakterisierung sowie die Ableitung einer exakten Dosis-Wirkungsbeziehung zu.

Um einen MAK-Wert festzulegen, wird ein NOAEL aus einer validen Studie am Versuchstier, für die bei der niedrigsten Konzentration aufgetretenen relevanten Wirkungen, abgeleitet. Dabei müssen der Expositionsweg und die Expositionsdauer (in der Regel 90 Tage) den Bedingungen am Arbeitsplatz entsprechen. Basiert der NOAEL auf den tierexperimentellen Ergebnissen, d.h. wird eine noch nicht toxische Konzentration beschrieben, so wird der MAK-Wert auf 10% des NOAELs des Tieres festgelegt. Diese Reduktion begründet sich daraus, dass Menschen empfindlicher auf Schadstoffe reagieren können als Versuchstiere; eine Verminderung auf mehr als 10% der NOAEL-Konzentration ist möglich, hierzu ist es allerdings erforderlich nachzuweisen, dass Mensch und Versuchstier sehr ähnlich durch die fragile Substanz beeinflusst werden. Auf Besonderheiten in der MAK und BAT-Wertfestlegung, die für spezifische Substanzen (z.B. Gase, Substanzen mit Hautirritationen, geruchsirritierende Substanzen) soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Auch auf die Ableitung von biologischen Arbeitsplatztoleranz-Werten (BAT) oder technischen Richtkonzentrationen (TRK) soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

2.3.3. Festsetzung eines Grenzwertes

Der MAK-Wert gilt für die Exposition von Reinstoffen. Wirkungen von Stoffgemischen können derzeit durch rechnerische Verfahren oder durch auf epidemiologischen Studien mit Stoffgemischen basierende Daten nicht hochgerechnet werden. Auch sind momentan keine geeigneten Methoden bekannt, wie die Vielzahl von verstärkenden und abschwächenden Faktoren in einem Stoffgemisch errechnet und festgelegt werden können; Ausnahmen hiervon, z.B. für polychlorierte Biphenyle, sollen an dieser Stelle nicht diskutiert werden.

Wichtig ist zu beachten, dass die MAK- und BAT-Wertfestlegung keiner formalisierten Regel folgt, sondern vielmehr unter Berücksichtigung einer „von Fall zu Fall Evaluation“ unter Berücksichtigung von toxikologischen und arbeitsmedizinischen Gesichtspunkten Grenzwerte festgesetzt werden. Die in der Literatur dargestellten toxischen und epidemiologischen Angaben werden nach Endpunkten gegliedert und dargestellt und dienen als Diskussionsgrundlage innerhalb der Kommission zur MAK-Wertableitung. Hierbei werden weiterhin folgende Punkte mit einbezogen: physikalisch-

chemische Eigenschaften, Hautresorption, sensibilisierende Wirkung, krebserzeugende Wirkung, fruchtschädigende und keimzellmutagene Wirkung. Bei neuen Erkenntnissen für Substanzen, für die ein MAK-Wert bereits festgelegt wurde, erfolgt eine Reevaluation des MAK-Wertes und ggf. eine Änderung oder Neueinstufung.

Nach der Verabschiedung eines MAK-Wertes durch die Senatskommission der deutschen Forschungsgemeinschaft wird die ausführliche wissenschaftliche Begründung in der Reihe „Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten“ veröffentlicht. In Jahresberichten werden des Weiteren Ergänzungen hierzu dargestellt. Diese publizierten Werte entsprechen dem „Stand der Technik“ und sind damit für den Gesundheitsschutz für Arbeitnehmer relevant.

Nach der entsprechenden Grenzwertableitung erfolgt die Veröffentlichung im jährlichen Bericht der Deutschen Forschungsgemeinschaft/MAK Kommission (MAK und BAT Grenzwerte) sowie im „Zentralblatt für Arbeitsmedizin“, „Bundesarbeitsblatt“ und in „Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin“ mit einer ausführlichen Besprechung sowie Hinweisen zu Neuaufnahmen und Änderungen. Nach Verabschiedung der jährlichen MAK-Listen, werden der Landesausschuss für Arbeitsschutz und Sicherheitstechnik (LASI), der Bundesverband der deutschen Industrie, der Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften und der deutsche Gewerkschaftsbund offiziell über Änderungen informiert. Zweck dieser Maßnahme ist es auch, von diesen Organisationen rechtzeitig wissenschaftlich verwertbare Unterlagen zu den von der Kommission diskutierten Änderungen und Ergänzungen zu erhalten.

Die erforderlichen Schritte zur Ableitung und Überprüfung eines MAK-Wertes sind in Abbildung A 4 zusammengefasst.

Schritt 1

Vorschläge der Kommission für Stoffe, für welche eine Grenzwertfindung erforderlich scheint, von Arbeitgebern oder Arbeitsmedizinern
--

Schritt 2

Bearbeitung der Stoffe nach Dringlichkeit und praktischen, arbeitsmedizinischen Bedürfnissen

Schritt 3

Sichtung der arbeitsmedizinischen und arbeitshygienischen Erfahrungen mit dem Stoff durch die Kommission

Schritt 4

Überprüfung wissenschaftlicher Erkenntnisse, Auswertung einer Literatursuche sowie Überprüfung der Zitate auf Richtigkeit

Schritt 5

Validitätsprüfung der Studien

Schritt 6

Ermittlung der sensitivsten Endpunkte und Charakterisierung der Expositionen (Konzentration, Expositionsweg)

Schritt 7

Beurteilung der Adversität des Stoffes

Schritt 8

Vorlage aller Unterlagen der Kommission und Niederlage im wissenschaftlichen Sekretariat

Schritt 9

MAK-Wert wird auf Höhe des NOAEL festgelegt, wenn zuvor eine NOAEL-Ableitung anhand humanepidemiologischer Daten erfolgt ist. Stammen die Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien, erfolgt die Festlegung des MAK anhand des NOAELs unter Berücksichtigung von Sicherheitsfaktoren

Schritt 10

Veröffentlichung der ermittelten MAK-Werte einschließlich ausführlichen wissenschaftlichen Begründungen.

Schritt 11

Benachrichtigung des „Landesausschuss für Arbeitsschutz (LASI)“, „Bundesverband der deutschen Industrie“, „Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften“ sowie des „deutschen Gewerkschaftsbundes“.

2.4 MAK-Werte für besondere Schadstoffe

Die wie oben beschrieben abgeleiteten mittleren Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) werden schichtbezogen ermittelt und festgelegt. Eine Ausnahme von diesem Bezug auf einen Arbeitstag bildet die Exposition mit Stäuben (Feinstäube und Quarzstäube), deren Grenzwerte auf eine Mittlungsdauer von einem Jahr (Feinstäube) bzw. fünf Jahren (für Quarzstäube) festgelegt wurde. Langzeitgrenzwerte (über 35 Jahre) wurden des Weiteren auch von der WHO für Kohlenrubenfeinstaub sowie Quarzfeinstaub vorgeschlagen. ^{4d} Auch für Cadmium, Blei, Mangan und Quecksilber wurden Grenzwerte über 1 Jahr ^{4c} sowie Kurzzeitgrenzwerte über 24 Stunden für Kohlendisulfid, Trichlorethylen und Vanadium ^{4c} festgelegt.

Bei tumorinduzierenden Wirkungen, z.B. von Faserstäuben ^{99 100}, kann kein Grenzwert im Sinne einer sicher nicht kanzerogenen Wirkung festgelegt werden. Auch für das Auftreten chronischer Bronchitiden im Bergbau ¹⁰¹ wird eine kumulative Dosis als Produkt aus dem arithmetischen Konzentrationsmittelwert, multipliziert mit der Beschäftigungsdauer, ermittelt und ergibt ein Maß für die im bisherigen Arbeitsleben kumulativ erreichte Belastung eines Beschäftigten. Hier ist darauf zu achten, dass die Langzeitschwellenwerte, die in epidemiologischen Studien ermittelt wurden, durch den arithmetischen Langzeitmittelwert (arithmetischer Mittelwert AM) nicht überschritten werden. Um dies zu gewährleisten, wird der schichtbezogene MAK-Wert in die Nähe des Zahlenwertes der Langzeitwirkungsschwelle festgesetzt.

Aus praktischen Erwägungen ist die Definition von während einer Schicht zulässigen Spitzenwerten erforderlich. Bei einigen sich in der Lunge kumulierenden Stäuben, ist die während den Arbeitsschichten inhalierte Menge (Schichtmittelwerte) vernachlässigbar im Vergleich zu den in der Lunge deponierten Staubmengen im Verlauf von mehreren Jahren. In diesem Fall können die Mittelwerte (Werte der mittleren Arbeitsplatzkonzentration einzelner

Schichten) oberhalb des MAK-Wertes für eine begrenzte Anzahl von Tagen durchaus toleriert werden. Voraussetzung ist, dass die Höhe des MAK-Wertes durch das arithmetische Mittel der Schichtmittelwerte nicht überschritten wird. Ist die Häufigkeitsverteilung der Schichtmittelwerte niedrig variant, d.h. es existieren keine GS-Werte, kann man davon ausgehen, dass eine besonders gute arbeitsmedizinische Überwachung möglich ist. Durch die Umrechnung des Langzeitgrenzwertes mit einem maximalen Überschreitungsfaktor ist es möglich, eine Grenze mit Schichtbezug einzuführen, die ähnlich eines MAK-Wertes überwacht werden kann.

GS-Werte von „zwei“ werden bereits mehrfach zur Überführung von Langzeitgrenzwerten in Kurzzeitgrenzwerte verwendet. Die EU legte bereits für die Umrechnung des Grenzwertes für Vinylchloridmonomere ebenfalls einen von Faktor 2 fest.¹⁰² Auch für die Umrechnung zwischen Langzeit- und Schichtgrenzwerte wurde ein Faktor 2 festgelegt¹⁰³, so auch in Deutschland¹⁰⁴.

2.5 Entstehung biologischer Leitwerte (BLW)

Biologische Leitwerte werden nur für solche gefährlichen Stoffe benannt, für die aufgrund ihrer kanzerogenen Eigenschaften keine arbeitsmedizinisch-toxikologisch begründeten BAT-Werte aufgestellt werden können, und für die keine ausreichende Datenlage für eine EKA-Korrelation vorliegt. Der BLW orientiert sich dabei an den arbeitsmedizinischen und arbeitshygienischen Erfahrungen im Umgang mit dem gefährlichen Stoff, unter Heranziehung toxikologischer Erkenntnisse. Sowohl durch Einhaltung des biologischen Leitwertes, als auch der EKA-Werte kann dabei allerdings das Risiko einer Beeinträchtigung der Gesundheit nicht ausgeschlossen werden, es wird jedoch auf das geringste technisch realisierbare Maß minimiert.

Als Vergleichsgrundlage für arbeits- oder umweltmedizinische Belastungen dienen immer auch entsprechende Referenzwerte. Der Referenzwert für einen chemischen Stoff in einem Körpermedium (z. B. Blut, Urin) ist ein Wert, der aus der Untersuchung einer möglichst repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung abgeleitet worden ist. Dabei wird als Referenzwert in der Regel das 95. Perzentil der Messwerte einer Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der Referenzpopulation festgelegt. Dieser Referenzwert ist demnach kein toxikologisch begründeter Schwellenwert

sondern beruht ausschließlich auf epidemiologischen Daten. Dieser Referenzwert beschreibt die unvermeidbare Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung durch diese Substanz. Sie kann zusätzlich durch Alter, Geschlecht oder individuelle Lebensgewohnheiten wie z. B. das Rauchen beeinflusst werden. Demnach kann auf der Basis dieses Wertes abgeschätzt werden, ob im Einzelfall eine zusätzliche Belastung gegenüber einem Schadstoff (am Arbeitsplatz oder aus der Umwelt) vorliegt.

2.6 Ableitung und Begründung von technischen Richtkonzentrationen (TRK)

Unter der Technischen Richtkonzentration (TRK) eines gefährlichen Stoffes versteht man diejenige Konzentration als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft, die nach dem Stand der Technik nicht überschritten werden darf (§ 3 Abs. 7 GefStoffV), und die als Anhalt für die zu treffenden Schutzmaßnahmen und die messtechnische Überwachung am Arbeitsplatz heranzuziehen ist. Technische Richtkonzentrationen werden nur für solche gefährlichen Stoffe benannt, für die zur Zeit keine toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeten maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) aufgestellt werden können. Die Einhaltung der Technischen Richtkonzentration am Arbeitsplatz soll das Risiko einer Beeinträchtigung der Gesundheit vermindern, vermag dieses jedoch nicht vollständig auszuschließen.

Die Technische Richtkonzentration orientiert sich an den technischen Gegebenheiten und den Möglichkeiten der technischen Prophylaxe unter Heranziehung arbeitsmedizinischer Erfahrungen im Umgang mit dem gefährlichen Stoff und toxikologischer Erkenntnisse.

Der Arbeitgeber hat dafür zu sorgen, dass die Technische Richtkonzentration unterschritten wird. Da bei Einhaltung der Technischen Richtkonzentration das Risiko einer Beeinträchtigung der Gesundheit nicht vollständig auszuschließen ist, sind durch fortgesetzte Verbesserungen der technischen Gegebenheiten und der technischen Schutzmaßnahmen Konzentrationen anzustreben, die möglichst weit unterhalb der Technischen Richtkonzentration liegen.

Technische Richtkonzentrationen bedürfen der steten Anpassung an den Stand der technischen Entwicklung und der analytischen Möglichkeiten sowie der Überprüfung nach dem Stand der arbeitsmedizinischen und toxikologischen Kenntnisse.

TRK-Werte werden aufgestellt für krebserzeugende Stoffe und für krebverdächtige Stoffe, für die kein MAK-Wert besteht. Für die Festlegung der Höhe der Werte sind maßgebend:

- die Möglichkeit, die Stoffkonzentrationen im Bereich des TRK-Wertes analytisch zu bestimmen,
- der derzeitige Stand der verfahrens- und lüftungstechnischen Maßnahmen unter Berücksichtigung des in naher Zukunft technisch Erreichbaren,
- die Berücksichtigung vorliegender arbeitsmedizinischer Erfahrungen oder toxikologischer Erkenntnisse.

Da für krebserzeugende Stoffe keine wirkungsfreien Grenzdosen ermittelt werden können, ist aus arbeitsmedizinischen Gründen sowohl die Unterschreitung der TRK-Werte im Betrieb anzustreben als auch die stufenweise Herabsetzung der TRK-Werte durch den Ausschuss für Gefahrstoffe wahrscheinlich.

TRK-Werte sind Schichtmittelwerte bei in der Regel täglich achtstündiger Exposition und bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden (in Vierschichtbetrieben 42 Stunden je Woche im Durchschnitt von vier aufeinanderfolgenden Wochen).

Der Schichtmittelwert ist in jedem Fall einzuhalten. Für die Begrenzung der Kurzzeitexpositionen nach oben gilt folgende Regelung:

Kurzzeitwerthöhe $5 \times \text{TRK}$

Kurzzeitwertdauer 15 min/Mittelwert

maximale Häufigkeit pro Schicht: 5

minimaler Zeitabstand: 1 h

Für eine zusätzliche Begrenzung von Expositionsspitzen gegenüber krebserzeugenden Stoffen sprechen verschiedene Überlegungen:

1. Das Minimierungsgebot für die Exposition gegenüber Gefahrstoffen, wie es allgemein in § 19 GefStoffV verankert ist, gebietet insbesondere beim Umgang mit krebserzeugenden Stoffen Spitzenkonzentrationen nach dem Stand der Technik zu begrenzen.
2. Nach vorliegender Erkenntnis ist die Exposition bei vielen Tätigkeiten und Verfahren (in Klein- und Mittelbetrieben) derart strukturiert, dass kurzzeitige Belastungen von 0,5 bis 2 Stunden Dauer pro Schicht überwiegen. Ein

Grenzwert, der ausschließlich auf die mittlere Exposition während einer 8-stündigen Schicht abstellt, ist für die Beurteilung der typischen kurzzeitigen Belastungssituationen nur von sehr geringer Aussagekraft.

3. Aus toxikologischer Sicht lassen sich Hinweise auf die besondere Wirksamkeit einiger krebserzeugender Stoffe anführen, wenn sie in hohen Einzeldosen appliziert wurden.

Aus Mangel an toxikologischen Daten ist es aber nicht möglich, krebserzeugende Stoffe begründet einer oder verschiedenen der vorhandenen Kurzzeitwertkategorien zuzuordnen. Eine Begrenzung von Expositionsspitzen gegenüber krebserzeugenden Stoffen hat deshalb auf der Basis von Überlegungen zum Stand der Technik und u. U. auch unter pragmatischen Gesichtspunkten zu erfolgen.

Grundsätzlich sind auch kurzzeitige Expositionsspitzen gegenüber krebserzeugenden Stoffen durch technische und organisatorische Maßnahmen so niedrig wie möglich zu halten (Minimierungsgebot). Dies ist eine Zielvorgabe für die Ausgestaltung eines Arbeitsplatzes und eines Arbeitsverfahrens.

Dem Vorschlag für eine Kurzzeitwertregelung lagen Meßtechnik sowie Analytik zugrunde.

Die messtechnische Bestimmung der Höhe einer kurzzeitigen Konzentrationsspitze eines Stoffes als „Momentanwert“ in der Luft am Arbeitsplatz stößt in der Praxis auf unüberwindliche Schwierigkeiten, von grundsätzlichen Überlegungen einmal abgesehen. Die Entscheidung über die Einhaltung eines Kurzzeit-Grenzwertes kann deshalb messtechnisch nur auf der Mittelwertbildung über eine angemessene Zeitspanne basieren.

Wesentliches Element eines Grenzwertkonzeptes ist, dass sowohl Anwender als auch Aufsichtsdienste und -behörden durch Messungen sicher feststellen können, ob ein Grenzwert eingehalten oder nicht eingehalten ist. Die messtechnische Überwachung eines Kurzzeitwertes muss über den Konzentrationsmittelwert während einer angemessenen Zeitspanne erfolgen.

Diese Zeitspanne stellt die kürzeste überwachbare Kurzzeitwertdauer dar. Geht man davon aus, dass die überwiegende Zahl der Stoffe mit TRK-Wert durch anreichernde Probenahme messtechnisch erfasst wird, so lässt sich aus der Bestimmungsgrenze des Messverfahrens und der Sammelrate die kürzeste Probenahmedauer ermitteln, die erforderlich ist, um einen Messwert mit

ausreichender Aussagesicherheit zu erzeugen.

Nach vorliegender Erfahrung sind Messzeiten von 5 Minuten nicht ausreichend, um bei stark veränderlichen Raumlufkonzentrationen die Expositionsverhältnisse durch Messungen richtig und reproduzierbar zu erfassen. Bei personengetragener Probennahme sind enorme Zeitfehler zu gewärtigen. Ursache hierfür sind die erforderlichen Manipulationen bei der Inbetriebnahme und beim Abschalten der Probenahmevorrichtung und die damit verbundene Störung der Expositionsverhältnisse. Dieser Fehler trägt mit anderen Probennahmefehlern zum Gesamtfehler des Messverfahrens bei. Der relative Zeitfehler lässt sich durch Verlängerung der Probennahmedauer auf ein tolerierbares Maß senken. Als ausreichend können 15 Minuten angesehen werden. Dies ist die Zeitbasis, die auch von anderer Seite vorgeschlagen wird. Systematische Untersuchungen zur Höhe der Expositionsspitzen an Arbeitsplätzen für die verschiedenen krebserzeugenden Stoffe mit TRK-Wert liegen noch nicht vor. Es ist aber offensichtlich, dass mit kleiner werdender Mittelungsdauer die Höhe der Expositionsspitzen zunehmen. Für die Tag-zu-Tag-Schwankungen der Exposition wurde in einer branchenübergreifenden Studie für die geometrische Standardabweichung ein Wert von 2,7 als geeignete Schätzung zugrunde gelegt. Für eine Reihe dampfförmig vorliegender Stoffe werden bei Einhaltung von Maßnahmen nach dem Stand der Technik Konzentrationsspitzen bei 15minütiger Mittelungsdauer von ca. 20 ml/m³ festgestellt. Dies bestätigte sich auch bei Messungen von Benzol als Expositionsspitzen

Für krebserzeugende Gefahrstoffe lassen sich nach dem Stand des Wissens keine unwirksamen Konzentrationen (Dosen) bestimmen. Selbst wenn sich für einzelne Kanzerogene Wirkungsschwellen sicher nachweisen ließen, so sind diese schon deshalb nicht verlässlich, da die Wirkung der Gefahrstoffe in der Regel auf bereits mehr oder weniger in Richtung Krebs vorbelastete oder vorgeschädigte Gewebe trifft. Eine solche

Vorbelastung tritt schon spontan durch zellinterne Vorgänge wahrscheinlich häufig auf. Faktoren auch des »normalen« Lebensstils können die Vorbelastung weiter erhöhen. Eine so bedingte Schädigung ist schwer vermeidbar und zum Teil sogar nicht vermeidbar. Um so notwendiger ist es, zusätzliche Risiken durch exogene Gefahrstoffe so klein wie möglich zu halten. Zur Frage des

Risikos von Expositionsspitzen liegen nur sehr wenige verlässliche Untersuchungen vor. Man ging jahrzehntelang davon aus, dass sich bei krebserzeugenden Stoffen alle Einzeldosen verlustlos (= irreversibel) addieren und die Zellen in Richtung Krebs verändern. Erst in der jüngsten Vergangenheit wurden immer mehr zelluläre Vorgänge bekannt, durch welche die von Kanzerogenen an der DNA gesetzten Schäden in beträchtlichem Umfang repariert werden können. Die Reparaturmechanismen können durch hohe und dadurch häufig noch zusätzlich akut toxische Konzentrationen des Kanzerogens gestört werden. Durch hohe Kanzerogen-Konzentrationen können aber nicht nur die Reparaturmechanismen gestört werden, sondern auch die Entgiftungsmechanismen, welche den Gefahrstoff durch metabolische Umwandlung mindestens teilweise unschädlich machen.

Es liegen nur einige Versuche vor, in denen bei gleicher Gesamtdosis und auch sonst gleichen Bedingungen die Wirkung von Stoßdosen (= hohe Spitzenkonzentrationen) mit der Wirkung einer mehr gleichmäßigen Verteilung der Dosen (= weniger hohe Spitzenkonzentrationen) verglichen wurden. (aus: BArbBl. 9/1993 S. 36)

3. Datenquellen

Für die vorliegende Arbeit wurden die wissenschaftlichen Datenbanken Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed) und Toxnet (www.toxnet.nlm.nih.gov) ausgewertet. Die für die jeweiligen Suchen verwendeten Schlüsselwörter waren: „acrylamide“, „acrylamide toxicology“, „maximum value acrylamide“, „carcinogenic acrylamide“, „mutagenic acrylamide“ sowie die namentliche Suche nach den Arbeiten der wissenschaftlichen Leiter von 99 Studien.

Neben der Primärliteratur wurden die Bewertungen der folgenden nationalen und internationalen Organisationen ausgewertet:

National:

„Liste der MAK-und BAT-Werte“, zwischen 1985 und 2006

„Toxikologische-Arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten“, 43.

Lieferung 2007 (herausgegeben von Wiley-VCH/Weinheim)

International:

World Health Organization (WHO) (3A, 3B)

www.who.int

Food and Agriculture Organization (FAO)

www.fao.org

European Food Safety Authority (EFSA)

www.efsa.europa.eu

Europäische Union (EU)

www.europa.eu

Confederation of the Food and Drink industries (CIAA)

www.ciaa.de

4. Entwicklung der toxikologischen Acrylamidbewertung im nationalen und internationalen Vergleich

4.1 Nationale Acrylamidbewertung

1984	Aufnahme von Acrylamid durch die MAK-Kommission
1985	Einteilung in Rubrik H (Substanz, die dermal aufgenommen wird) Einstufung in Rubrik III 2A (Substanz mit krebserzeugender Wirkung)
1990	Aufnahme in die Kategorie Stoffe mit erbgutverändernden Wirkung
1992	geplante Zuteilung eines BAT
1996	Reevaluation
1997	Einteilung in die Rubrik krebserzeugende Arbeitsstoffe
1998	Einteilung in die Rubrik krebserzeugende Arbeitsstoffe Gruppe II
2003	Reevaluation des krebserzeugenden Potentials
2006	Einstufung in die Gruppe Sh (Stoffe mit Sensibilisierung der Haut)
2007	Bestätigung der Einstufung in Kategorie 2 für krebserzeugende Stoffe und in Kategorie 2 für keimzellmutagene Stoffe Ableitung eines BLW
2008	Änderung der Untersuchungsmodalitäten für Acrylamid

Aufnahme von Acrylamid durch die MAK-Kommission (1984/1985)

Die ersten Überlegungen der MAK-Kommission, die Substanz Acrylamid auf toxische, karzinogene, teratogene und reproduktionstoxische Eigenschaften zu prüfen, fand im Juni 1984 statt. Zwar waren bisher publizierte Mutagenitätstests (Ames Test) mit Salmonellen aus den Jahren 1983¹³, 1983/1984⁶⁸ und 1984⁸³ negativ, allerdings gab es erste tierexperimentelle Hinweise auf eine Kanzerogenität von Acrylamid. Der Kommission lagen als Grundlage für die Bewertung u.a. ein (Zwischen)-Bericht über eine 2-Jahre-Trinkwasser-Studie an Ratten der Dow Chemical Company aus dem Jahr 1984 vor, die durch Johnson et al., 1986⁷¹ ausführlich publiziert wurde. Des Weiteren lagen in diesem Jahr schon erste Anhaltspunkte auf Genotoxizität⁸⁸ vor, die auf

tierexperimentellen Untersuchungen an Mäusen basierten. Epidemiologische Untersuchungen zur Humankanzerogenität von Acrylamid lagen in diesem Jahr nicht vor und konnten damit der Bewertung nicht zugrunde liegen. Die Bewertung toxischer Eigenschaften von Acrylamid wurde dann im Jahre 1985 durchgeführt. Seitdem ist Acrylamid als Substanz mit gesundheitsgefährdetem Potential in den Jahresberichten der MAK-Kommission (jährliche MAK und BAT Liste) zu finden.

Einstufung in Rubrik H (Substanzen, die auf dermale Weg in den Körper gelangen), sowie Einstufung in Kategorie III 2 A (Substanz mit krebserzeugender Wirkung) 1985

Im Jahr 1985 erfolgte die Einstufung der Substanz in die Kategorie H. In dieser Kategorie sind Substanzen zu finden, die die Fähigkeit besitzen, in relevanten Mengen auf dermale Weg in den Körper zu gelangen. Grundlage hierfür waren Untersuchungen an Ratten, die 46,5 mg/kg KG eines radioaktiv markierten Acrylamids dermal appliziert bekamen. Serumuntersuchungen ergaben, dass über einen Zeitraum von 24 Stunden 14-30 % der applizierten Radioaktivität, über die Haut resorbiert wurden. Im Jahre 2003 wurden diese Beobachtungen durch Metabolismus-Untersuchungen an Ratten nach dermalen Resorption bestätigt. (2,3-¹⁴C) markiertes, in Wasser gelöstes Acrylamid (138 mg/kg KG) wurde Ratten auf rasierte Haut appliziert. Über 24 Stunden wurden Urin und Kot der Tiere gesammelt und auf Acrylamidabbauprodukte untersucht. Die Elimination erfolgte hauptsächlich über den Urin; mit 44 % der applizierten Dosis. Im Urin konnten mit ¹³C- NMR-Untersuchungen vor allem Konjugate des Acrylamid-Derivates Glycinamid nachgewiesen werden (AM-GSH). AM-GSH war demnach der Hauptmetabolisierungsweg im Urin und machte einen Anteil von 52% der insgesamt nachgewiesenen Acrylamidmenge aus¹¹.

Da 1985 noch kein geeignetes Biomonitoring-Verfahren für den Menschen entwickelt war, konnte auf keine quantitativen epidemiologischen Daten zurückgegriffen werden.

Ebenfalls im Jahre 1985 stufte die MAK Kommission Acrylamid in die Rubrik „Substanz mit krebserzeugender Wirkung“ (Kategorie III A2) ein. In dieser Kategorie werden Stoffe eingeteilt, die sich zunächst nur in tierexperimentellen Untersuchungen als kanzerogen erwiesen haben unter Bedingungen, die mit

denen am Arbeitsplatz vergleichbar sind. Für Substanzen, die in der Gruppe III A 2 eingestuft wurden, liegen jedoch keine Hinweise auf eine spezifische krebserzeugende Wirkung beim Menschen vor (Fehlen von epidemiologischen Studien). Aus Vorsorgegründen wird empfohlen, dass Arbeiter mit solchen Stoffen nicht in Kontakt kommen. Wenn trotzdem eine Arbeit mit diesen Stoffgruppen nötig ist, werden besondere Schutzmaßnahmen und Monitoring-Einrichtungen notwendig, z.B. Kontrolle der Arbeitsluft mit ausreichend sensiblen Messinstrumenten; regelmäßige ärztliche Kontrolle und Überprüfung, ob der zu untersuchende Stoff oder seine Metaboliten im Organismus nachweisbar sind; zusätzliche besondere Schutzmaßnahmen für den Arbeitnehmer (Schutzhandschuhe, Atemschutz etc.) sind durchzuführen.

Die Grundlage dieser Einstufung als möglicherweise kanzerogene Substanz waren die durch Johnson et al im Jahre 1986⁷¹ veröffentlichte Daten, die der Kommission teilweise als Zwischenbericht bereits 1984/1985 vorlagen (siehe Abbildung A5). In dieser Studie wurden männliche und weibliche Fischer 344-Ratten mit 0; 0,1; 0,5; und 2 mg/kg KG Acrylamid über das Trinkwasser 2 Jahre lang behandelt (chronische Toxizität, Kanzerogenität). In der höchsten Dosisgruppe wurden folgende toxische Effekte bei den Tieren beobachtet: das Körpergewicht der männlichen Ratten war etwas verringert (4%); die Mortalität war am Ende der Studie, beginnend ab dem 21. Monat statistisch signifikant erhöht; des Weiteren war eine histologisch nachweisbare Degeneration der peripheren Nerven zu beobachten. Bei weiblichen Ratten fand sich in der höchsten Dosis eine erhöhte Inzidenz für Mammatumoren, Tumoren des ZNS, der Schilddrüse, des Rachenraumes, der Klitoris und des Uterus. Der Grund für die besondere Empfindlichkeit des Peritoneums der Tunica vaginalis testis bei männlichen Tieren ist nicht bekannt. Leydigzelltumoren des Hodens waren nach 18 Monaten mit 70-100% bei fast allen Versuchstieren zu finden. Der Versuch von Johnson et al. zeigte erstmals, dass Acrylamid bei der Ratte ein signifikantes kanzerogenes Potential besitzt. Die Stärke der tumorauslösenden Wirkung ist jedoch anhand der gemessenen Tumorzahlen, der Länge der Induktionszeiten, der Breite des Tumorspektrums und der tumorauslösenden Dosen verhältnismäßig gering, im Vergleich zu potenten Karzinogenen wie aromatischen Aminen an der Blase oder N-Nitrosamine. Unterhalb der Dosis von 2 mg/kg KG am Tag konnten neben einer toxischen Wirkung auf das

periphere Nervensystem auch skrotale Mesotheliome bei den männlichen Tieren beobachtet werden (histologisch benigne Neoplasie des Skrotums). Eine nur geringe Spontaninzidenz dieses Tumors wurde bei F344-Ratten beobachtet. Weitere tierexperimentelle Untersuchungen von Bull et al., 1984⁶⁸ flossen ebenfalls in die Erstbewertung mit ein. Darin wurden Sencar-Mäusen (Gruppen zu je 40 Mäusen) mit insgesamt 75, 150, oder 300 mg Acrylamid/kg KG in 6 Applikationen innerhalb von zwei Wochen dermal (Lösung in Ethanol), oral (wässrige Lösung) oder i.p. (wässrige Lösung) behandelt. Als Positivkontrolle diente das bekannte Karzinogen Urethan (300 mg/kg KG oral in wässriger Lösung). Anschließend wurde den Tieren als Promotor 1,0 Mikrogramm 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA), gelöst in 0,2 ml Aceton 3x wöchentlich über einen Zeitraum von 20 Wochen lokal auf die Haut appliziert. Nach einem Jahr zeigte sich ein dosisabhängiger Inzidenzanstieg von benignen und malignen Hauttumoren bei den Mäusen, die mit dem Promotor und Acrylamid behandelt wurden, im Vergleich zu der Gruppe, die ausschließlich mit Acrylamid behandelt wurde, und belegt eine hautkarzinogene Wirkung von Acrylamid.

Eine weitere Studie der gleichen Arbeitsgruppe konnte ebenfalls 1984 einen dosisabhängigen Zusammenhang von Acrylamid-Aufnahme und der Ausbildung von Lungenadenomen nachweisen. A/J-Mäuse, die spontan zur Ausbildung von Lungenadenomen neigen, erhielten 3x/Woche über eine Gesamtdauer von 8 Wochen insgesamt 150, 300 oder 600 mg Acrylamid/kg KG oral (jeweils 40 männliche und 40 weibliche Tiere pro Gruppe) bzw. zwischen 24 und 1440 mg/kg KG i.p (jeweils 16 männliche und 16 weibliche Tiere pro Gruppe). Nach 6-7 Monaten war die Inzidenz an Lungenadenomen bei den männlichen und weiblichen Mäusen erhöht, wenn sie 72 mg/kg KG und mehr i.p. erhalten hatten. Bei oraler Verabreichung wurden ab der niedrigsten Gesamtdosis von 150 mg/kg KG erhöhte Adenominzidenzen beobachtet, die Steigerung der Tumorzinzidenz war abhängig von der applizierten Acrylamiddosis. Der gleiche Effekt ließ sich mit Urethan auslösen. Die Ergebnisse müssen dahingehend interpretiert werden, dass Acrylamid Lungenkarzinome sowohl induzieren als auch promovieren kann.

Ebenfalls 1984 veröffentlichte die *American Cyanamid Co.*⁶⁹ eine 2-Jahres Studie, in der je 60 männliche und weibliche F 344-Ratten 0; 0,01; 0,1; 0,5 und

2 mg/kg KG Acrylamid am Tag im Trinkwasser appliziert bekamen. Die Untersuchung der Tiere erfolgte dann nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Ab einer Dosis von 0,5 mg/kg KG konnten bei den männlichen Versuchstieren vermehrt Mesotheliome der Tunica vaginalis testis sowie - ab einer Dosis von 2 mg/kg KG - benigne Veränderungen des Drüsen-Follikel-Epithels der Schilddrüse, vermehrte ZNS-Tumoren und eine erhöhte Sterblichkeit nachgewiesen werden. Bei den weiblichen Versuchstieren konnte ab einer Dosis von 2 mg/kg KG benigne und maligne Veränderungen der Brustdrüse sowie maligne ZNS-Tumoren und maligne und benigne Veränderungen des Drüsen-Follikel-Epithels der Schilddrüse, benigne Tumoren des Nasen-Rachen-Raumes, maligne Uterusveränderungen und benigne Klitorisveränderungen nachgewiesen werden.

Die Studie wurde im Jahre 1986 durch die Arbeitsgruppe von *Johnson et al.*⁷¹ ergänzt.

Wie oben bereits erwähnt, konnten keine direkten Daten für eine krebserzeugende Wirkung von Acrylamid beim Menschen gefunden werden.

Abbildung A5: Tumorbefunde bei F344-Ratten nach 2-jähriger Gabe von Acrylamid im Trinkwasser (Johnson et al. 1986)

	Acrylamid-Dosis pro Tag (mg/kg KG)				
	0	0,01	0,1	0,5	2,0
<i>weibliche Tiere (60 Tiere/Dosisgruppe)</i>					
Tumoren/Proliferation der Glia in Gehirn und Rückenmark	1/60	2/59	1/60	1/60	9/61*
Papillome Zunge, Lippe, harter Gaumen	0/60	3/60	2/60	1/60	7/6*
Adenokarzinome Uterus	1/60	2/60	1/59	0/59	5/60*
Adenome Klitorisdrüse	0/2	1/3	3/4	2/4	5/5*
follikuläre Tumoren Schilddrüse	1/58	0/59	1/59	1/58	5/60*
Mammatumoren	12/60	11/60	10/60	21/58	29/61*

männliche Tiere (60 Tiere/Dosisgruppe)

follikuläre Tumoren Schilddrüse	1/60	0/58	2/59	1/59	7/59*
Mesotheliome Tunica vaginalis testis	3/60	0/60	7/60	11/60*	10/60*

*p<0,05

Aufnahme in die Kategorie 2 (Stoffe mit erbgutverändernden Wirkung) sowie Ermittlung einer TRK (technische Richtkonzentration) 1990

Im Jahr 1990 gruppierte die MAK-Kommission Acrylamid in die Kategorie „Stoffe, mit erbgutverändernder Wirkung“ (Gruppe 2) ein. In dieser Kategorie werden Stoffe eingeteilt, die in tierexperimentellen Untersuchungen eine erbgutverändernde Wirkung gezeigt haben. Zwar zeigten sowohl der Fluktuationstest, als auch der Ames-Test an *Klebsiella pneumoniae* zunächst keine mutagene Wirkung⁶⁰, allerdings wurden bereits im Jahre 1985 erste Untersuchungen veröffentlicht, die belegten, dass der Acrylamid-Metabolit Glycidamid bei den *Salmonella*-Stämmen TA 100 und TA 1535 deutlich mutagen wirkte⁸⁴. Acrylamid in seiner ursprünglichen Form allerdings nicht mutagen ist^{68 60 83 85}. Allerdings zeigt Acrylamidbehandlung an *Drosophila melanogaster* sowohl somatische Mutationen als auch genomische Rekombinationen. Die Neubewertung des karzinogenen Potentials im Jahre 1990 bezog sich hauptsächlich auf 1978 veröffentlichte Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien, die eine erbgutverändernde Wirkung bestätigten. Shiraishi und Mitarbeiter konnten 1978⁸⁸ bei Mäusen chromosomale Aberrationen und Brüche in Spermatozyten nach 3-wöchiger Behandlung mit Acrylamid nachweisen, insbesondere eine extreme Reduktion der mitotischen Zellen 12 und 24 Stunden nach Behandlung mit 50, 100 und 150 mg/kg KG Acrylamid. Aneuploide und polyploide Zellen nahmen mit der Zeit zu, sowohl im Knochenmark als auch in den Spermatogonien während die Chromosomenaberrationsfrequenz im Knochenmark sowohl nach oraler als auch nach venöser Acrylamidapplikation unverändert blieb. Dies deutete darauf hin, dass Spermatogonien sensibler gegenüber Acrylamid reagierten als Knochenmarks-Stammzellen. Die SCE-Frequenz konnte sowohl in Spermatogonien als auch in Knochenmarkszellen erhöht nachgewiesen

werden. Acrylamid induziert zusätzlich 4-fach- Kettenabbrüche, 4-fach-Ringe (jeweils Reaktionen zweier kompletter Chromosomen), Chromosomenfragmente und univalente Strukturen, die in primären Spermatozyten sowohl nach oraler als auch nach venöser Acrylamidapplikation zu finden waren. Die Studie kann jedoch nicht unterscheiden, ob diese Veränderungen in den Spermatozyten stattfinden oder während der S-Phase der Spermatogenese.

Die Arbeitsgruppe um Knaap et al., 1984⁶⁰ fand in *in-vitro* Experimenten, dass Acrylamid in Säugerzellen strukturelle Chromosomenaberrationen auslöst. Dies geschah nach einer Gabe ab 1mg/ml nach 3-stündiger Behandlung von V79 Zellen, sowohl in An-, als auch in Abwesenheit metabolischer Aktivierung. Im Jahre 1988 fand die gleiche Arbeitsgruppe, dass in Maus-Lymphomzellen in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung Mutationen am TK- und am HPRT-Locus induziert wurden als Hinweis auf mutagene Eigenschaften (Punktmutationen). Nach Acrylamidbehandlung von Mäusen konnte eine dosisabhängige Korrelation zwischen Acrylamiddosis und der Häufigkeit von chromosomalen Aberrationen von Knochenmarkszellen gefunden werden (Adler et al., 1988)⁶³. Des Weiteren wurden bei einer Lymphom-Zelllinie (L5178 Y) nach 14-stündiger Acrylamidbehandlung (0,75 mg/ml) ohne metabolische Aktivierung vermehrte chromosomale Aberrationen gefunden⁸⁷. Smith et al.,⁹⁰ beschäftigte sich in einer Dominant-Letal-Studie an männlichen Ratten mit der Teratogenität von Acrylamid. In dieser Studie wurde den Ratten über 80 Tage Acrylamid in den Dosen 0; 15; 30 und 60 Mikrogramm/l über das Trinkwasser (0; 1,5; 2,8; 5,8 mg/kg KG) verabreicht. Während der letzten 8 Tage wurden die Ratten mit unbehandelten weiblichen Ratten verpaart. 14 Tage nach der Konzeption konnte eine dosisabhängige Erhöhung des prä-, und postimplantativen Absterbens von Embryonen festgestellt werden. In einem Translokationstest wurde von Shelby et al., 1987⁹¹ gezeigt, dass die 5-malige intraperitoneale Behandlung von Mäusen mit Acrylamid in den Dosen 40 oder 50 mg/kg KG in späten Spermatischen vererbare Chromosomen-Translokationen auslöste. Weitere Studien für die Acrylamid-Neubewertung durch die MAK-Kommission im Jahre 1990 waren die von Vontorkova⁹² durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen an

männlichen ICR-SPF-Mäusen, denen einmal 100 mg/kg KG oder zweimal 25, 50 und 100 mg/kg KG Acrylamid innerhalb von 18 Stunden verabreicht wurden. Nach 6, 18, 24 und 48 Stunden wurden Knochenmarkszellen auf chromosomale Aberrationen untersucht. Die Mäuse, die mit 100 mg/kg KG Acrylamid behandelt wurden, wiesen nach 18, 24 und 48 Stunden eine erhöhte Chromosomenaberrationenfrequenz auf, mit einem Maximum der Aberrationsfrequenz nach 24 Stunden. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Störungen der Chromosomenzahl sowie um Chromatidbrüche. Eine erhöhte Frequenz von Micronucleinen, Polychromatiden, und Erythrozyten konnte lediglich nach 24h festgestellt werden. 6 Stunden nach einer zweiten Dosis konnten in polychromatiden Erythrozyten und Micronuclei dosisabhängig erhöht nachgewiesen werden. Die Autoren beschrieben des Weiteren, dass Acrylamid klastogen in somatischen Zellen und Keimzellen wirkt, die Genotoxizität von Acrylamid jedoch unverstanden ist. Es wird eine Interaktion zwischen DNA-assoziierten Proteinen und Acrylamid als Ursache angenommen. Auch dieser erneuten Acrylamidbewertung konnten keine Erfahrungen am Menschen zugrunde gelegt werden.

Im Jahre 1993 wurde eine Studie von Bergmark et al.⁹³ veröffentlicht, in der 41 chinesische Arbeiter im Verlauf beobachtet wurden, die mit der Acrylamidsynthese (katalytische Hydratation von Acrylnitril) beauftragt waren. 10 weitere Arbeiter, die in der gleichen Stadt lebten, aber nicht am Herstellungsprozess beteiligt waren, dienten als Kontrollgruppe. Acrylamid und Acrylnitril wurden als Hämoglobin-Addukte durch die Edman-Abbau-Methode bestimmt (Umwandlung von Hämoglobin-Addukte in N-Valin-Addukte). Das Adduktlevel für Acrylamid bei den exponierten Arbeitern wurde mit 0,3-34 mmol/g Hb, für Acrylnitril mit 0,02-66 nmol/g Hb ermittelt; die niedrigen Level wurden durch Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) gemessen. Das Glycidamid-Addukt wurde stichprobenartig bei den Arbeitern mit 1,6-32 nmol/g Hb gemessen. Es fand sich eine sehr gute lineare Beziehung zwischen Acrylamid- und Glycidamid Addukten ($r=0,96$), das Verhältnis der *in-vivo* Menge von Glycidamid- zu Acrylamid-Addukten betrug 3:10. Auch hier bestätigten tierexperimentelle Studien die Humanbefunde, die belegten, dass es zu einer Metabolisierung von Acrylamid zu Glycidamid kommt. Der hohe Acrylamidgehalt bei den Exponierten im Vergleich zu den in der Luft

gemessenen Werten ließ vermuten, dass es zu einer signifikant hohen dermalen Aufnahme von Acrylamid kommt. Die durchschnittliche *in vivo* Dosis von Acrylamid und Glycidamid bei den höchst exponierten Arbeitern waren vergleichbar mit den *in vivo* Dosen von Ratten, die mit 3 mg/kg KG Acrylamid behandelt wurden. Da bekannt ist, dass bereits 2 mg/kg KG das Entstehen von malignen Erkrankungen fördert, sahen die Autoren der Studie entsprechende präventive Maßnahmen bzw. die Festlegung eines arbeitsplatzspezifischen Grenzwertes für Acrylamid als notwendig.

1990 führte die MAK-Kommission erstmals Acrylamid unter einer eigenen TRK (technischen Richtkonzentration). So wurde für die inhalative Exposition ein Wert von 0,06mg/kg KG festes Acrylamid (gemessen in der einatembaren Fraktion) festgelegt. Dieser Grenzwert bezieht sich auf die „Summe aus Dampf und Aerosolen“. Für alle übrigen technischen Verfahren ohne Belastung durch Acrylamid-Dämpfe wurde ein Wert von 0,03 mg/m³ festgesetzt.

Geplante Neuaufnahme in die Kategorie *Stoffe mit BAT* 1992

1992 regte die Kommission die Neuaufnahme von Acrylamid in die Kategorie „*Stoffe mit BAT-Wert*“ an. In dieser Kategorie sind Stoffe eingeteilt, für die ein biologischer Arbeitsplatztoleranzwert festgesetzt werden konnte. Eine Listung von Acrylamid fand allerdings nicht statt. Der Grund hierfür lag im Fehlen von wissenschaftlichen Werten und fehlenden Erkenntnissen zur Festlegung eines Arbeitsplatztoleranzwertes, da häufig relevante Hämoglobin-Adduktwerte auch bei Blutproben von Nichtexponierten nachweisbar waren und in Humanproben keine gute Korrelation zwischen Exposition und Addukt-Level bestand.

Reevaluation von Acrylamid 1996

In diesem Jahr wurden von der MAK-Kommission die Beziehungen zwischen der Stoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz und der Stoff/Metabolitenkonzentration in biologischem Material diskutiert und evaluiert. Ursache hierfür war die bereits erwähnte, im Jahr 1993 durchgeführte epidemiologische Studie an 41 chinesischen Arbeitern, die mit der Herstellung von Acrylamid und Acrylnitril beschäftigt waren. In diesem Jahr wurden zum

ersten Mal Daten aus einer epidemiologischen Studie für einen Vergleich mit tierexperimentell gewonnenen Daten herangezogen.

Einteilung von Acrylamid in die Kategorie krebserzeugende Arbeitsstoffe und geplante Neuaufnahme in die Kategorie Stoffe mit EKA 1997

In diesem Jahr wurde Acrylamid als krebserzeugender Arbeitsstoff klassifiziert und die Festlegung eines EKA (Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe) diskutiert. Des Weiteren wurde Acrylamid in die Kategorie „krebserzeugende Arbeitsstoffe“ eingeteilt. Auch wenn die Ableitung eines EKA nicht oder nur unvollständig mit epidemiologischen Daten begründet werden konnte, lagen doch hinreichende Dokumentationen im arbeitsmedizinischen Bereich vor, eine toxikologische Begründungen für BAT Werte lag ebenfalls vor.

Eine wesentliche Grundlage war die erste Studie, die bei einer Gruppe von Arbeitern das Hämoglobin-Adduktmonitoring mit gesundheitsüberwachenden Kontrollen durchführte.^{4 21} stark Acrylamid und Acrylnitril-exponierte Arbeiter wurden laufend beobachtet und zunächst internistisch und neurologisch untersucht. Urin und Blut diente zur Feststellung der Exposition und zur Erhebung der Biomarker. Des Weiteren wurde ein sogenannter Neurotoxicity Index (NIn) entwickelt, der auf peripheren, nervalen Dysfunktionen und Vibrationsgrenzwerten an den Fußnerven basierte. Es wurde festgestellt, dass der NIn sowohl mit der im Urin gemessenen Mercapturonsäure als Ausscheidungsmetabolit als auch mit den Hämoglobin-Addukten von Acrylamid, d.h. mit *in vivo* akkumulierten Acrylamiddosen, mit der Arbeitszeit und mit der Vibrationsempfindlichkeit korrelierte. Keine Korrelation wurde dagegen gefunden für die Acrylamiddosis in der Luft oder im Blut (Acrylamidplasmakonzentration) der exponierten Arbeiter. Die Autoren hielten fest, dass die Erhebung von Hämoglobin-Addukten einen aussagekräftigen Indikator für Acrylamid-induzierte, periphere Polyneuropathien darzustellen schien und sich die Vibrationsgrenzwerte als gute Indikatoren für neurotoxische Effekte eignen. Im Jahre 1986 wurde die erste Kohortenstudie zur Acrylamidverträglichkeit beim Menschen von Sobel et al.³⁸ veröffentlicht. In dieser Studie wurden 371 Probanden, die zwischen den Jahren 1955 und 1979 beruflich Acrylamid-exponiert waren, retrospektiv anhand ihrer

Krankengeschichte untersucht. Von der Gesamtzahl der Probanden waren 83 Personen mindestens 5 Jahre Acrylamid ausgesetzt, 166 Personen weniger als 1 Jahr und 108 Probanden zwischen 1 und 4 Jahren. Die Gesamtdosis, der die Patienten ausgesetzt waren, betrug bis 1 mg/m^3 Luft und Tag. Mit einer SMR (95%-KI) von 0,76 (0,51-1,10) für die Mortalität und 1,39 (0,7-2,49) für diverser Tumorarten, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Acrylamidexposition und Mortalität bzw. Auftreten von Krebserkrankungen festgestellt werden. Im Jahre 1989 fand die Arbeitsgruppe Collins et al.³⁹ ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen beiden Komponenten. Hier wurden 2293 Arbeiter retrospektiv untersucht, die zwischen 1925 und 1983 mehr als $0,001 \text{ mg/m}^3$ Acrylamid in der Arbeitsplatzluft im Laufe der Arbeitszeit ausgesetzt waren. Auch hier konnte mit einer SMR (95%-KI) von 0,81 für die Mortalität und 0,98 für alle Tumorarten kein Zusammenhang gesehen werden.

Eine der größten und aufwendigsten Studien wurde von Marsh et al., 1999³⁹ und Erdreich und Friedman, 2004⁹⁴ durchgeführt. Auch wenn diese Studien nicht in die Bewertung des Jahres 1997 eingeflossen sind, sollen ihre Ergebnisse bereits hier dargestellt werden. Eine Gesamtkohorte von 8508 Probanden, deren Gesamtexposition zwischen den Jahren 1950-1994 kumulativ 256985 Personenjahre betrug, wurden bei einer Acrylamidbelastung größer als $0,001 \text{ mg/m}^3$ in den Gesamtjahren auf Zusammenhänge zwischen Exposition und Auftreten von Krebserkrankungen und Mortalität untersucht. Die 2004 noch lebenden Probanden hatten kumulativ 60554 Personenjahre an Acrylamid-Exposition. Mit einem SMR (95%-KI) von 0,98 für alle Tumorarten zusammen; 1,79 (0,98-3,01) für Pankreaskrebs; 4,27 (0,52-15,4) für Schilddrüsenkrebs; 0,74 (0,15-2,2) für Tumoren des ZNS; 1,09 (0,84-1,4) für Krebs der Bronchien, Trachea und Lunge und 0,00 (0,00-7,09) für Tumoren der Hoden und weiterer männlicher Geschlechtsorgane, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Acrylamidexposition und Auftreten maligner Erkrankungen bzw. erhöhter Mortalität nachgewiesen werden.

Abbildung A 6: Zeitlicher Verlauf der nationalen Acrylamidbewertung in Zusammenhang mit den zu Grunde liegenden Studienarten

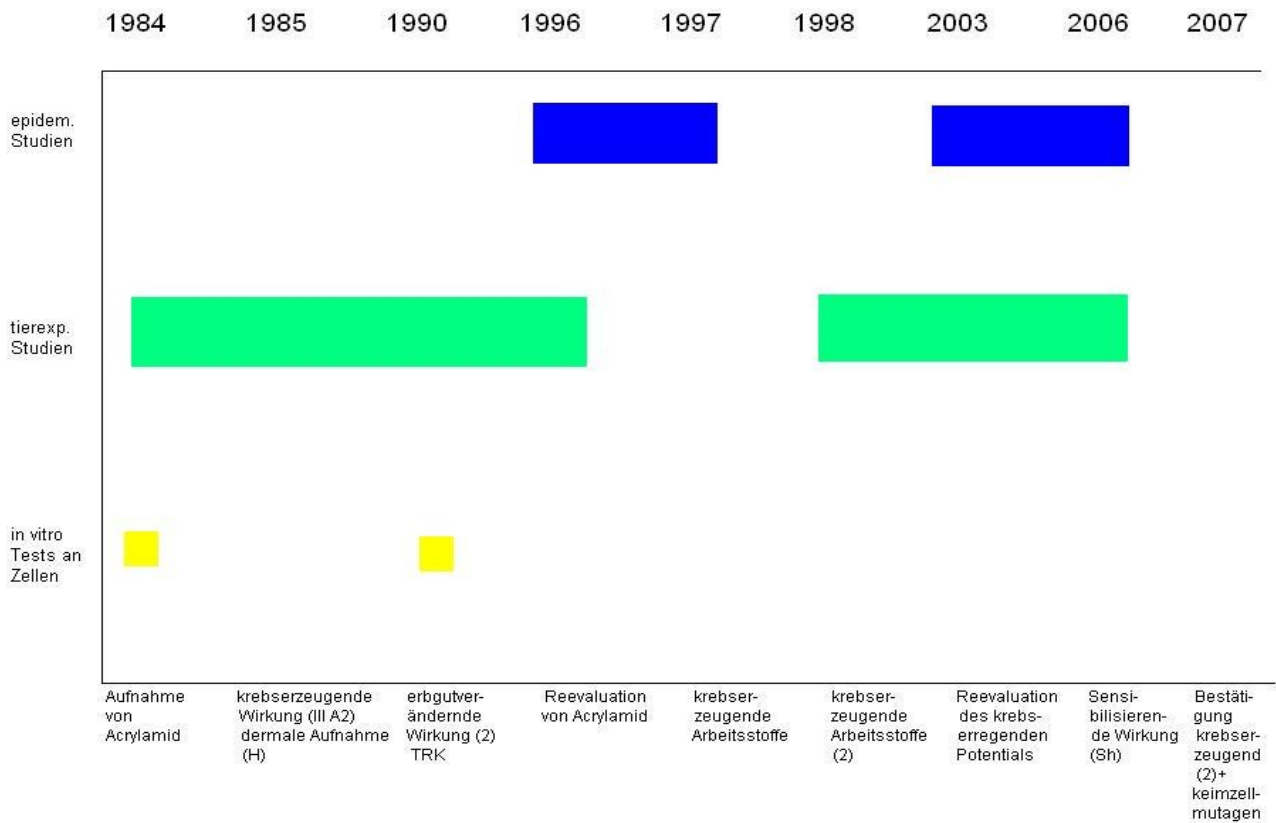
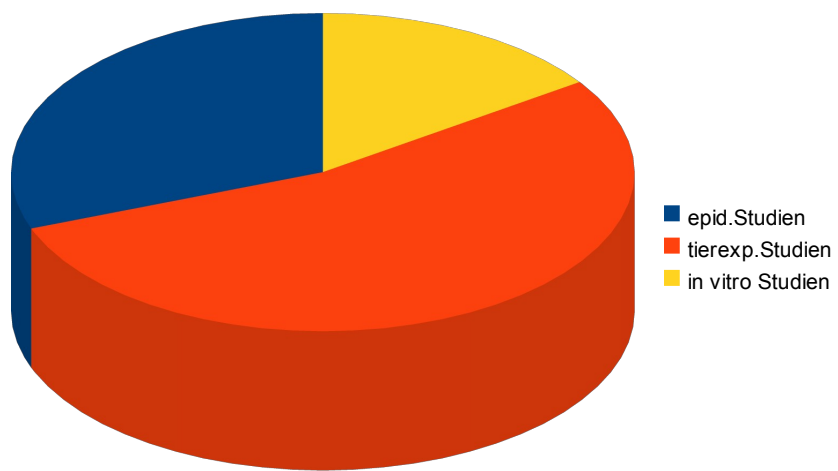


Abbildung A7: Graphische Darstellung der Studienartverteilung auf nationaler Ebene



Personenjahre (1950-1994)	Kumulative Exposition (mg/m³ x Jahre)	Pankreaskrebs
196431	<0,001	0,80 (0,54-1,14/30 Fälle)
13286	0,001-0,029	2,77 (0,57-8,09/ 3 Fälle)
24449	0,03-0,29	0,73 (0,09-2,64/2 Fälle)
22819	>0,30	2,26 (1,03-4,29/ 9 Fälle)

Abbildung A8: Epidemiologische Daten zur Entstehung von Pankreastumoren durch Acrylamid bei Arbeitern

aus: „Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten“, Kapitel Acrylamid, Nachtrag 2007, Wiley-VCH Verlag, Weinheim

Einteilung in die Kategorie krebserzeugende Arbeitsstoffe der Gruppe 2 (1998)

In diesem Jahr wurde von der MAK-Kommission die Einstufung von Acrylamid in die Kategorie „krebserzeugende Arbeitsstoffe“ bestätigt und Acrylamid in die Gruppe 2 klassifiziert. In diese Kategorie werden Stoffe eingeteilt, die als krebserregend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Alternativ können Daten aus tierexperimentellen Versuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus *in vitro* und Kurzzeittierversuchen gestützt werden.

Grundlage dieser Einstufung waren, wie in der Aufnahmevoraussetzung dargestellt, tierexperimentelle Langzeitstudien. Sowohl die bereits oben erwähnten 2 Jahres-Studien von der American Cyanamid Co. aus dem Jahre 1984⁷⁰ und Johnson et al., 1986⁷¹, die bereits zur Acrylamid-Einstufung in die Kategorie III 2 A beigetragen hatten, als auch die Zwei-Jahresstudien der American Cyanamid Co. aus dem Jahre 1989⁹⁶ und Friedman et al., 1995⁹⁵ führten 1998 zur Einstufung des Acrylamids in die Kategorie 2.

In der zweiten Studie wurden geschlechtsspezifische und dosisabhängige Untersuchungen an männlichen und weiblichen Ratten durchgeführt. Je 75 männlichen und weiblichen bzw. 102 männlichen und 100 weiblichen F344-Ratten wurde oral Acrylamid-haltiges Trinkwasser appliziert. Männlichen Versuchstieren wurde eine Dosis von 0; 0,1; 0,5 und 2 mg/kg KG appliziert,

den weiblichen Tieren Dosierungen von 0; 1 und 3 mg/kg KG Acrylamid. Ab 2 bzw. 3 mg/kg KG konnten bei den männlichen Tieren Adenome und Adenokarzinome der Schilddrüse, sowie Mesotheliome der Tunica vaginalis testis und ZNS-Astrozytome nachgewiesen werden. Des Weiteren wurden bei männlichen und weiblichen Tieren ab dieser Dosis eine Körpergewichtsreduktion und eine Degeneration der Ischiasnerven nachgewiesen. Die Sterblichkeit lag bei männlichen Ratten bei 17 Monaten und bei weiblichen Ratten bei 24 Monaten über dem Erwartungswert für nicht exponierte Tiere. Bei einer Acrylamidgabe ab 1 mg/kg KG konnten bei den weiblichen Tieren Adenome und Adenokarzinome der Schilddrüse, sowie Fibroadenome und Adenokarzinome der Brustdrüse nachgewiesen werden.

Abbildung A 9: Tumorbefunde bei F344-Ratten nach 2 jähriger Gabe von Acrylamid im Trinkwasser (American Cyanamid Co. 1989/Friedman et al., 1995)

<i>weibliche Tiere/Gruppe</i>	50	50	100	100
Acrylamid-Dosis pro Tag (mg/kg KG) 0 (Kontr. I)	0 (Kontr. II)		1,0	3,0
gliale Hirntumoren	0/50	0/50	2/100	2/100
gliale Rückenmarkstumoren	0/45	0/44	0/21	1/90
Mammatumoren	7/46	4/50	22/94*	30/95*
Neoplasie der Schilddrüse	1/50	1/50	10/100	23/100*
<i>männliche Tiere/Gruppe</i>	102	102	204	102
Acrylamid-Dosis pro Tag (mg/kg KG)	0	0	0,1	0,5
	(Kontr. I)	(Kontr. II)		
gliale Hirntumoren	1/102	1/102	1/98	1/50
gliale Rückenmarkstumoren	0/82	0/90	1/68	0/37
Mesotheliome der Tunica vaginalis testis	4/102	4/102	9/204	8/102
Neoplasien der Schilddrüse	3/100	3/102	12/203	5/101

*p<0,001

Daten aus epidemiologischen Studien oder Erfahrungen beim Menschen bezüglich einer Acrylamid-induzierten Tumorentstehung lagen nicht vor und konnten somit für die Neubewertung nicht herangezogen werden.

Diskussion der MAK-Kommission über eine Reevaluation des krebserzeugenden Potentials von Acrylamid (2003-2004)

Bis etwa zum Jahr 2000 wurde davon ausgegangen, dass Acrylamid ausschließlich technisch hergestellt würde und keine natürliche Acrylamidexposition vorliegt. Unter dieser Annahme wurden alle epidemiologischen Untersuchungen und Biomonitoring-Studien interpretiert. Grundlage für die Diskussionen seit dem Jahr 2002 war eine neue Studie aus Schweden von April 2002 (Tareke et al.)⁹⁷, in der Tiere mit frittiertem Futter gefüttert wurden; die Ratten wiesen anschließend einen erhöhten Acrylamid-Adduklevel auf, ohne zusätzlich Acrylamid-exponiert gewesen zu sein. Diese Studie belegte zweifelsfrei, dass relevante Mengen an Acrylamid in frittierten Lebensmitteln entstehen und durch den Verzehr aufgenommen werden konnten. Auch bei Probanden, die nicht mit Acrylamid exponiert waren, wurden im Blut immer wieder an Hämoglobin gebundene Acrylamidaddukte nachgewiesen. Die Höhe der Adduktlevel ließ eine tägliche Acrylamidaufnahme in der schwedischen Probandengruppe von ca. 100 Mikrogramm/kg KG und Tag vermuten. Da bislang allgemein davon ausgegangen wurde, dass Acrylamidmengen in diesen Dosen die Tumorentstehung stark fördern, gab es dringenden Klärungsbedarf, vor allem zur genauen Belastung von Lebensmitteln und der Entstehung des Acrylamids während der Nahrungsmittelproduktion. Eine anfängliche Hypothese besagte, dass Acrylamid aus Nahrungsmitteln stammen musste, vornehmlich durch Zubereitung durch erhöhte Temperaturen, entsprechend den tierexperimentellen Studien, in denen Tiere mit frittiertem Futter gefüttert wurden.

Analytische Grundlage für diese Studien war eine erhöhte Nachweisgenauigkeit der Hämoglobin-Addukte im Blut von Probanden durch Gaschromatographie-gekoppelte Quadrupol-Massenspektrometrie (GC-MS). Des Weiteren lieferte die Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie (LC-MS) die Möglichkeit underivatisiertes Acrylamid direkt nachzuweisen. Während die GC-MS-Untersuchungen Expositionswerte Werte bis zu 5 Mikrogramm/kg ergab, konnte die LC-MS bis zu 10 Mikrogramm/kg Acrylamid-Aufnahme nachweisen. Beide Methoden zeigten die Anwesenheit von Acrylamid aus der Nahrung im Blut der Probanden. Studien mit erhitzten Lebensmitteln zeigten eine Korrelation zwischen der Temperatur der Lebensmittel und der nachweisbaren

Acrylamidmenge. So konnten in proteinreicher Nahrung Acrylamidmengen von 5-50 Mikrogramm/kg, bei kohlenhydratreicher Nahrung wie Roter Beete, Kartoffeln und Kartoffelprodukten, sowie in Knäckebrot Acrylamidmengen zwischen 150 und 4000 Mikrogramm/kg nachgewiesen werden. In unerhitzten oder gekochten Lebensmitteln war dagegen kein oder nur eine kleine Menge Acrylamid (<5 Mikrogramm/kg) nachweisbar.

Einstufung von Acrylamid in die Gruppe Sh (Stoffe mit Sensibilisierung der Haut) (2006)

Die Einstufung von Acrylamid in die Gruppe Sh erfolgte 2006. In diese Gruppe werden Stoffe eingeteilt, die auf Haut und/oder Schleimhäute eine irritierende, sensibilisierende und/oder schädigende Wirkung erzeugen und dies in tierexperimentellen Studien oder arbeitsmedizinischen Beobachtungen bei Acrylamidexponierten Probanden festgestellt wurde.

Zur Einstufung von Acrylamid in die Kategorie Sh kam es nach der Evaluation von tierexperimentellen Untersuchungen an Mäusen, die 0,2 ml in Aceton gelöstes Acrylamid (100mg/kgKG) auf eine haarfreie 2x2 cm große Hautpartie aufgetragen bekamen und mit Hautreizungen und Dermatitis reagierten.⁵⁰ Des Weiteren trugen vier arbeitsmedizinische Fallbeschreibungen zur Sensibilisierung von Personen, die mit Acrylamid oder Acrylamid-haltigen Mischstoffen wiederholt in Kontakt kamen, zu der Neubewertung von Acrylamid bei. Bei einer 38-jährigen Laborantin traten nach 6-monatiger Tätigkeit, trotz des Tragens entsprechender Schutzhandschuhe, juckende und exsudative Hautveränderungen vor allem an den Handgelenken und den Händen auf. Sie zeigte eine zweifach positive Reaktion bei einer später durchgeführte Epikutantestung mit Acrylamid. Eine unbelastete Gruppe von 20 Personen diente als Kontrolle und zeigte keine Reaktion.³⁵

Bei einer 25-jährigen Studentin, die vier Monate mit der Herstellung von Polyacrylamidgelen beschäftigt war und lediglich Latexhandschuhe zum Schutz trug, trat zunächst ein Ekzem am linken Arm, später dann auf der Rückseite beider Hände und den Fingern auf. Eine offene Testung mit Acrylamidvorratslösung (Acrylamid+ N,N`Methylenbisacrylamid), und eine Epikutantestung mit reiner Acrylamidlösung in Vaseline führte nach 2 und 4 Tagen zu einer zweifach positiven papulös-vesikulären Reaktion. 20 Personen

einer Kontrollgruppe reagierten nicht auf die Testung mit positiver Reaktion⁹⁸. Bei einer 27-jährigen Biochemikerin trat nach 9-monatiger Tätigkeit mit Polyacrylamid-Gelen ein Ekzem an Handgelenken, Unterarmen und Gesicht auf. Auch hier reagierte die Person bei der späteren Epikutantestung mit 0,001 bis 1% Acrylamid in Vaseline positiv. Bei einer Kontrollgruppe von 21 Personen konnte keine Reaktion gezeigt werden.³⁶ Bei einer 37-jährigen Chemieangestellten, die bei der Kunststoffherstellung über drei Monaten mit Acrylamid und N,N'-Methylenbisacrylamid in Kontakt kam, konnten trotz Tragen von Schutzhandschuhen eine pruriginöse Dermatitis an beiden Händen mit Erythem und Schuppung festgestellt werden. In der später durchgeführten Epikutantestung reagierte die Patientin mit einer zweifach positiven Reaktion auf Acrylamid, nicht jedoch auf andere Substanzen.³⁷

Ältere Kohortenstudien zeigten, dass Minenarbeiter, die wiederholt mit Acrylamid-haltigen Dichtungsmitteln in Kontakt kamen, unter nicht näher definierten Hautausschlägen litten⁴⁷. Erytheme und Schuppungen wurden bei 16 von 71 exponierten Arbeitern festgestellt, die in einem chinesischen Betrieb in der Herstellung von Acrylamid und Polyacrylamiden tätig waren.⁹⁹ Eine weitere Studie von Garland und Patterson⁴⁶ von 1967 zeigte bei 3 von 6 Arbeitern, die mit Acrylamidhaltigen Substanzen in Kontakt gekommen waren, neben neurologischen Symptomen auch Schuppungen an den Händen. Eine Epikutantestung wurde allerdings nicht durchgeführt, so dass eine Sensibilisierung in dieser Gruppe nicht eindeutig belegt ist. In einer größeren epidemiologischen Studie mit 242 Tunnelarbeitern, die ebenfalls mit Acrylamid-haltigen Substanzen (Acrylamid und N-Methylacrylamid) in Kontakt gekommen waren, wurden von 210 Arbeitern, die über Symptome klagten, 30 hinsichtlich dermalen Reaktionen auf Acrylamid untersucht. 24 von ihnen wurden mit 50 Standardallergenen sowie mit 50 am Arbeitsplatz vorkommenden Allergenen epikutan getestet. In 8 Fällen wurde ein beruflich induziertes irritatives Ekzem der Hand diagnostiziert; in keinem Fall fand sich dabei jedoch eine allergische Reaktion auf Acrylamid.¹⁰⁰

Festlegung eines biologischen Leitwertes (BLW), Bestätigung der Einstufung von Acrylamid in Kategorie 2 für krebserzeugende Stoffe und in Kategorie 2 für keimzellmutagene Stoffe 2007

Bei Fehlen einer entsprechenden Datenlage kann für krebserzeugende Arbeitsstoffe ein Biologischer Leitwert (BLW-Wert) abgeleitet werden. Für Acrylamid wurde im Jahre 2007 ein BLW von 15 Mikrogramm/l Blut festgelegt. Dieser Wert bezieht sich auf Acrylamid-Addukte an Hämoglobin, als Untersuchungsmaterial sind Erythrozyten heranzuziehen. Des Weiteren wurde von Greim 2007 die Einstufung von Acrylamid in die Kategorie 2 (krebserzeugende Stoffe) und in Kategorie 2 (keimzellmutagene Stoffe) bestätigt.

Änderung der Untersuchungsmodalitäten 2008

In diesem Jahre wurde das sonst nur auf Erythrozyten begrenzte Biomonitoring auf Vollblut ausgeweitet. Hierbei kam es allerdings zu keinen Erkenntnissen, die eine Reevaluation von Acrylamid notwendig machte. In ihrem zusammenfassenden Bericht über Acrylamid kam die MAK-Kommission zu der Erkenntnis, dass trotz zahlreicher epidemiologischer Studien, kein signifikanter Zusammenhang zwischen Acrylamidexposition beim Menschen und dem Auftreten von malignen Erkrankungen nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit einbeziehend, ist dieser Zusammenhang allerdings keinesfalls auszuschließen und mit anderen Untersuchungsinstrumentarien erneut zu untersuchen.

4.2. Internationale Acrylamidbewertung

- 1985 WHO/UN: Klassifizierung von Acrylamid als erbgutverändernd, krebserzeugend, hautirritierend, neurotoxisch, ZNS-beeinträchtigend
Trinkwasserhöchstbelastung: 0,25 Mikrogramm/Liter
- 1987 IARC: Einteilung in Kategorie 2B (vermutlich maligne Erkrankungen auslösende Stoffe)
- 1990 NIOSH: Festlegung des max. Expositionswert auf 0,3 mg/m³
OSHIA: Bestätigung des Grenzwertes (PEL)
EU: Festlegung, dass Acrylamid weiter produziert und als Verpackungsmaterial weiter verwendet werden darf.
- 1991 WHO: erwiesene Kanzerogenität beim Tier
- 1993 WHO: Lebenszeitkrebsrisiko für Acrylamid (10⁻⁵) wird mit 0,5 Mikrogramm/Liter festgelegt
- 1994 EPA: Neueinstufung in Rubrik B 2 (vermutlich karzinogene Wirkung beim Menschen). Festlegung der chronic reference dose auf 0,0002 mg/kg
IARC: Neueinstufung in Rubrik 2 (biologische Situation des Tierversuches ist auf den Menschen übertragbar)
- 1996 WHO: Trinkwasserrichtwert wird auf 0,5 Mikrogramm/Liter festgelegt
- 1998 EU: Trinkwasserrichtwert wird auf 0,1 Mikrogramm/Liter festgelegt
- 1999 WHO/FAO: erste Nachweisbarkeit des Acrylamid-Hämoglobin-Addukt Levels und Zusammenhang mit neuropathischen Symptomen
- 2000 WHO/FAO: Feststellung erhöhter Acrylamid-Hämoglobin-Addukt-Level Werte bei nichtexponierten Personen
- 2002 WHO: nach schwedischer Studie Genfer WHO-Versammlung, Beratung und Reevaluation des weiteren Vorgehens
EU: Beginn der Erhebung von Daten zu Acrylamidbelastungen in Lebensmitteln
- 2003 EU: Entwicklung einer Informationsdatenbank zur öffentlichen Einsicht
Start des HEATOX-Projektes
- 2004 WHO/FAO: Veröffentlichung neuer Daten von Acrylamidbelasteten Lebensmitteln und Empfehlung über weiteres Vorgehen

- 2005 EPA: Festlegung des SLOPE Factor von 0,5 mg/kg KG am Tag
- 2006 EFSA: Übernahme der Datenerhebung von Acrylamidbelasteten Lebensmitteln
CIAA: Acrylamid Tool-Box wird gestartet, neue Rezept- und Produktionsvorschläge werden überprüft
- 2009 WHO/EU: Die Codex Alimentarius Commission tagt und legt neue Vorgehensweisen zur Acrylamidreduktion in Lebensmitteln fest.
- 2010 EPA: trotz zahlreicher epidemiologischen Untersuchungen, konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen beim Menschen durch vermehrte Acrylamidaufnahme beschrieben werden.

Zwischen der ersten Bewertung der Acrylamid-Gefahren im Jahre 1985 und den derzeit gültigen Empfehlungen zur Reduktion der Acrylamid-Aufnahme mit der Nahrung hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen. Zur besseren Darstellung wird insbesondere die Darstellung der Datengrundlage für die erste Bewertung im Jahre 1985 sowie die derzeitigen Empfehlungen ausführlicher gestaltet, während die Modifikationen in den diversen Darstellungen nur kurz angerissen werden.

1985

Bewertung durch WHO und UN im Jahre 1985

World Health Organization (WHO) und United Nations (UN)

Gemeinsam mit der International Labor Organization veröffentlichten die beiden Institutionen im Jahr 1985 das International Program on Chemical Safety (IPCS). Darin wurden bisherige Forschungsergebnisse bezüglich Acrylamid dargestellt und die Relevanz für vermutete toxische Wirkungen beim Menschen bewertet.

Die Aufnahme, Metabolisierungs- und Ausscheidungswege waren im Jahr 1985 weitgehend - vor allem aus Tierversuchen - bekannt. So wurde Acrylamid als durch die Haut sowie oral und inhalativ gut aufnehmbar charakterisiert. In *in vitro*-Versuchen konnte gezeigt werden, dass Interferenzen zwischen zelleigener Glykogenolyse und Proteinsynthese nach Acrylamidbehandlung

vorlagen. Neurotransmitterstudien an Hirnschnitten zeigten, dass die Verteilung der Neurotransmitter und die Rezeptorbindung im Gehirn durch Acrylamid beeinträchtigt wurde.

In Tierversuchen zur Toxizität konnten nach Acrylamidapplikation verringerte visuelle und somatosensorische evozierte Potentiale abgeleitet werden. Des Weiteren wurde durch Nervenbiopsien gefunden, dass es durch Acrylamid bei den Tieren zu vermehrter Degeneration der peripheren, weniger der zentralen Nervenaxone kam. Eine starke Degeneration konnte auch in den Purkinjefasern der Tiere sowie in Nervenendigungen stark myelinisierter sensorischer Axone festgestellt werden. Außerdem wurde eine Beeinträchtigung des retrograden axonalen Transportes, weniger des anterograden Transportes festgestellt. An Ratten konnten unter Acrylamidbehandlung eine verminderte Neurotransmitterkonzentration an Dopamin und eine verminderte striatale dopaminerge Bindung beobachtet werden. Außerhalb des Nervensystems wurden ebenfalls bei Ratten in der Niere Degenerationen im tubulär-epithelialen Bereich und im glomerulären Bereich sowie eine Verfettung und eine Nekrotisierung der Leber beobachtet.

In einer Studie zur chronischen Toxizität wurden Ratten 92 bis 93 Tagen mit 0,05; 0,2; 15 und 20 mg/kg KG Acrylamid im Trinkwasser behandelt. Einige Tiere zeigten in der Niere einen Parenchymabbau mit Nekrosen, Granulationen der Lunge, Schwarzfärbung der Nieren, Muskelabbau sowie Überdehnung der Harnblase und des Magens. In einer Langzeitstudie über zwei Jahre (738 - 747 Tage) fand sich in einer EPA-Studie eine signifikante Körpergewichtsreduktion ab 2 mg/l Acrylamid im Trinkwasser.

Bei subchronischer, dreiwöchiger Gabe von 500 ppm Acrylamid, konnten bei Mäusen chromosomale Veränderungen (Sister-Chromatid-Exchanges SCE, Chromosomenbrüche) beobachtet werden. Mäuse, die mit 0,5 mmol/kg KG (0,035 g/kg) zweimal pro Woche oral über einen Zeitraum von 8 Wochen behandelt wurden, zeigten testikuläre Atrophien, verminderte Spermatozytenzahlen sowie degenerierte Spermatozyten, Spermien und multinukleäre Riesenzellen. Diese Befunde weisen auf eine genotoxische Wirkung von Acrylamid hin. Andererseits zeigten die Nachkommen weiblicher Ratten, die mit 25 oder 50 ppm Acrylamid in der Nahrung über zwei Wochen vor der Verpaarung behandelt wurden, bei der Geburt keine Auffälligkeiten des

Überlebens (Anzahl der Jungtiere pro Wurf) und des Geburtsgewichts. Allerdings konnte bei den überlebenden Jungtieren eine Degeneration des Nervus opticus beobachtet werden, in Übereinstimmung mit der neurotoxischen Hauptwirkung.

Die auch von der MAK-Kommission bei ihrer Bewertung vor allem verwendete 2-Jahres- Trinkwasserstudien an Ratten war zu diesem Zeitpunkt noch nicht abschließend ausgewertet. Wegen des Fehlens von ausreichender epidemiologischer Evidenz konnte im Jahre 1985 Acrylamid trotz des Vorhandenseins von 60 toxikologischen Erfahrungsberichten an Arbeitern Acrylamid nicht als kanzerogen beim Menschen bezeichnet werden. Auch über Teratotoxizität und Reproduktionstoxizität lagen keine gesicherten Erkenntnisse vor.

Aus Erfahrungen vor allem mit exponierten Arbeitern war bekannt, dass bei einer Aufnahme von 1 mg/kg KG/ Tag neurologische Symptome auftraten, die sowohl das periphere, aber auch das zentrale und autonome Nervensystem betrafen. Zu den Beeinträchtigungen des ZNS zählten Müdigkeit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Ataxie, extremes Schwitzen an den Extremitäten, Nystagmus und verwaschene Sprache. Unter den Schädigungen des peripheren Nervensystems wurden Neuropathien, Verlust der Vibrationsempfindung, Reflexverminderung und Degeneration der Nervenaxone dargestellt. Unter den Störungen des autonomen Nervensystems wurden Miktions- und Defäkationsstörungen beschrieben. Nach Beseitigung der Exposition kam es in der Regel zur Rückläufigkeit der beschriebenen Symptome über Wochen, selten dauerte die Reversibilität einige Jahre, oder einige Symptome persistierten. Die Neurotoxizität wurde zumeist bei stark Acrylamid-exponierten Arbeitern beobachtet. Auch die irritative und hauttoxische Wirkung von Acrylamid war 1985 schon bekannt. Daneben wurde über Blaufärbung an Hand- sowie Fußflächen im Sinne einer Akrozyanose berichtet, deren Pathogenese bisher ungeklärt war. Basierend auf den tierexperimentellen Studien, und unterstützt durch qualitativ gleichartige Phänomene bei Arbeitern, wurde eine maximal aufnehmbare Acrylamidmenge von 0,002 mg/kg KG/ Tag festgelegt. Dieser Abschätzung wurde ein sogenannter Safety factor von 10 zugrunde gelegt.

Die EPA stufte 1985 Acrylamid als neurotoxisch ein und legte eine oral reference dose (RfD) von 0,0002 mg/kg KG am Tag fest, basierend auf neurotoxischen Wirkungen in tierexperimentellen Untersuchungen. Aufgrund der Messung von Acrylamid im Trinkwasser, und unter Berücksichtigung der maximal erlaubten Acrylamid-Aufnahme ließen die Organisationen eine maximal erlaubte, im Trinkwasser vorkommende Acrylamid-Konzentration von 0,25 Mikrogramm/Liter zu. Des Weiteren sollte der Acrylamidanteil von Polyacrylamid-Produkten 0,05% nicht überschreiten; Arbeiter sollten während der Produktion entsprechende Schutzkleidungen und Atemschutz tragen.

Neben dieser Bewertung toxischer Eigenschaften von Acrylamid teilte die WHO/UN Acrylamid in die Rubrik *Substanz mit erbgutverändernden Wirkungen* ein. In Tierversuchen konnten chromosomale Aberrationen in Spermatozyten nachgewiesen werden. Da auch in Tierexperimenten das vermehrte Auftreten von Haut- und Lungentumoren unter Acrylamidexposition beobachtet wurde, wurde die Substanz auch in der Rubrik *Stoff mit krebserzeugender Wirkung* gelistet. Die WHO empfahl zur Abschätzung der humantoxischen Wirkungen die Durchführung von geeigneten epidemiologischen Studien. Sie regte bereits 1985 die Entwicklung einer geeigneten Screeningmethode zum Biomonitoring von Acrylamidexponierten Arbeitern an, da die bislang verwendeten Acrylamidaddukte an Erythrozyten lediglich qualitative Hinweise auf die aufgenommene Acrylamiddosis geben konnten, eine quantitative Bestimmung war nicht möglich.

Die Bewertung der WHO/UN stimmte mit Empfehlungen des Committee on new Chemicals for Water des U.K. überein, wonach Acrylamid im Trinkwasser eine Konzentration von 0,05% Monomeren am Gesamt-Polyacrylamid nicht überschreiten sollte (0,5mg/kg Polyacrylamid). Leichte Unterschiede bestanden hierbei zu einer Einschätzung der US Food and Drug Administration, die eine maximale Menge von 2g/kg (0,2%) forderte für Polyacrylamid-Verpackungen von Lebensmitteln, die nicht direkt mit den Lebensmitteln in Kontakt kommen. Analog dazu waren Einschätzungen der IRPTC aus dem Jahre 1983, die einen Maximalwert von 2g/kg Acrylamid-Monomere im Polyacrylamid für die Behandlung von Wasser vorschlug, welches für das Waschen von Früchten und Gemüse verwendet wird (im Privathaushalt= Trinkwasser).

1987

International Agency for research on cancer (IARC)

Im Jahre 1987 erfolgte eine Monographisierung der Acrylamid-Toxizität und Kanzerogenität durch die IARC. In diese Monographie gingen - neben den oben aufgeführten Ergebnissen - als wesentliche Zusatzinformation die Ergebnisse der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie mit ein. Im Wesentlichen darauf basierend stufte die IARC Acrylamid in die Rubrik 2B ein - Stoffe, die höchstwahrscheinlich beim Menschen maligne Erkrankungen auslösen können.¹

1990

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Occupational Safety and Health Administration (OSHA)

In den bisherigen Bewertungen wurden orale und dermale Exposition berücksichtigt, während für die dermale Resorption wegen der stark schwankenden, aber unvollständigen Resorptionsquoten keine quantitativen Mengen von Acrylamid in Wasser bzw. Polyacrylamid-Materialien festgelegt werden, erfolgte eine Grenzwertfestlegung für Wasser und Arbeitsplatzbelastungen. Für Acrylamid mit Inhalation als Expositionsweg wurde von NIOSH, basierend auf interne Studien, ein maximaler Expositionswert von 0,3 mg/m³ Luft festgelegt. Dieser Grenzwert wurde von der zuständigen amerikanischen Behörde OSHA übernommen.

Europäische Union (EU)

Aufgrund der kanzerogenen Eigenschaften von Acrylamid erfolgte eine Neubewertung von Acrylamid in Polyacrylamid-haltigen Produkten in der EU. Dabei setzte die EU Acrylamid auf die Liste von Stoffen, die als Verpackungsmaterial weiterproduziert und in Kontakt mit Nahrungsmittel kommen dürfen (Einteilung in Section A). Des Weiteren legte sie einen SML-Wert (der Wert, ab dem ein Stoff als nicht mehr nachweisbar gilt) von 0,01 mg/kg fest.² Diese Konzentration übernahm faktisch die Rolle eines Grenzwertes.

1991

World Health Organization (WHO) und United Nations (UN)

1991 bezeichnete die WHO Acrylamid als Substanz mit bewiesener karzinogener Wirkung bei Tieren. Hierzu wurden die bereits erwähnten 2-Jahres-Trinkwasserstudien von Johnson et al., 1986 71, die auch für die Bewertung der MAK-Kommission ausschlaggebend waren, als auch die Promotor-Initiations-Tests von Bull et al 1984 68 herangezogen. Zusätzlich untermauerte die Studie an Lymphomzellen von Mäusen durch den Nachweis von Micronucleus-Zellen die Vermutung der Mutagenität von Acrylamid. Neue epidemiologische Erkenntnisse beim Menschen seit dem Jahre 1985 wurden nicht bewertet.

American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH)

Auch die amerikanische Vereinigung der Arbeitsmediziner (ACGIH) bestätigte die Teratogenität und Mutagenität von Acrylamid. Neben den bereits erwähnten Studien stellte diese Stellungnahme heraus, dass nach akuter i.v.-Acrylamidinjektion von 50, 100 und 150 mg/kg KG die Mitoseraten der Spermatogonien männlicher Ratten innerhalb von 24 Stunden reduziert wurden. Nach chronischer Applikation (90 Tage) von 400mg Acrylamid wurden dagegen vorwiegend testikuläre Degenerationen festgestellt.

1993

World Health Organisation (WHO)

Basierend auf der 2-Jahres- Trinkwasserstudie zur Kanzerogenität von Acrylamid an Ratten von Bull et al., 1984 68 wurde das Lebenszeitrisiko für die Krebsentstehung beim Menschen abgeschätzt; hierzu wurde das $s_s s$ Linearized Multistage Model mit der Annahme von sechs unabhängigen Schritten der Kanzerogenese verwendet. Für die minimale Konzentration an Acrylamid, für die das Lebenszeitrisiko für ein Acrylamid-bezogenes Karzinom bei 10^{-5} liegt, errechnete sich eine Tagesaufnahme von 0,5 Mikrogramm Acrylamid pro Liter Trinkwasser (unter der Annahme einer ausschließlichen Aufnahme über das Trinkwasser). Diese Konzentration liegt deutlich unterhalb der Grenzwerte, die bis zu diesem Zeitpunkt aus den toxischen Wirkungen abgeleitet wurden.

1994

Environmental Protection Agency USA (EPA)

Die Neubewertung von Acrylamid durch die EPA im Jahre 1994 basierte hauptsächlich auf einer subchronischen tierexperimentellen Studie, bei der Axon- und Myelindegenerationen bei Ratten gefunden wurden, die mit 5 oder 20 mg/kg KG Acrylamid am Tag durch Trinkwasserapplikation über 92 - 93 Tage behandelt wurden. Es wurden chromosomale Aberrationen, erhöhte Sterblichkeiten, schwere Chromosomenschäden und unkoordinierte und erhöhte DNA-Syntheseraten in *in vivo* und *in vitro* Systemen beschrieben. Unterstützend zeigte eine epidemiologische Studie an Fabrikarbeitern, die akut mit Acrylamid in Kontakt kamen, herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeiten und Hautirritationen sowie Ablösungen der Haut. Aufgrund der abgeschätzten Acrylamidmengen waren die Arbeiter mit dem 0,07-2,5 fachen des NIOSH-Grenzwertes für Luftexponierte (0,03 mg/m³) in Kontakt gekommen. 67% der Arbeiter, die diesen Wert überschritten, zeigten Anzeichen einer Acrylamidintoxikation.

Aus der niedrigsten applizierten Dosis von 5mg/kg Acrylamid pro Tag im Tierversuch ergab sich ein rechnerischer NOAEL (no observed adverse effect level) von 0,2 mg/kg KG am Tag, der der Grenzwertableitung zugrunde gelegt wurde. Entsprechend legte die EPA eine chronic reference dose (chronic RfD) von 0,0002 mg/kg KG am Tag fest.

Eine 2-Jahres-Trinkwasserstudie, in der Ratten 0,01; 0,1; 0,5 und 2 mg/kg KG Acrylamid appliziert bekamen, führte zu Skrotaltumoren, Tumoren der Schilddrüse, des Uterus, der Mundhöhle, des ZNS, der Lunge und der Haut. Dies führte zu der Neueinstufung von Acrylamid in die Rubrik B2-Stoffe, die vermutlich karzinogen beim Menschen wirken. Zwei neue epidemiologische Studien der EPA konnten aufgrund fehlender oder mangelnder quantitativer Daten nicht mit in die Acrylamidbewertung einbezogen werden.

International Agency for Research on Cancer (IARC)

Nach Evaluation kam es zu einer Umgruppierung von Acrylamid von der Kategorie 2B zur Kategorie 2A. In dieser Kategorie sind Stoffe zu finden, deren biologisches Verhalten und Ergebnisse aus Tierversuchen auf die menschliche

Situation übertragbar sind und daher der Befund im Tierversuch als für den Menschen bedeutsam angesehen wird.

1996

World Health Organization (WHO)

Die WHO legte in diesem Jahr einen Trinkwasser-Richtwert für Acrylamid in Höhe von 0,5 Mikrogramm pro Liter fest. Dieser Wert wurde auf Basis der krebserzeugenden Wirkung (lineare Extrapolation der tierexperimentellen Werte, Berechnung für das Risikoniveau 10^{-5}) abgeleitet. Der Wert stimmt überein mit dem 1993 von der WHO abgeleiteten Grenzwert für die Lebenszeit-Kanzerogenität.

1998

Europäische Union (EU)

Die EU erließ eine Richtlinie, die eine maximale Trinkwasserbelastung durch Acrylamid von 0,10 Mikrogramm/Liter vorschreibt. Der Wert bezieht sich auf die Restmonomerkonzentration an Acrylamid im Wasser, berechnet nach den Spezifikationen der maximalen Freisetzung aus dem entsprechenden Polymer bei Kontakt mit Wasser.

1999

Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO)

World Health Organization (WHO)

Die bisherigen Acrylamidbewertungen wurden 1999 von der FAO und WHO bestätigt. Als neue, für den Menschen relevante Ergebnisse wurde eine epidemiologische Studie mit Arbeitern, die Acrylamid-exponiert waren, ausgewertet. In dieser Arbeit wurde eine Korrelation zwischen dem Acrylamid-Hämoglobin-Adduktlevel und den klinischen Polyneuropathie-Symptomen nachgewiesen; 39% der Arbeiter mit einem erhöhten Acrylamid-Hämoglobin-Adduktlevel wiesen neurologische Symptome wie Taubheit, Kälte oder Sensibilitätsstörung an Händen und Füßen auf. Nicht exponierte Arbeiter hatten dagegen keine neurologischen Symptome, die nicht durch andere bestehende Krankheiten erklärt werden konnten.

2000

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)

World Health Organization (WHO)

Im Jahre 2000 wurden die ersten Hinweise darauf publiziert, dass - im Gegensatz zur bisherigen Annahme - Acrylamid kein ausschließlich technologisch hergestelltes Produkt ist und auch natürliche Acrylamid-Quellen existieren müssen. So wurde in einer Studie an 47 Arbeitern der Plastikindustrie, die definitiv nicht in Kontakt mit Acrylamid gekommen waren, erhöhte Acrylamid-Hämoglobin-Adduktlevel nachgewiesen. In tierexperimentellen Untersuchungen verfütterte man frittiertes Tierfutter an Ratten; bei der Untersuchung des Blutes auf Acrylamid-Hämoglobin-Addukte fand sich ein deutlich erhöhter Spiegel. Diese beiden Studien belegten, dass Acrylamid auch auf anderen Wegen bzw. aus anderen Quellen stammend als der industriellen Produktion von Polyacrylamiden in den Körper gelangt sein müssen. Schon zu dieser Zeit vermutete man als Quelle Nahrungsmittel, wie das Verfüttern frittierten Futters belegt.

2002

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)

World Health Organization (WHO)

Im Jahre 2002 gab es eindeutige Beweise für die Aufnahme von Acrylamid mit der Nahrung. Dies wurde belegt durch den Nachweis von Acrylamid-Hämoglobin-Addukten im Blut nicht exponierter Personen. Die Entstehung dieser Addukte konnte durch die Existenz von Acrylamid in frittierten Kartoffeln, Lebkuchen, Kaffee und anderen Nahrungsmitteln erklärt werden. Im Juni 2002 kam es daraufhin in Genf zu einer von der WHO initiierten Versammlung, in der wichtige Schritte der Bewertung und die weiteren Vorgehensweisen evaluiert und diskutiert wurden. Teilnehmende Institutionen und Organisationen waren neben den Vertretern der World Health Organization (WHO) u.a. das Bundesinstitut für Verbraucherschutz (Berlin) oder die britische Vereinigung der chemischen Industrie (Industrial Chemicals Unit, Bootle, England). Die WHO bewertete die Datenlage als nicht einheitlich, aber alarmierend. Zwar gab es laborspezifische Unterschiede in den Meßwerten, jedoch gab es etliche Labors, die zu übereinstimmenden Ergebnissen in Ringversuchen kamen. Der

Konferenz lagen Daten vor, wonach die vermutete tägliche Acrylamidaufnahme bei US-Bürgern bei 0,8 Mikrogramm/kg am Tag im Durchschnitt bis hin zu 3 Mikrogramm/kg am Tag für den Bereich über der 95. Perzentile lag; diese Werte liegen deutlich oberhalb der Grenzwerte, die aufgrund der kanzerogenen Wirkung abgeleitet worden waren, und suggerierten eine Acrylamid-Karzinomhäufigkeit von bis zu 1% Lebenszeitinzidenz. Die WHO empfahl dringend eine umfassende Analyse sämtlicher Lebensmittel. Man müsse bedenken, dass ernährungsspezifische Unterschiede unterschiedlicher Kulturen eine entsprechend variable Menge von aufgenommenem Acrylamid im Laufe des Lebens ergäbe. Es müsse neben der Nahrungsmittelanalyse auch Zubereitungsuntersuchungen von Speisen geben, da die schwedische Studie postulierte, dass Acrylamid z.B. temperaturabhängig in diversen Lebensmitteln entstehe. Es sei wichtig, zunächst entsprechende Instrumentarien zu entwickeln, die eine umfassende Detektion von Acrylamid möglichst in allen Lebensmitteln ermögliche. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Konsensus-Konferenz der WHO begann im Bereich der EU die Erhebung von Daten zur Acrylamid-Belastung der Verbraucher durch Lebensmittel, sowie die Erarbeitung von Maßnahmen zur Reduktion dieser Belastung.

2003

Europäische Union (EU)

Die EU stellte eine neue Informationsplattform über Acrylamidbelastungen in Lebensmitteln nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zur öffentlichen Einsicht ins Internet. Diese Datenbank wurde in enger Zusammenarbeit mit der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit erarbeitet und stellte EU-Forschungsarbeiten zusammen, die mit der Problematik der Acrylamidbelastung von Lebensmitteln verbunden waren.

Des Weiteren wurden von der EU zahlreiche Projekte zum Acrylamid-Nachweis finanziert, u.a. wurde das sogenannte HEATOX Projekt gestartet, das sich mit der Entstehung, Erkennung und Risikominimierung von Acrylamid in Lebensmitteln beschäftigte.

Abbildung A 10: Graphische Darstellung der internationalen Acrylamidbewertung in Zusammenhang mit den zu Grunde liegenden Studienarten

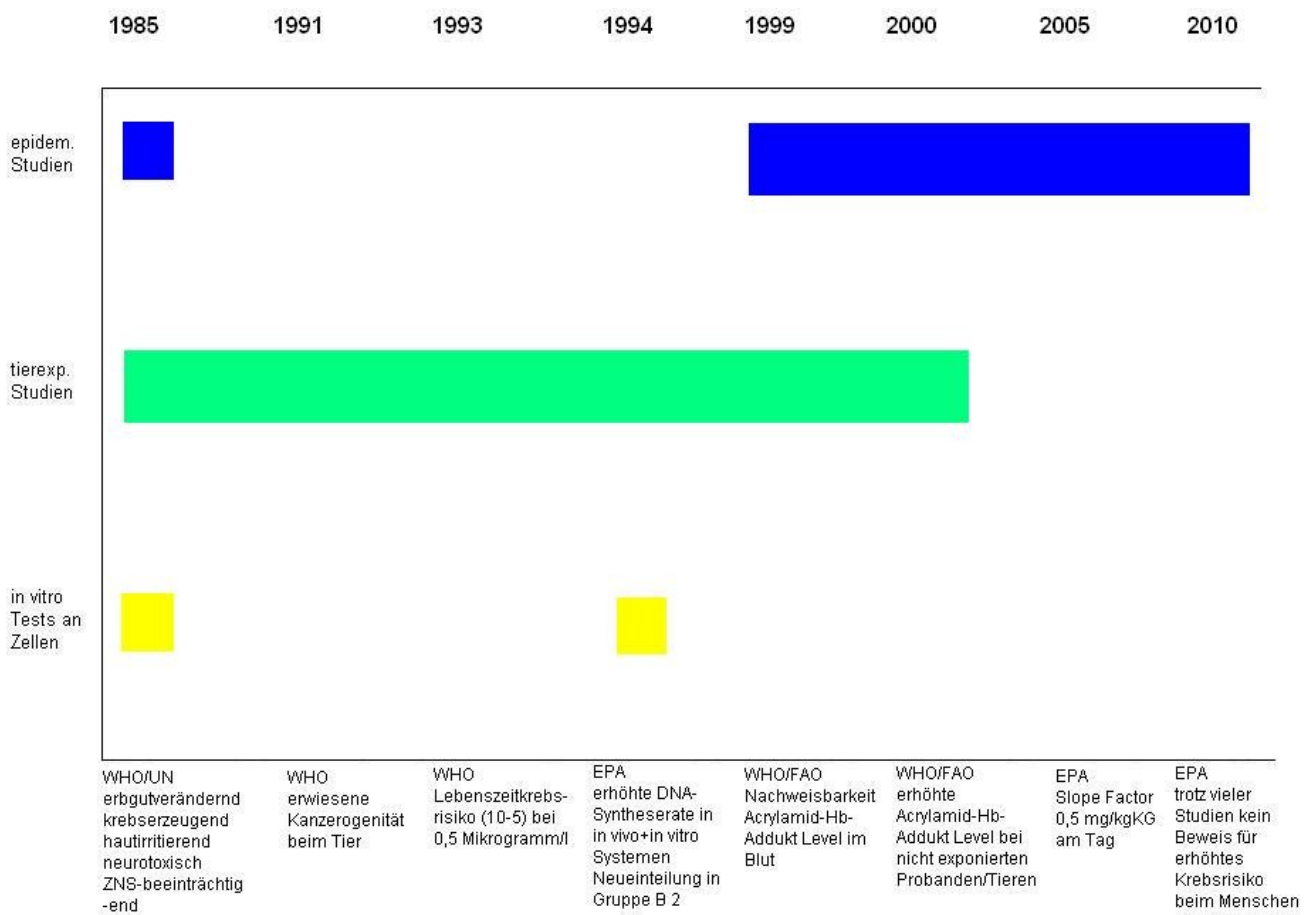


Abbildung A 11: Graphische Darstellung der Studienartverteilung auf internationaler Ebene

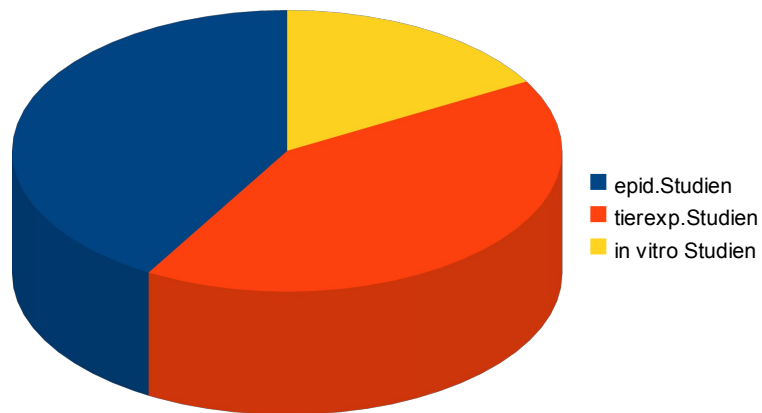
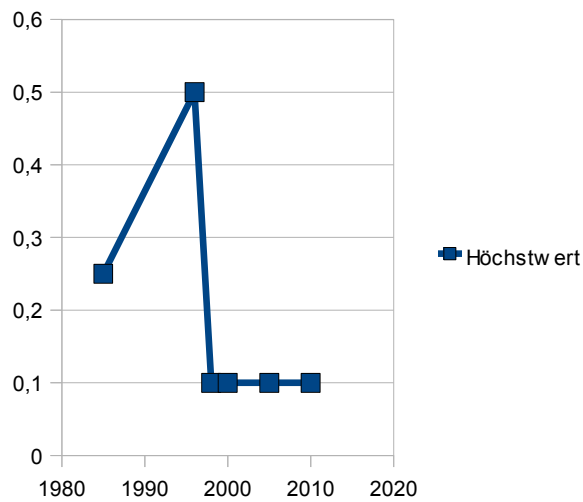


Abbildung A 12: Graphische Darstellung der zugelassenen Acrylamidhöchstwerte in Trinkwasser im zeitlichen Verlauf



x=Jahreszahlen

y=Acrylamid-Höchstwerte in Mikrogramm/Liter

2004

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)

World Health Organization (WHO)

Während der 66. Konferenz der WHO und FAO in Rotterdam wurden neue Daten bezüglich der Acrylamidbelastung von Lebensmittel veröffentlicht. Tabelle 1 gibt die Acrylamidmengen in Lebensmitteln zwischen 2002 und 2004 wieder.

Lebensmittel und Lebensmittelgruppen	Acrylamidmenge (µg/kg)	
	Minimum	Maximum
Kartoffeln (stark geröstet)	170 ⁶⁵	2510 ²⁸
Kartoffeln (roh)	<10 ²	<50 ²
Kartoffeln (gekocht)	<4 ³⁵	<50 ²
Pommes Frites	59 ³⁵	12800 ²
frittiertes Getreide	120 ⁵⁸	220 ²⁸
Backwaren	24 ²⁸	364 ²⁸
Brot	<10 ²⁸	130 ²⁸
Toastbrot	25 ²	1430 ³⁹
Biscuits und Crackers	18 ⁴⁶	650 ⁵⁸
Frühstücks-Cerealien	22 ⁴⁶	1400 ⁵⁸
Knäckebrötchen	<30 ⁵⁸	1900 ⁵⁸
Nudel	11 ⁴⁶	581 ⁴⁶
Kaffee (geröstet)	45 ²⁸	374 ²⁸
Tee	142 ⁶¹	567 ⁶¹
geröstetes Gerstenkorn	210 ⁴⁶	578 ⁴⁶
Schokolade	<2 ³⁵	909 ²⁸
Nüsse	28 ²⁸	339 ²⁸
Baby- und Kindernahrung	<10 ²⁸	130 ²⁸
Fisch und Meeresfrüchte	<2 ⁴⁶	39 ⁶⁵
Geflügel	<10 ²⁸	64 ⁶⁵
Bier	<6 ³⁵	<30 ³⁹

Tabelle 1: Acrylamid-Belastung ausgewählter Lebensmittel in den Jahren 2002 – 2004

Zum Verhalten und weiteren Vorgehen im Umgang mit Acrylamid in Lebensmitteln wurde festgehalten, dass eine neu entwickelte Methode, mit der durch UV- Bestrahlung der Lebensmittel die Acrylamidbelastung gesenkt werden

sollte, sich als nicht erfolgreich erwiesen hatte. Des Weiteren sei eine besondere Vorsicht bei der Änderung der Zubereitungsprinzipien von Lebensmitteln geboten. So reduziere eine verminderte Frittiertemperatur zwar den Acrylamidgehalt in den Lebensmitteln, erhöhe aber den Gehalt gesättigter Fette, i.e. der kardiovaskulär ungünstigen Fettfraktion. Im Abschlussbericht wurde eine epidemiologische Studie aufgeführt, in der niederländische Probanden bezüglich ihrer konsumierten Lebensmittel und der daraus errechneten mittleren Acrylamid-Aufnahme am Tag präsentiert wurden. Die Acrylamidaufnahme wurde aus den Daten dieser Befragung - abhängig von den verzehrten Lebensmitteln - mit bis zu 31mg /Tag angegeben, entsprechend etwa 0,5 mg/kg KG/Tag und lag damit deutlich höher als die früheren Abschätzungen.

2005

World Health Organization (WHO)

Im März 2005 veröffentlichte die WHO gemeinsam mit der Food and Agriculture Organization (FAO) - einen Report, der auf dem Konsens von 35 Experten aus 15 Ländern basierte und vor dem möglichen Gesundheitsrisiko durch Acrylamid-haltigen Lebensmittel warnte. In dem Report wurde eine kontinuierliche Reduktion von Acrylamid in Lebensmitteln gefordert. Nationale Lebensmittelüberwachungsorganisationen sollten die Lebensmittelhersteller ermahnen, ihren Produktionsprozess und ihre Technologien zur Lebensmittelherstellung zu evaluieren und zu erweitern, um so eine kontinuierliche Acrylamidreduktion in Lebensmitteln zu erreichen. Bisherige Versuche durch Lebensmittellaboratorien ergaben vielversprechende innovative Herstellungsmöglichkeiten mit reduzierten Acrylamidwerten in den Lebensmitteln. Die Erkenntnisse sollten auch für die Entwicklung von Leitlinien für die Zubereitung von Lebensmitteln im privaten Bereich beitragen. Allgemein wurde empfohlen, sich vor allem ausgewogen mit viel Früchten und Gemüse zu ernähren und frittierte und fettreiche Nahrung zu beschränken.

Environmental Protection Agency USA (EPA)

In diesem Jahr legte die EPA eine alternative Berechnung des karzinogenen Risikos durch Acrylamid vor, die auf die Verwendung des Slope Factors für das

Acrylamid-Krebsrisiko basiert. Die mittlere tägliche Dosis eines Schadstoffes, multipliziert mit dem SF, ergibt das statistische Risiko, über einen Zeitraum von 30 Jahren im angenommenen Szenario der amerikanischen Umweltbehörde U.S. EPA an Krebs zu erkranken. Je nach Expositionsweg, und damit unterschiedlicher Bioverfügbarkeit (dermal, oral, inhalativ) hat der SF für Acrylamid einen anderen Wert: je größer der SF einer Substanz, desto größer ist das Risiko bei der gleichen Dosis. Die EPA errechnete einen Slope Factor für Acrylamid von 0,5 mg/kg KG und Tag, hochgerechnet aus tierexperimentellen Studien von Friedman et al., 1995¹⁰¹. Grundlage für die Ermittlung des Faktors waren eine 4-Jahresstudie und eine 2-Jahresstudie zur Kanzerogenität an F344-Ratten.^{101 71} Die wesentlichen Faktoren aus den einzelnen Studien, Tumorlokalisationen und Geschlechtern sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Bioassay/sex/tumor sites	Oral slope factor based on rat BMDL (risk level/BMDL) (per mg/kg-day)
Friedman/female/mammary or thyroid	0.21
Johnson/female/mammary or thyroid	0.38
Johnson/female/mammary, thyroid or CNS	0.44
Johnson/female/mammary, thyroid, CNS or oral cavity	0.50
Friedman/male/TVM or thyroid	0.32
Johnson/male/TVM or thyroid	0.67
Johnson/male/TVM, thyroid or adrenal	0.71

Tabelle 2: Berechnungsmodalitäten des Krebsrisikos durch Acrylamid nach der Slope factor-Methode

TVM=Tunica vaginalis männlicher Ratten; CNS=central nervous system

Europäische Union (EU)/ Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)

Das sogenannte CONTAM-Gremium der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit schloss sich im Jahr 2005 den Empfehlungen des WHO/FAO Sachverständigenausschusses und deren Empfehlung zur Acrylamidreduktion in Lebensmitteln sowie einer dem aktuellen

wissenschaftlichen Stand angepassten Neubewertung von Acrylamid aus dem Jahre 2002 der europäischen JECFA an.

2006

Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)

Die von der EU im Jahr 2002 begonnene Datenerhebung von Acrylamidbelastungen in Lebensmitteln wurden von der EFSA in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten weitergeführt.

Verband der europäischen Lebensmittel und Getränkeindustrie (CIAA)

Während der „Tagung zur Evaluation von Reduktionsmöglichkeiten von Acrylamid in Lebensmitteln“ der CIAA, die gemeinsam mit der europäischen Kommission durchgeführt wurde, legte die CIAA als Dachverband der europäischen Lebensmittelindustrie entsprechende Rezept- und Produktionsverfahrensänderungen von Lebensmitteln zur Prüfung vor. Diese Rezepturänderungen dienen der Reduktion der Acrylamid-Entstehung bei der Lebensmittelproduktion, insbesondere bei den hoch belasteten frittierten Produkten wie Kartoffelchips.

2009

Food and Agriculture Organisation of the United Nation (FAO)

World Health Organization (WHO)

In Rom wurden bei einer Konferenz der FAO und WHO (Codex Alimentarius Commission) 30 neue Verhaltensweisen festgelegt, um weltweit die Sicherheit von Lebensmitteln zu gewährleisten. Dieser Codex ist aktuell gültig und beschreibt den gegenwärtigen Stand der Empfehlungen zur Reduktion der Acrylamid-Exposition; sie sollen daher ausführlicher dargestellt werden. Zu diesen Maßnahmen zählen:

–die Beachtung, dass durch die Reduktion von Acrylamid die übrige Qualität des Lebensmittels unbeeinträchtigt bleibt. Wird die Acrylamid-Konzentration in einem Lebensmittel reduziert, so muss speziell auf die Stoffgruppen N-Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chloropropanol, Ethylcarbamate, Furane, heterozyklische aromatische Amine und Aminosäure-

– Pyrolysate (Produkte der Maillard-Reaktion u.a. Acrylamid) geachtet werden.

- durch die Reduktion der Acrylamid-Konzentration darf die mikrobiologische Stabilität des Lebensmittels nicht beeinträchtigt werden.

- es muss darauf geachtet werden, dass Inhaltsstoffe, die gekocht oder frittiert und zu einem Endprodukt zusammengeführt wurden, additiv wirken und das Endlebensmittel somit höchstbelastet sein kann. Zusatzstoffe, die dem Lebensmittelproduktionsprozess zugeführt werden und eine additive Wirkung erzielen, sollten nur unter entsprechender Genehmigung verwendet werden (Bsp. Asparaginase).

- Lebensmittelproduzenten müssen sich darüber im Klaren sein, dass angelieferte un- oder mangelhaft kontrollierte Rohprodukte einen erhöhten Acrylamidgehalt in den Weiterverarbeitungsprozess des Lebensmittels hineinbringen können.

- bei Rohmaterialien sollte auf folgendes geachtet werden:

Kartoffeln sollten so wenig Zucker (Monosaccharide) und freies Asparagin wie möglich, enthalten. Durch geeignete Lagerungsbedingungen und Konservierungsmittel (Natrium-Pyrophosphat) sowie Zusatz von di- bzw. trivalenten Kationen (z.B. Kalziumsalze) bzw. durch Wässerung und Modifikation der Schichtdicke sowie geeignete Frittierbedingungen soll die Acrylamid-Bildung vermindert werden.

Bei der Herstellung und Weiterverarbeitung von Getreideprodukten sollte eine Schwefelverschmutzung sowie eine Düngung mit Nitraten beim Getreideanbau vermieden werden. Bei der Mehlauswahl ist darauf zu achten, dass hoch extrahiertes Mehl einen geringeren Asparagingehalt aufweist als Vollkornmehl. Weizenmehlanteile sollten gegen Reismehl ausgetauscht werden. Reduzierte Zucker sollten vermindert oder gänzlich vermieden und Frühstücks-Cerealien durch Rosinen und andere Früchte ergänzt werden.

– bei Backwaren sollte sichergestellt sein, dass evtl. verwendete

Ammoniumsalze durch Natrium- oder Kaliumsalze ausgetauscht werden.

–bei der Lebkuchenherstellung sollte Glukose gegen Fruktose ausgetauscht werden. Bei der Brotherstellung sollte auf die Verwendung von reduzierenden Zuckern verzichtet werden. Calciumsalze wie Calciumcarbonat können den Acrylamidgehalt ebenfalls reduzieren. Sowohl Cerealien als auch Brot und Knäckebrot dürfen nicht überbacken werden, da dies den Acrylamidgehalt entsprechend erhöht.

- für die Kaffeeherstellung sind keine Maßnahmen zur Acrylamidreduktion bekannt. Zwar weisen erste Studien daraufhin, dass lang gelagerter Kaffee einen reduzierten Acrylamidgehalt aufweist, jedoch ist über den Mechanismus und eine mögliche Umsetzung noch wenig bekannt.

- Lebensmittelhersteller sollten ihren Kunden die Maßnahmen zur Acrylamidreduktion (angemessene Koch- und Frittierzeiten sowie Lagerungsbedingungen) durch - den Lebensmitteln beigelegte - Informationsblätter mitteilen.

Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)

Im Mai 2009 hatte das für Datenerhebung und Expositionsabschätzung zuständige „DATEX“-Referat der EFSA auf der Grundlage von Daten aus den Mitgliedstaaten den ersten von drei Berichten (welche die Jahre 2007, 2008 und 2009 zum Gegenstand hatten) über Acrylamidmengen in verschiedenen Lebensmitteln veröffentlicht. Das DATEX-Referat gelangte zu der Schlussfolgerung, dass von einem Trend zu niedrigeren Acrylamidgehalten ausgegangen werden kann, obwohl dies nicht für alle Gruppen der untersuchten Lebensmittel beobachtet wurde. Darüber hinaus war es noch zu früh, um die Wirksamkeit des Vorgehens durch die Anwendung der sogenannten „Acrylamid-Toolbox“ zu bewerten; dieses Instrumentarium war von Seiten der Lebensmittelindustrie zur Verringerung der Exposition gegenüber Acrylamid entwickelt worden. Die Veröffentlichung der zwei anderen Berichte ist für die Jahre 2010 bzw. 2011 geplant.

2010

Environmental Protection Agency USA (EPA)

Nach wie vor gibt es keine eindeutigen epidemiologischen Beweise einer krebsauslösenden Wirkung durch Acrylamid für den Menschen; das EPA bezog sich hierbei auf Studien aus den Jahren 2007-2008, die im Folgenden kurz dargestellt werden.

Swaen et al. nahm eine ältere epidemiologische Längsschnittstudie an 371 Acrylamid-exponierten Arbeitern auf und erweiterte diese. In dieser Erweiterung wurden insgesamt 696 seit 1955 Acrylamid-exponierte Arbeiter bis 2001, i.e. über 46 Jahre, bezüglich des Gesundheitsstatus und der Mortalität beobachtet. In dieser Zeit starben 141 Arbeiter an Krankheiten, die bis jetzt nicht als Acrylamid-assoziiert angesehen wurden. Auffallend waren erhöhte Diabeteserkrankungen sowie eine leicht erhöhte Inzidenz an Pankreaskarzinomen. Die Autoren werteten dies allerdings nicht als beweisend für eine Kanzerogenität von Acrylamid, da andere Studien keine erhöhte Pankreaskarzinominzidenz aufzeigten.

Die Arbeitsgruppe um Hogervorst beschäftigte sich in einer Querschnittstudie mit der Korrelation von Acrylamid-haltigen Lebensmitteln und dem Auftreten von soliden Tumoren.³ Seit 1986 wurden hierzu 120852 Männer und Frauen in den Niederlanden im Alter zwischen 55 und 69 Jahren bezüglich der Nahrungsmittelaufnahme und dem Auftreten von Erkrankungen beobachtet. Nach 13 Jahren Follow-Up der Studienpopulation waren 2190 an kolorektalem Karzinom, 563 an Magenkarzinom, 349 an Pankreaskarzinom und 216 an Ösophaguskarzinom erkrankt. Untersucht wurden bei allen Probanden der Verzehr von einheimischen Speisen, die bekanntermaßen einen erhöhten Acrylamidgehalt aufwiesen. Die Autoren stellten keine signifikante Korrelation zwischen der Menge der Acrylamidaufnahme durch die Lebensmittel und dem Auftreten von malignen Erkrankungen fest. Auch einen Zusammenhang zu malignen Tumoren der Blase und der Prostata, die durch die tierexperimentellen Daten suggeriert wurden, konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Arbeit von Olesen et al.¹⁰² untersuchte im Jahr 2008 in einer Case-Control-Studie den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Acrylamid-Hämoglobin-Addukt-Level und dem Auftreten von Brustkrebs. Es wurden zwei Gruppen zu je

374 Patientinnen gebildet. Während die eine Gruppe einen erhöhten Adduktlevel aufzeigte, war die andere Gruppe für diese Parameter unauffällig. Es konnte kein Zusammenhang zwischen erhöhtem Acrylamid-Hämoglobin-Addukt-Level und dem Auftreten von Brustkrebs gefunden werden. Lediglich der bekannte Zusammenhang zwischen Rauchen und erhöhtem Brustkrebsrisiko konnte dargestellt werden.

5. Diskussion

Sowohl im nationalen, wie auch internationalen Bereich, geriet Acrylamid im Jahre 1984/1985 in den Fokus der Gesundheitsbehörden bzw. der Institutionen, deren Aufgaben in Risiko- und Neubewertungen von Gefahren und Giftstoffen liegen. Obwohl Acrylamid bereits im Jahre 1893 das erste Mal und ab 1953 im kommerziellen Bereich regelmäßig in Deutschland in großen Mengen hergestellt wurde, lagen lange Zeit keine wissenschaftlichen Untersuchungen zu gesundheitsschädlichen Wirkungen vor. Obwohl die ersten Hinweise auf eine Genotoxizität bereits im Jahre 1978 von Shiraishi et al. publiziert wurden, nahm man sich der Problematik der Gesundheitsgefährdung erst sehr viel später an.

1985 führten die Zwischenberichte der 2-Jahres-Trinkwasserstudien an Ratten von Gorzinsky et al. und Johnson et al. zu einer Aufnahme von Acrylamid in die Stoffsammlung der Substanzen mit gesundheitsgefährdendem Potential der MAK-Kommission. Epidemiologische Untersuchungen, vor allem an Acrylamid-exponierten Arbeitern, lagen zu diesem Zeitpunkt jedoch (noch) nicht vor. Auf der Basis der Tierexperimente klassifizierten 1985 sowohl die WHO auf internationaler Ebene, als auch die MAK-Kommission im nationalen Bereich Acrylamid als krebserzeugende Substanz (MAK: III A2).

Grundlage für die krebserregende Klassifikation und somit auch ein Meilenstein der toxikologischen Charakterisierung von Acrylamid war die 2-Jahres-Trinkwasserstudie des National Cancer Institute (NCI) der USA an Ratten. Nach kontinuierlicher Acrylamidgabe über das Trinkwasser konnten unterschiedlichste Tumoren bei den Tieren entdeckt werden. Diese beinhalteten Adenome oder Tumoren der Glia in Gehirn und Rückenmark, Papillome der Zunge, Lippen und des harten Gaumen sowie Adenokarzinome des Uterus; Adenome der Klitorisdrüse, follikuläre Tumoren der Schilddrüse und Mammatumoren bei den weiblichen Tieren sowie follikuläre Tumoren der Schilddrüse und Mesotheliome der Tunica vaginalis testis bei den männlichen Tieren wurden ebenfalls gefunden, teilweise mit einer hohen Inzidenz. Hier sei festzuhalten, dass diese Erkenntnisse eine deutliche Kanzerogenität bei Tieren nachweisen, allerdings konnte keine Organspezifität der Tumoren von Acrylamid deutlich gemacht werden. Im Vergleich zu anderen Kanzerogenen,

deren Tumor-auslösende Wirkung eindeutig belegt ist (z.B. Asbest, Nitrosamine) und die organspezifisch Tumoren auslösen, konnte in der 2-Jahres Trinkwasserstudie keine Korrelation der Tumoren zu bestimmten Organen der Tiere hergestellt werden.

Bereits im Jahr 1985 klassifizierte die WHO Acrylamid als erbgutverändernd. Die entsprechende Neubewertung als Mutagen durch die MAK-Kommission erfolgte dann 1990. Grundlage waren zum einen in vitro-Tests an Salmonella typhimurium-Stämmen von Hashimoto und Tannii aus dem Jahre 1985 sowie die erbgutverändernden in vivo-Ergebnisse an Spermatozyten bei Mäusen von Shiraishi et al. aus dem Jahre 1978. Die Kommission führte daraufhin eine Neueinteilung von Acrylamid in die Kategorie „Stoffe mit erbgutverändernder Wirkung Gruppe 2“ ein. In dieser Gruppe sind die Stoffe zu finden, die beim Tier erbgutverändernde Wirkungen erzeugen, für die jedoch keine korrespondierenden Daten für den Menschen vorliegen.

Im internationalen Bereich bestätigten die Environmental Protection Agency (EPA) und die International Agency for Research on Cancer (IARC) die Einschätzung als „erbgutverändernde und krebserzeugende Substanz“ von Acrylamid; zusätzlich wurden die für Acrylamid typischen Parästhesien der Hinterbeine von Ratten als relevante neurotoxische Wirkung bewertet (1985). 1987 teilte die IARC dann Acrylamid in die Kategorie 2b ein, in der Stoffe zu finden sind, die vermutlich beim Menschen ein krebserzeugendes Potential besitzen, ohne dass eindeutige Belege für eine Humankarzinogenität vorliegen. 1990 legte auf nationaler Ebene das National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) anhand der neurotoxischen Wirkung einen maximalen Expositionswert von 0,3 mg/m³ in der Luft fest. Damit wurde zu diesem Zeitpunkt Acrylamid von allen relevanten Bewertungsinstitutionen als „erbgutverändernd“, „karzinogen“ und „neurotoxisch“ eingestuft.

Unabhängig von einer toxikologisch-arbeitsmedizinischen Bewertung erlaubte die Europäische Union auch weiterhin die Verwendung von Polyacrylamid für Verpackungsmaterialien (Einteilung Section A), was – bei den zu erwartenden Maximalbelastungen des Verbrauchers - einer negativen Risikobewertung für die allgemeine Bevölkerung entspricht.

Da Acrylamid zu diesem Zeitpunkt als krebserzeugender Gefahrstoff klassifiziert wurde, war es definitionsgemäß nicht möglich, einen MAK-Wert oder einen

anderen begrenzenden Wert der Höchstbelastung, der keinen gesundheitlichen Schaden beim Menschen hervorruft, festzulegen. So führte 1990 die MAK-Kommission für Acrylamid erstmals eine technische Richtkonzentration (TRK) ein, die 0,06 mg/kg KG festes Acrylamid (gemessen in der einatembaren Fraktion) betrug. Dieser Grenzwert bezieht sich auf die „Summe aus Dampf und Aerosolen“. Für alle übrigen Verfahren wurde ein Wert von 0,03 mg/m³ festgesetzt. Dieser Wert spiegelt eine technisch realisierbare Konzentration wieder, die mit aktuellen Produktionsverfahren eingehalten werden kann; sie ist keine für Arbeitnehmer gesundheitlich definitiv unbedenkliche Konzentration. Die für Deutschland gültigen Grenzwerte lagen damals deutlich niedriger als die im gleichen Zeitraum für die USA gültigen Grenzkonzentrationen.

Lediglich für Trinkwasser und Verpackungsmaterialien, d.h. für die Allgemeinbevölkerung, wurden auf internationaler Ebene Höchst- bzw. Grenzwerte festgelegt, da hieraus resultierende Acrylamid-Aufnahmen als unvermeidlich angesehen wurden. Die Grenzwerte für Trinkwasser wurden 1985 mit 0,25 Mikrogramm/Liter festgelegt; dieser Wert wurde 11 Jahre später auf 0,5 Mikrogramm/Liter angehoben, um dann 1998 auf den auch heute noch gültigen Höchstwert von 0,1 Mikrogramm/Liter reduziert zu werden.

1993 fanden erstmals epidemiologische Untersuchungen an chinesischen Arbeitern Berücksichtigung, da erst zu diesem Zeitpunkt eine valide Quantifizierung von Hämoglobin-Addukten im Blut möglich war. Sowohl die Acrylamid-Valin-Werte, als auch erstmals die Glycidamid-Acrylamid-Valin-Werte bei den exponierten Arbeitern führten bei einer Rückrechnung anhand von Adduktkonzentrationen in Tierversuchen zu einer aufgenommenen Acrylamidmenge von 3mg/kg KG am Tag, ohne dass ein direkter Anhalt für eine entsprechend hohe berufliche Exposition vorlag. Ausgehend vom Grenzwert für Trinkwasser und einer täglichen Trinkmenge von 2 Litern, errechnet sich über das Trinkwasser eine Aufnahme von 1 Mikrogramm/70 kg Körpergewicht, im Gegensatz zum Ergebnis der Rückrechnung. Bemerkenswert ist hierbei insbesondere, dass eine ähnlich hohe Acrylamidmenge von 2mg/kg KG am Tag im Tierversuch eine Tumorentwicklung induzierte.

1994 führten Calleman et al. erstmals Studien zur Neurotoxizität bei Acrylamid-exponierten Arbeitern durch und stellten einen Vergleich zwischen Acrylamid-Hämoglobin-Adduktlevel und gesundheitlicher Verfassung auf. Anhand eines

Neurotoxicity-Index, der auf periphere und neuronale Dysfunktionen, insbesondere Einschränkungen des Vibrationsempfindens beruhte, konnte festgestellt werden, dass dieser Neurotoxicity-Index mit zunehmender Acrylamidaufnahme der Arbeiter korrelierte und bei den vorliegenden Expositionen bereits eine nachweisbar toxische Wirkung belegt werden konnte. Diese Ergebnisse validierten die Ergebnisse der Adduktmessung an Hämoglobin und validierten die humanepidemiologischen Daten für die toxischen Wirkungen von Acrylamid. 1997 teilte die MAK-Kommission Acrylamid wieder in die Rubrik „krebserzeugende Arbeitsstoffe“ ein und bezog sich ebenfalls auf o.g. epidemiologische Studien; diese Eingruppierung wurde 1998 bestätigt. Auch hier waren die Langzeittrinkwasserstudien des NCI ein ausschlaggebendes Kriterium. Die Extrapolation der kanzerogenen Konzentrationen in diesen Studien führte im gleichen Jahr dazu, dass die EU den von der WHO festgelegten Trinkwasserhöchstwert auf 0,1 Mikrogramm/Liter heruntersetzte. 1999 bezog sich die WHO/FAO-Einschätzung der Gesundheitsgefährdung erstmals auf toxische Acrylamidwirkungen, d.h. einen Zusammenhang zwischen aufgenommener Acrylamidmenge bei Arbeitern und neurologischen Symptomen.

Im Jahr 2000 wurden erstmalig Nahrungsmittel als Acrylamid-Quelle identifiziert; die hierbei aufgenommenen Acrylamidmengen waren erheblich und erforderten eine Neuorientierung der Datenbasis. So bezog die WHO/FAO tierexperimentelle Untersuchungen in die Acrylamidneubewertung mit ein, wonach Tiere, die mit frittiertem Futter gefüttert wurden, einen erhöhten Acrylamid-Hämoglobin-Addukt Level aufzeigten. Auch Untersuchungen an nicht Acrylamid-exponierten Arbeitern mit erhöhten Acrylamid-Hämoglobin-Adduktlevel, durchgeführt von Tareke et al. im Jahr 2002, ließen den Verdacht aufkommen, dass Acrylamid neben der Exposition bei der Herstellung, Verarbeitung im Labor bzw. der Aufnahme aus Lebensmitteln, die in Polyacrylamid-Verpackungen gelagert wurden, sowie aus Trinkwasser auch auf anderem Weg in erheblichen Mengen in den Körper gelangen musste. Diese Ergebnisse waren Anlass zu der im April 2002 veröffentlichten schwedischen Studie, die erstmals die bislang angenommene These widerlegte, dass Acrylamid ausschließlich künstlich erzeugt und aus industriellen Quellen

aufgenommen würde, sondern dass insbesondere frittiertes Tierfutter eine wesentliche Acrylamid-Quelle ist mit einem quantitativ sehr hohen Beitrag zur individuellen Acrylamidbelastung. Durch die Verbesserung der analytischen Nachweismethoden war eine genauere Messung und zuverlässige Quantifizierung von Hämoglobin-Addukten auch in niedrigen Mengen möglich und erlaubte eine zuverlässige Rückrechnung der Acrylamid-Aufnahme aus der Menge der Hämoglobin-Addukte. Diese Rückrechnung sowohl bei Probanden als auch im Tierexperiment stellten noch höhere Werte für die Acrylamidbelastung fest, als aus bisherigen Studien errechnet wurde, bei denen die Addukt mengen bei nicht exponierten Probanden nur wenig oberhalb der damaligen analytischen Nachweisgrenze lagen (2-5 facher Wert der Nachweisgrenze) und daher keine zuverlässige Mengenangabe erlaubt hatte.

Zusätzlich zur Tatsache, dass Acrylamid in Lebensmitteln gebildet und aufgenommen wird, konnte ein Zusammenhang zwischen der Zubereitungsart („trockenes Erhitzen“) und Zubereitungstemperatur hergestellt werden. So wurden in proteinreicher Nahrung 5 - 50 Mikrogramm Acrylamid pro kg, bei kohlenhydratreicher Nahrung wie Rote Beete, Kartoffeln und Kartoffelprodukten und bei Kaffee oder Knäckebrot zwischen 150 und 4000 Mikrogramm Acrylamid pro kg Lebensmittel nachgewiesen werden. In unerhitzten oder gekochten Lebensmitteln war dagegen nur eine kleine Menge Acrylamid (<5 Mikrogramm/kg) nachweisbar. Diese durch die Zubereitung gebildeten Acrylamidmengen sind deutlich höher, als die für den Arbeitsplatz festgelegten Grenzwerte und erklären die Tatsache, dass Acrylamid-Addukte des Hämoglobins auch bei unbelasteten Personen gefunden werden.

Der Nachweis hoher Acrylamidmengen in Lebensmitteln löste eine Reevaluation der Toxizität von Acrylamid sowohl auf nationaler Ebene (MAK-Kommission), als auch auf internationaler Ebene (WHO) aus. Im Jahr 2002 startete die Europäische Union eine Kampagne zur Acrylamidmessung in verschiedenen Lebensmitteln und erließ Empfehlungen zur Acrylamid-Reduktion, z.B. durch niedrigere Zubereitungstemperaturen für frittierte Nahrungsmittel. Auch wenn die zu diesem Zeitpunkt (2002) geltenden Grenzwerte für den Arbeitsplatz nicht geändert wurden, muss die wissenschaftliche Bedeutung der abgeleiteten Grenzkonzentrationen wegen der fehlerhaften Grundlage aller Daten, die vor 2000 erhoben und publiziert wurden,

in Frage gestellt werden.

Weitere regulatorische Aktivitäten zu Acrylamid-Toxizitäten bezogen sich in den Folgejahren auf spezifische Maßnahmen bzw. auf Maßnahmen zur Reduzierung der Acrylamid-Aufnahme aus der Nahrung durch veränderte Zubereitungen, während die Arbeitsplatzbelastung verständlicherweise keine weitere Aufmerksamkeit erfuhr. Nachdem im Jahre 2004 von der WHO und FAO weitere analytische Daten zu Acrylamidmengen in Lebensmitteln veröffentlicht wurden, wurde 2005 auch von der WHO und FAO die kontinuierliche Reduktion von Acrylamid in Lebensmitteln gefordert. Dazu wurden verschiedene, reformierte Produktionsprozesse der Lebensmittelhersteller gesichtet und überprüft. Auch sollten die Endverbraucher stärker über Acrylamid-ärmere Zubereitungsweisen der Speisen informiert werden. Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (CIAA) legte 2006 überarbeitete Lebensmittelrezepturen und Produktionsverfahren zur Prüfung vor. Des Weiteren gründete sie ein Acrylamidüberwachungs-Instrumentarium (Acrylamid-Tool-Box). Sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene wurden die neu gewonnenen Erkenntnisse 2007 zum Anlass genommen, weitere epidemiologische Untersuchungen zu fordern sowie Produktionsprozesse für Lebensmittel zu erneuern und den wissenschaftlichen Erkenntnissen anzupassen. 2009 tagte die sogenannte „Codex Alimentarius Commission“ in Rom und legte u.a. für Acrylamid neue Produktions- und Behandlungsvorschriften fest, die zu einer Reduktion der Lebensmittelbelastung führen sollten.

Insgesamt zeigt sich, dass die frühe Bewertung der Acrylamid-Toxizität und Kanzerogenität durch die seit 2002 belegte, erhebliche Aufnahme über die Nahrung für die realen Aufnahmemengen von Acrylamid nicht relevant ist. Insbesondere die angenommenen Werte für die Acrylamid-Aufnahme in epidemiologischen Studien sind fehlerbehaftet, die tatsächliche Aufnahme beim Menschen, d.h. in epidemiologischen Studien, ist möglicherweise um ein Vielfaches höher als angenommen.

Im Jahr 2007 wurde die prinzipielle krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung von der MAK-Kommission bestätigt. Andererseits publizierte 2010 die Environmental Protection Agency, dass trotz epidemiologischen

Untersuchungen kein sicherer Beweis für eine Erhöhung maligner Erkrankungen durch Acrylamid beim Menschen existiert. Zwar könne man die These auch nicht sicher widerlegen, so dass die EPA weitere epidemiologische Untersuchungen zu aufgenommenen Acrylamidmengen und der Entstehung maligner Erkrankungen beim Menschen forderte. Andererseits wurde im Jahr 2005 von der US-amerikanischen Environmental Protection Agency aus Tierexperimenten ein mittlerer Wert von 0,3 mg/kg KG Acrylamid am Tag errechnet, der dem statistischen Risiko entspricht, innerhalb von 30 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% an Acrylamid-bezogenem Krebs zu erkranken. Diese Menge berücksichtigt die wahrscheinliche Acrylamid-Aufnahme über die Nahrung und entspricht für einen Erwachsenen einer Aufnahme von 20 mg/Tag. Sie ist somit um Größenordnungen höher, als die rechnerische Aufnahme anhand der früheren Grenzwerte, z.B. aus dem Trinkwasser (0,2 Mikrogramm/Tag bei 2 Liter Trinkmenge). Aufgrund der hohen allgemeinen Tumorinzidenz, der fehlenden Organspezifität von Acrylamid-induzierten Tumoren und der derzeit abgeschätzten, allgemeinen Acrylamidaufnahme von etwa 0,2 mg/kg/Tag, sowie dem Fehlen einer nicht Acrylamid-belasteten „Kontrollpopulation“ ist davon auszugehen, dass Acrylamid-bezogene Tumore durch epidemiologische Verfahren nicht zuverlässig nachgewiesen werden können.

Sowohl auf nationaler wie internationaler Ebene basiert die (Neu) Bewertungen von Acrylamid prinzipiell auf den gleichen wenigen Studien. Sieht man sich die Studienarten an, so kann man eine etwas stärkere Gewichtung epidemiologischer Studien bei der internationalen Bewertung im Vergleich zur nationalen Bewertung feststellen. Das Verhältnis zwischen tierexperimentellen und epidemiologischen Studien ist auf internationaler Ebene ca. 1:1, während die Tierversuche auf nationaler Ebene mit 53,84% vor den epidemiologischen Studien liegen. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien werden des Weiteren auf internationaler Ebene früher in die Neubewertungen mit einbezogen, als auf nationaler Ebene. *In vitro* Tests finden national, wie auch international etwa in gleich geringer Anzahl und Verteilung in der Neubewertung Berücksichtigung, entsprechend den Richtlinien für die toxikologische Risikoabschätzung. Diese Studiengewichtung lässt den Verdacht zu, dass die Acrylamidbewertung auf nationaler Ebene konservativer als auf internationaler Ebene durchgeführt

wurde, auf der durch frühzeitige Einbeziehung epidemiologischer Studien zügiger an das Problem der Acrylamideinschätzung und der gesundheitlichen Gefahren herangegangen wurde. Auch ist auffallend, dass internationale Organisationen (WHO) bereits 1985 Acrylamid als erbgutverändernd einschätzten, die MAK-Kommission auf nationaler Ebene eine Neueinstufung in die Rubrik „Substanzen mit erbgutverändernder Wirkung“ erst 5 Jahre später durchführte.

Sowohl auf nationaler, wie auch internationaler Ebene kam man darüber überein, dass entsprechend der aktueller Studienlage Acrylamid zwar ein krebserzeugendes Potential besitzt, diesem Potential allerdings keine spezifische Tumorart zuzuordnen ist. So beweisen tierexperimentelle Studien, dass bei Acrylamid-exponierten Tieren ein breites Spektrum von Tumorarten vorzufinden ist. Ein leichter Anstieg der Pankreaskarzinomrate bei Acrylamid-exponierten Arbeitern in einer epidemiologischen Studie konnte in einer anderen Studie nicht bestätigt werden. Die fehlende Spezifität für ein oder wenige Organe steht in deutlichem Widerspruch zu anderen, bekannten Kanzerogenen, wie Benzpyren (Lunge), Nitrosaminen (je nach Struktur Blase, Ösophagus, Lunge oder Leber) oder Asbest (Mesotheliome von Pleura, Perikard und Peritoneum). Man kann daraus schlussfolgern, dass Acrylamid entweder eine kanzerogene Wirkung unklarer Spezifität auslöst, oder dass die experimentell gefundenen Häufungen durch (noch) nicht identifizierte, andere Mechanismen ausgelöst wurden.

Schlussfolgerungen:

Dass Acrylamid beim Tier sicher zu malignen Entartungen führt, ist erwiesen; die Tierexperimente lassen eine quantitative Einschätzung des Tumorrisikos zu. Andererseits ist aber kein signifikanter Anstieg der Tumorentstehung bei Acrylamid-exponierten Arbeitern oder durch Ernährungsgewohnheiten höher exponierter Menschen (Kaffeetrinker) aufzuzeigen. Die Gründe hierfür sind unklar; weder liegt beim Menschen ein anderer Metabolismus des Acrylamid vor, noch sind die aus Lebensmitteln aufgenommenen Dosen zu gering, um einen epidemiologischen Nachweis prinzipiell zu verhindern. Bisher fehlt in allen epidemiologischen Studien der konsistente Nachweis einer Kanzerogenität, obwohl davon ausgegangen werden muss, dass die Acrylamid-Aufnahme in

Europa vor 30 bis 40 Jahren vergleichbar hoch oder höher gewesen ist als heute. Für den Beleg einer erhöhten Tumorbildung wird eine langfristige Nachbeobachtung wichtig sein.

Meilensteine in der Acrylamidbewertung waren neben der Erforschung der tierspezifischen Kanzerogenität und Mutagenität auch eine verbesserte Analytik zur Detektion von Acrylamid im Blut. So konnte erst nach dem Nachweis von Acrylamid-Hämoglobin-Addukten im Blut belegt werden, dass Acrylamid durch den Menschen in Mengen aufgenommen wird, deren Höhe durch die alte Annahme der ausschließlich technischen Acrylamid-Exposition nicht erklärt werden konnte.

Eine völlig neue Einschätzung der Situation war durch den erstmaligen Nachweis von Acrylamid in Lebensmitteln 2000 erforderlich. Erstmals wurde belegt, dass die gesamte Bevölkerung exponiert ist. Die historische (vor 2000) und aktuelle (ab 2002) Grenzwertableitung wird relativiert und verliert demnach im Spezialfall Acrylamid ihre Bedeutung.

Die neuen Empfehlungen fokussieren auf eine kontinuierliche Senkung der Acrylamidmenge in Lebensmitteln durch Veränderungen in Rezepturen und Produktionsprozessen. Obgleich dieses Vorgehen eine sinnvolle Maßnahme darstellt, darf man nicht außer Acht lassen, dass solche Innovationen vom Verbraucher/Esser akzeptiert werden müssen. Das aktuelle Beispiel der Europäischen Union über die gescheiterte Einführung eines Ampelsystems auf allen Lebensmitteln, das den Verbraucher über „gesund“ oder „nicht gesund“ informieren sollte, zeigt jedoch, dass auch wirtschaftliche Interessen Einfluss auf die erforderlichen politischen Entscheidungen nehmen.

6. Zusammenfassung

Die Wirkungen von Acrylamid beschäftigen seit Jahrzehnten Mediziner, Toxikologen, Biologen und Analytiker. Zwar konnte eine kanzerogene Wirkung beim Tier eindeutig nachgewiesen werden, der Nachweis dieser Wirkung beim Menschen ist aber bis heute nicht erbracht. Bis 2000 wurde angenommen, dass Acrylamid ausschließlich technisch erzeugt vorkommt und der Mensch Acrylamid nur aus dieser Quelle aufnimmt. Hierauf beruhen Grenz- und Richtwerte auf nationaler und internationaler Ebene, sowohl am Arbeitsplatz als auch für Trinkwasser und Verpackungsmaterialien. Neben dem Acrylamidgehalt in technischen Produkten, Wasser und Luft gelang der Nachweis der aufgenommenen Acrylamidmenge über Acrylamid-Hämoglobin-Addukte im Blut erst 1995, nachdem der Acrylamid-Metabolismus aufgeklärt worden war und die analytischen Methoden verfeinert waren. Die Annahme, dass Acrylamid ausschließlich in technischen Prozessen gebildet wird, war jedoch nicht vereinbar mit Erkenntnissen, dass auch Probanden einen erhöhten Acrylamidspiegel im Blut aufzeigten, die nicht mit Acrylamid am Arbeitsplatz in Kontakt gekommen waren. Im Jahr 2002 gelang es eindeutig nachzuweisen, dass Acrylamid in vielen, meist alltäglich verzehrten Lebensmitteln abhängig von der Zubereitungsart zu finden ist. Mit Hilfe einer verbesserten Analytik konnten schließlich hohe Acrylamidmengen in zahlreichen, vor allem frittierten Lebensmitteln, belegt werden, die die Belastung aus technischen Quellen oft weit überschritten. Die Tatsache, dass die Nahrung der allgemeinen Bevölkerung deutlich Acrylamid-belastet ist, hat die Bewertung der Acrylamid-Toxizität und die Maßnahmen zum Gesundheitsschutz nachhaltig verändert. Durch den späten Nachweis der Acrylamid-Aufnahme mit Lebensmitteln sind viele frühere Annahmen für die Gesundheitsbewertung irrig, die hieraus gezogenen Schlußfolgerungen nicht haltbar. Seit 2002 ist die Reduktion der Lebensmittelbelastung in den Mittelpunkt gerückt, die Arbeitsplatzbelastung hat - mit Ausnahme der Schleimhautreizung - keine weitere Berücksichtigung erhalten. Die hohe Belastung von Lebensmitteln stellt bisherige Richtlinien und Expositionsauflagen in Frage, der fehlende bisherige epidemiologische Nachweis, der aus Tierversuchen eindeutig nachweisbaren Karzinogenität stellt für Acrylamid auch die bisherigen Modell-Annahmen der Krebsentstehung durch Umweltschadstoffe in der „one hit-Hypothese“ in Frage.

7. Summary

Acrylamide has been of concern due to its biological, chemical and toxicological properties, both to basic scientists as well as physicians. Although its carcinogenic potential has been conclusively shown in animal experiments, its proof for humans in epidemiological studies is still lacking.

Until 2000 it has been assumed that acrylamide is an exclusively man made chemical. Consequently, both national and international agencies have developed risk estimates and threshold values for workplaces, drinking water and packaging materials from polyacrylamide; these limits have been enforced by regulatory agencies. After elucidation of the acrylamide metabolism and the analytical detection of acrylamide-adducts to hemoglobin in human blood it was possible since 1995 to quantify acrylamide uptake by individual persons. In these experiments control persons consistently showed high adduct levels, no correlation between technical exposure and adduct levels were found. In 2002 a Swedish group was able to demonstrate the presence of acrylamide in most common foodstuff depending on the mode of preparation. This presence and the conclusion that the general population must have been exposed to acrylamide in foodstuff for centuries has dramatically altered the evaluation of acrylamide toxicity and the recommendations for risk minimization; older risk evaluations based on incorrect assumptions have to be judged as incorrect, its conclusions are no longer valid. Since 2002 the reduction of acrylamide in foodstuff has moved into the centre of attention to reduce the exposure whereas workplace related exposure – excluding mucosal irritation- has not attained further interest. The high food concentration may put into question current guidelines and workplace exposure limits which usually are much lower than the uptake from food-related sources. The lack of epidemiological evidence for acrylamide-related carcinogenicity in man despite its unequivocal presence in animals also sheds doubts on current regulatory assumptions for carcinogenesis by environmental contaminants.

8. Literatur

- (1) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Supplement 7. IARC: Sheridan, N.Y
- (2) EU-VO 72/2002/EG, C1 Richtlinie vom 6.August 2002 (<http://portal.who.at>)
- (3) Hogervorst JG; Schouten LJ; Konings EJ; Goldbohm RA; van den Brandt PA (Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology) 2007,11, 2304-2313.
- (4) Calleman CJ (1996) The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. Drug Metab Rev **28**: 527 – 590
- (5) Barber DS, Hunt JR, Ehrich MF, Lehning EJ, LoPachin RM (2001 b) Metabolism, toxicokinetics and hemoglobin adduct formation in rats following subacute and subchronic acrylamide dosing. Neurotoxicology **22**: 341 – 353
- (6) Adler ID, Baumgartner A, Gonda H, Friedman MA, Skerhut M (2000) 1-Aminobenzotriazole inhibits acrylamide-induced dominant lethal effects in spermatids of male mice. Mutagenesis **15**: 133–136
- (7) Miller MS, Carter DE, Sipes IG (1982) Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer-344 rats. Toxicol Appl Pharmacol **63**: 36 – 44
- (8) Paulsson B, Grawe J, Tornqvist M (2002) Hemoglobin adducts and micronucleus frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide treatment. Mutat Res **516**: 101 – 111
- (9) JIFSAN (Joint Institute for Food Safety and Applied Nutrition) (2004) Acrylamide in food workshop: update – scientific issues, uncertainties, and research strategies, <http://www.jifsan.umd.edu/acrylamide2004.htm>;

- (9A)** JIFSAN (Joint Institute for Food Safety and Applied Nutrition) (2002) Overview of acrylamide toxicity and metabolism. In: Acrylamide in food workshop: scientific issues, uncertainties, and research strategies. JIFSAN, MD, USA
- (10)** IARC (International Agency for Research on Cancer) (1994) Acrylamide. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 60, IARC, Lyon
- (11)** Sumner SC, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR (2003) Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. Toxicol Sci **75**: 260 – 270;
- (11A)** Sumner SC, MacNeela JP, Fennell TR (1992) Characterization and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3-¹³C]acrylamide in rats and mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Chem Res Toxicol **5**: 81 – 89
- (12)** Pepe RC, Wenninger JA, McEwen Jr GN (2002) International cosmetic ingredient dictionary and handbook, Band 2, CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), Washington, DC, USA
- (13)** Marlowe C, Clark MJ, Mast RW, Friedman MA, Waddell WJ (1986) The distribution of [¹⁴C]acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography. Toxicol Appl Pharmacol **86**: 457 – 465
- (14)** Ikeda GJ, Miller E, Sapienza PP, Michel TC, Inskip PB (1987) Comparative tissue distribution and excretion of [1-¹⁴C]acrylamide in beagle dogs and miniature pigs. Food Chem Toxicol **25**: 871 –875

- (14A)** Ikeda GJ, Miller E, Sapienza PP, Michel TC, King MT, Turner VA, Blumenthal H, Jackson WE 3rd, Levin S (1983) Distribution of ¹⁴C-labelled acrylamide and betaine in foetuses of rats, rabbits, beagle dogs and miniature pigs. Food Chem Toxicol **21**: 49 – 58
- (14B)** Ikeda GJ, Miller E, Sapienza PP, Michel TC, King MT, Sager AO (1985) Maternal-foetal distribution studies in late pregnancy. II. Distribution of [1-¹⁴C]acrylamide in tissues of beagle dogs and miniature pigs. Food Chem Toxicol **23**: 757 – 761
- (15)** Edwards PM (1975) The distribution and metabolism of acrylamide and its neurotoxic analogues in rats. Biochem Pharmacol **24**: 1277 – 1282
- (16)** Hashimoto K, Aldridge WN (1970) Biochemical studies on acrylamide, a neurotoxic agent. Biochem Pharmacol **19**: 2591 – 2604
- (17)** Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A, Landersdorfer C (2002) Acrylamide: increased concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans. Chemotherapy **48**: 267 – 274
- (18)** Schettgen T, Kutting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J (2004 a) Transplacental exposure of neonates to acrylamide – a pilot study. Int Arch Occup Environ Health **77**: 213 – 216
- (19)** Kirman CR, Gargas ML, Deskin R, Tonner-Navarro L, Andersen ME (2003) Physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite, glycidamide, in the rat. J Toxicol Environ Health **A66**: 253 – 274
- (20)** Fennell TR, Summer SC, Snyder RW, Burgess J, Friedman MA (2006) Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans. Toxicol Sci **93**: 256 – 267

(21) Calleman CJ (1996) The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. Drug Metab Rev **28**: 527 – 590

(22) Friedman MA (2003) Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide – a review. J Agric Food Chem **51**: 4504 – 4526

(23) Fennell TR, Sumner SC, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE, Friedman MA (2005) Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. Toxicol Sci **85**: 447 – 459

(24) Boettcher MT, Schettgen T, Kütting B, Pischetsrieder M, Angerer J (2005) Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. Mutat Res **580**: 167 – 176

(25) Schettgen T, Kutting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J (2004 a) Transplacental exposure of neonates to acrylamide – a pilot study. Int Arch Occup Environ Health **77**: 213 – 216

(26) Hashimoto K (1980) The toxicity of acrylamide. Sangyo Igaku **22**: 233 – 248

(27) EU (European Union) (2002) Risk assessment report acrylamide (CASNR 79-06-1). European Chemical Bureau, Ispra, Italy

(28) NLM (National Library of Medicine) (2003) Hazardous Substances Data Base, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

(29) Igisu H, Goto I, Kawamura Y, Kato M, Izumi K (1975) Acrylamide encephaloneuropathy due to well water pollution J Neurol Neurosurg Psychiatry **38**: 581 – 584

- (30) US EPA (US Environmental Protection Agency) (1980) Testing for health effects: acrylamid, USEPA-560/11-80-016, USEPA, Washington, DC, USA;
- (31) Graveleau J, Loirat P, Nusinovici V (1970) Polyneuritis due to acrylamide. Rev Neurol (Paris) **123**: 62 – 65
- (32) Kesson CM, Baird AW, Lawson DH (1977) Acrylamide poisoning. Postgrad Med J **53**: 16 – 17
- (33) Mapp C, Mazzotta M, Bartolucci GB, Fabbri L (1977) Nervous system disease caused by acrylamide: 1st cases in Italy (ital). Med Lav **68**: 1 – 12
- (34) Morviller P (1969) An industrial poison not well known in France: acrylamide. Arch Mal Prof **30**: 527 – 530
- (35) Lambert J, Matthieu L, Dockx P (1988) Contact dermatitis from acrylamide. Contact Dermatitis **19**: 65
- (36) Aalto-Korte K, Jolanki R, Suuronen K, Estlander T (2002) Biochemist's occupational allergic contact dermatitis from iodoacetamide and acrylamide. Contact Dermatitis **47**: 361 – 362
- (37) Beyer DJ, Belsito DV (2000) Allergic contact dermatitis from acrylamide in a chemical mixer. Contact Dermatitis **42**: 181 – 182
- (38) Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE (1986) Acrylamide cohort mortality study. Br J Ind Med **43**: 785 – 288
- (39) Collins JJ, Swaen GM, Marsh GM, Utidjian HM, Caporossi JC, Lucas LJ (1989) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. J Occup Med **31**: 614 – 617

(40) Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC (1999) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. Occup Environ Med **56**: 181 – 190

(41) Anderson KE, Potter JD, Mack TM (1996) Pancreatic cancer. In: Schottenfield D, Fraumeni JF (Hrsg) Cancer epidemiology and prevention, Oxford Press, New York

(42) Potter J D (2002) Pancreas cancer – we know about smoking, but do we know anything else? Am J Epidemiol **155**: 793 – 795

(43) Schulz MR, Hertz-Picciotto I, Van Wijngaarden E, Hernandez JC, Ball LM (2001) Dose-response relation between acrylamide and pancreatic cancer. Occup Environ Med **58**: 608 – 610

(44) Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K (2003) Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. Br J Cancer **88**: 84 – 89

(45) Mucci LA, Sandin S, Balter K, Adami HO, Magnusson C, Weidenpass E (2005) Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. J Am Med Assoc **293**: 1326 – 1327;

(45A) Mucci LA, Adami HO, Wolk A (2006) Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. Int J Cancer **118**: 169 – 173

(46) Garland TO, Patterson MW (1967) Six cases of acrylamide poisoning. Br Med J **4**: 134 – 138

(47) Auld RB, Bedwell SF (1967) Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide. Can Med Assoc J **96**: 652 – 654

- (48) Fullerton PM, Barnes JM (1966) Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide. Br J Ind Med **23**: 210 – 221
- (49) McCollister DD, Oyen F, Rowe VK (1964) Toxicology of acrylamide. Toxicol Appl Pharmacol **6**: 172 – 181
- (50) Mukhtar H, Dixit R, Seth PK (1981) Reduction in cutaneous and hepatic glutathione contents, glutathione S-transferase and aryl hydrocarbon hydroxylase activities following topical application of acrylamide to mouse. Toxicol Lett **9**: 153 – 156
- (51) Hopkins A (1970) The effect of acrylamide on the peripheral nervous system of the baboon. J Neurol Neurosurg Psychiatry **33**: 805 – 816
- (52) Thomann P, Koella WP, Krinke G, Petermann H, Zak F, Hess R (1974) The assessment of peripheral neurotoxicity in dogs: comparative studies with acrylamide and clioquinol. Agents Actions **4**: 47 – 53
- (53) Burek JD, Albee RR, Beyer JE, Bell TJ, Carreon RM, Morden DC, Wade CE, Hermann EA, Gorzinski SJ (1980) Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. J Environ Pathol Toxicol **4**: 157 – 182
- (54) Lafferty JS, Kamendulis LM, Kaster J, Jiang J, Klaunig JE (2004) Subchronic acrylamide treatment induces a tissue-specific increase in DNA synthesis in the rat. Toxicol Lett **154**: 95 – 103
- (55) Costa LG, Deng H, Gregotti C, Manzo L, Faustman EM, Bergmark E, Calleman CJ (1992) Comparative studies on the neuro- and reproductive toxicity of acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. Neurotoxicology **13**: 219 – 224

- (56) Friedman MA, Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Gerling FS, Ross WP (1999) Effects of lactational administration of acrylamide on rat dams and offspring. Reprod Toxicol **13**: 511 – 520
- (57) Generoso WM, Sega GA, Lockhart AM, Hughes LA, Cain KT, Cacheiro NL, Shelby MD (1996) Dominant lethal mutations, heritable translocations, and unscheduled DNA synthesis induced in male mouse germ cells by glycidamide, a metabolite of acrylamide. Mutat Res **371**: 175 – 183
- (58) Sakamoto J, Hashimoto K (1986) Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice – effects on fertility and sperm morphology. Arch Toxicol **59**: 201 – 205
- (59) Shelby MD, Cain KT, Hughes LA, Braden PW, Generoso WM (1986) Dominant lethal effects of acrylamide in male mice. Mutat Res **173**: 35 – 40
- (60) Knaap AG, Kramers PG, Voogd CE, Bergkamp WG, Groot MG, Langebroek PG, Mout HC, van der Steel JJ, Verharen HW (1988) Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but not in bacteria. Mutagenesis **3**: 263 – 268
- (61) Maniere I, Godard T, Doerge DR, Churchwell MI, Guffroy M, Laurentie M, Poul JM (2005) DNA damage and DNA adduct formation in rat tissues following oral administration of acrylamide. Mutat Res **580**: 119 – 129
- (62) Backer LC, Dearfield KL, Erexson GL, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Allen JW (1989) The effects of acrylamide on mouse germ-line and somatic cell chromosomes. Environ Mol Mutagen **13**: 218 – 226
- (63) Cao J, Beisker W, Nusse M, Adler ID (1993) Flow cytometric detection of micronuclei induced by chemicals in poly- and normochromatic erythrocytes of mouse peripheral blood. Mutagenesis **8**: 533 – 541

- (64) Cihak R, Vontorkova M (1988) Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of mice. Mutat Res **209**: 91 – 94
- (65) Jie YM, Jia C (2001) Chromosomal composition of micronuclei in mouse NIH 3T3 cells treated with acrylamide, extract of *Tripterygium hypoglaucum* (level) hutch, mitomycin C and colchicine, detected by multicolor FISH with centromeric and telomeric DNA probes. Mutagenesis **16**: 145–149
- (66) Schriever-Schwemmer G, Kliesch U, Adler ID (1997) Extruded micronuclei induced by colchicine or acrylamide contain mostly lagging chromosomes identified in paintbrush smears by minor and major mouse DNA probes. Mutagenesis **12**: 201 – 207
- (67) Segerbäck D, Calleman CJ, Schroeder JL, Costa LG, Faustman EM (1995) Formation of N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of the mouse and the rat following intraperitoneal administration of [¹⁴C]acrylamide. Carcinogenesis **16**: 1161 – 1165
- (68) Bull RJ, Robinson M, Laurie RD, Stoner GD, Greisinger E, Meier JR, Stober R (1984 a) Carcinogenic effects of acrylamide in Sencar and A/J mice. Cancer Res **44**: 107 – 111 Bull RJ, Robinson M, Stober JA (1984 b) Carcinogenic activity of acrylamide in the skin and lung of Swiss-ICR mice. Cancer Lett **24**: 209 – 212
- (69) American Cyanamid Co (1989) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. Tegeris Laboratories, No 85033, Toxicology and Product Safety Dept, Wayne, NJ, USA
- (70) American Cyanamid Co, Dow Chemical, Nalco Chemical Co, The Standard Oil Co (1984) Acrylamide: data from interim sacrifices from a two-year drinking water chronic toxicity-oncogenicity study in Fischer 344 rats, Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, September 1984, Dow Chemical, Midland, Michigan, USA

(71) Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA, Mast RW (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. Toxicol Appl Pharmacol **85**: 154 – 186

(72) Agrawal AK, Squibb RE (1981) Effects of acrylamide given during gestation on dopamine receptor binding in rat pups. Toxicol Lett **7**: 233 – 238

(73) Ali SF, Hong JS, Wilson WE, Uphouse LL, Bondy SC (1983) Effect of acrylamide on neurotransmitter metabolism and neuropeptide levels in several brain regions and upon circulating hormones. Arch Toxicol **52**: 35 – 43

(73a) Ali SF (1983) Acrylamide-induced changes in the monoamines and their acid metabolites in different regions of the rat brain. Toxicol Lett **17**: 101 – 105

(74) SNF (2001) Hazard identification and dose-response analysis for acrylamide. Environ International Corporation, Ruston, LA, USA, 1 – 188, SNF SAS, Sainte Etienne, Frankreich, zitiert nach: Shipp. A (Environ International Corporation)

(75) Checkoway H; Pearce N; Dement JM; Design and conduct of occupational epidemiology studies: I. Design aspects of cohort studies
Am J Ind Med. **15(4)**:363-73

(76) Kriebel D Occupational Hygiene, Vol. 1, No. 1, pages 55-68, 38 references, 1994

(77) Schettgen T, Rossbach B, Kütting B, Letzel S, Drexler H, Angerer J (2004)
b) Determination of haemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide in smoking and non-smoking persons of the general population. Int J Hyg Environ Health **207**: 531 – 539

(78) Fifteenth Biennial Conference of the International Association on Water Pollution Research and Control, part 1, kyoto, japan, july 29-august 3, 1990. Water Sci Technol **23**: 545 - 553

(79) Bauer ER ; Steiner LJ ; Hamrick CA
Bureau of Mines, Pittsburgh Research Center, Pittsburgh, Pennsylvania, 7 pages, 7 references, Mining publications list 1995-1999, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Atlanta USA

(80) Europäische Kommission 1999 (Verfahren für die Ableitung von Grenzwerten für die berufsbedingte Exposition)

(81) DFG 1997 Verhaltenstoxikologie und MAK Grenzwertfestlegung/**MAK- und BAT** Werte Liste 1997 ~ VCH Wiley Weinheim

(82) (Evaluation of adverse effects in the standard-setting process)
Henschler D Toxicol Lett **53-7**: 64

(83) Lijinsky W; Andrews AW, The mutagenicity of 45 nitrosamines in the *Salmonella typhimurium*
Teratog Carcinog Mutagen **1(3)**:259-67

(84) Hashimoto K; Tanii H Mutagenicity of acrylamide and its analogues in *Salmonella typhimurium* Mutat Res. **158(3)**:129-33

(85) Mast RW, Naismith RW, Sorg RM, Godek EG, Putman DL, Friedman MA (1983) Mutagenicity studies on acrylamide. Toxicologist **3**: 38

(86) Lijinsky W; Saavedra JE; Reuber MD Carcinogenesis in F-344 rats by nitrosobis(2-oxopropyl)amine and related compounds administered in drinking water. Carcinogenesis **5(2)**:167-70

(87) Mutagenicity and clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells Moore MM; Amtower A; Doerr C; Brock KH; Dearfield KL
Environ Mutagen **9(3)**:261-7

(88) Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in germ cells of mice. Shiraishi Y, Yamamoto K
Proc Jpn acad ser B **54**:272-276

(89) Adler ID, Ingwersen I, Kliesch U, El Tarras A (1988) Clastogenic effects of acrylamide in mouse bone marrow cells. Mutat Res **206**: 379 – 385

(90) Smith MK, Zenick H, Preston RJ, George EL, Long RE (1986) Dominant lethal effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. Mutat Res **173**: 273 – 277

(91) Shelby MD, Cain KT, Cornett CV, Generoso WM (1987) Acrylamide: induction of heritable translocation in male mice. Environ Mutagen **9**: 363 – 368

(92) Activity of acrylamide in single double and triple dose mouse bone marrow micronucleus assays Cihak R ; Vontorkova M Mutat Res **234 (3-4)**:125-128

(93) Bergmark E (1997) Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers and nonsmokers. Chem Res Toxicol **10**: 78 – 84

(94) Erdreich LS, Friedman MA (2004) Epidemiologic evidence for assessing the carcinogenicity of acrylamide. Regul Toxicol Pharmacol **39**: 150 – 157

(95) Friedman MA, Dulak LH, Stedham MA (1995) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. Fundam Appl Toxicol **27**: 95 – 105

(96) American Cyanamid Co (1989) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. Tegeris Laboratories, No 85033, Toxicology and Product Safety Dept, Wayne, NJ, USA zitiert aus:BARbB. **3/91**: 86

- (97)** Tareke E; Rydberg P; Karlsson P; Eriksson S; Törnqvist M Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. J Agric Food Chem. **50(17):**4998-5006
- (98)** Dooms-Goossens A, Garmyn M, Degreef H (1991) Contact allergy to acrylamide. Contact Dermatitis **24**: 71 – 72
- (99)** He FS, Zhang SL, Wang HL, Li G, Zhang ZM, Li FL, Dong XM, Hu FR (1989) Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. Scand J Work Environ Health **15**: 125 – 129
- (100)** Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A, Magnusson A-L, Malmberg B, Aprea P, Granath F, Axmon A (2001) Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. Scand J Work Environ Health **27**: 219 – 226
- (101)** Friedman MA, Dulak LH, Stedham MA (1995) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. Fundam Appl Toxicol **27**: 95 – 105
- (102)** Olesen PT; Olsen A; Frandsen H; Frederiksen K; Overvad K; Tjønneland A Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. Int J Cancer**122(9):**2094-100.
- (103)** Brown, L., M. M. Rhead, K. C. C. Bancroft and N. Allen. 1980b. Model studies of the degradation of acrylamide monomer. Water Res **14(7)**: 775-778.
- (104)** ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH 1998, 2006
- (105)** Bergmark E, Calleman CJ, Costa LG (1991) Formation of hemoglobin adducts of acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. Toxicol Appl Pharmacol **111**: 352 – 363

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Herrn Prof. Dr. Schulze bedanken, der meine Dissertationsarbeit engagiert betreute und mir viele hilfreiche Tipps, Anregungen und Verbesserungsvorschläge gab und mir jederzeit unterstützend zur Seite stand. Des Weiteren gilt mein Dank den Korreferenten, die sich spontan und unkompliziert dazu bereit erklärten an der Disputation teilzunehmen und sich meine Arbeit anzusehen.

Auch vielen Dank an Frau Prof. Dr. Hartwig von der freien Universität Berlin, die mir zahlreich Fragen aus der Welt der MAK-Kommission geduldig und ausgiebig beantwortete.

Außerdem ein ganz liebes Dankeschön an meine Eltern, ohne deren jahrelange Unterstützung und Hilfe ich das Studium und damit auch diese Dissertation nicht geschafft hätte.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Untersuchung der geschichtlichen Entwicklung des Acrylamid-Grenzwertes im nationalen und internationalen Kontext“

im Dekanat des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Johannes Schulze ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Andreas Hofmann

Adresse: Königsberger Str.1
63322 Rödermark

geb.am: 12.3.78

in: Langen

Ausbildung und Studium:

1984-1990: Grund- und Förderschule Rödermark

1990-1994: Integrierte Gesamtschule Rödermark

1994-1997: gymnasiale Oberstufe der Oswald von Nell-Breuning Schule
Rödermark

1997-1998: Zivildienst in einer Altenwohnanlage der Arbeiterwohlfahrt Frankfurt
am Main

1998-2001: Ausbildung und Tätigkeit als Flugbegleiter bei der Fluggesellschaft
Aero Lloyd

2001-2009: Studium der Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt

2005: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (ärztliche Vorprüfung)

2009: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

12/2009: Approbation als Arzt

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

