Expositions-Risiko-Beziehung zu Acrylamid (CAS 79-06-1)

Stoffcharakterisierung:

Summenformel	C_3H_5NO
Strukturformel	CH_2=CH-CO-NH_2
Molekulargewicht	71,08
Schmelzpunkt	84,5°C
Siedepunkt	125°C bei 33 mbar
CAS Nr.	79-06-1

Acrylamid ist im Anhang I der Richtlinie 67-548-EWG in Carc. Cat.2, Muta. Cat. 2 und Repr. Cat. 3 eingestuft. Von der DFG-Arbeitsstoffkommission wurde der Stoff als krebserzeugend, sensibilisierend an der Haut ("Sh") und als hautresorptiv ("H") bewertet (DFG 2007) und ein biologischer Leitwert von 15 µg N-(2-Carbonamidethylvalin)/L Blut bestimmt (DFG 2008).

1 Einleitung

Bei Acrylamid handelt es sich um ein genotoxisches Kanzerogen, das bei Ratten an verschiedenen Lokalisationen (Tunica vaginalis testis, Mamma, ZNS, Schilddrüse) Tumoren auslöst. In epidemiologischen Studien an beruflich exponierten Personen wurden keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet, jedoch sind aufgrund der neurotoxischen Wirkung von Acrylamid die Expositionen am Arbeitsplatz limitiert und die statistische Aussagekraft der Studien ist zu eingeschränkt, um ein kanzerogenes Potenzial beim Menschen zu entdecken.

Diese Risikoabschätzung stützt sich im Wesentlichen auf die umfassende Bewertung der Datenlage durch die DFG-Arbeitsstoffkommission (DFG 2007) sowie durch SCOEL (2008) und einen Review zu den Mechanismen der Kanzerogenität von Acrylamid (Shipp et al. 2006). Weiterhin liegen aktuelle Abschätzungen des Krebsrisikos von verschiedenen Organisationen vor (JECFA 2005; NL Health Council 2006; UBA 2002).

Ein wesentliches Problem bei der Bewertung des Krebsrisikos durch Acrylamid ist die Frage, ob die Genotoxizität der entscheidende Mechanismus ist und somit ein Tumorrisiko durch lineare Extrapolation abgeschätzt werden kann, oder ob die Tumoren durch Mechanismen entstanden sind, denen nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehungen zugrunde liegen. Der AK CM schließt sich dahingehend der DFG-Arbeitsstoffkommission an, dass die derzeitige Datenlage nicht ausreichend ist, um die Entstehung der Tumoren durch andere Mechanismen als die Genotoxizität zu belegen. Daher muss sich die Berechnung von Tumorrisiken derzeit auf die Genotoxizität als bestimmenden Wirkmechanismus und auf lineare Extrapolation stützen. Darüber hinaus ist die Neurotoxizität als relevanter Endpunkt zu beachten.

2 Genotoxizität

Acrylamid ist als Mutagen in Kategorie M2 eingestuft.

Acrylamid ist *in vitro* und *in vivo* genotoxisch. Die beobachtete genotoxische Wirkung wird primär auf den oxidativen Metaboliten Glycidamid (Acrylamid-Epoxid) zurückgeführt. Glycidamid induziert DNA-Addukte und Mutationen. Die Bildung von DNA-Addukten wurde bei Ratten in Gehirn, Leber und Testes untersucht. Die Menge an DNA-Addukten war in Gehirn, Leber und Testes gleich und zeigt, dass die Organspezifität von Acrylamid nicht mit der selektiven Anreicherung von DNA-Addukten in den Zielorganen für die Kanzerogenität (s.u.) bei der Ratte erklärt werden kann. Mehr Glycidamid-DNA-Addukte-wurden bei Mäusen im Vergleich zu Ratten gefunden. Untersuchungen im Salmonella-Mutagenitätstest mit Acrylamid verliefen negativ, mit Glycidamid positiv. Es gibt auch noch sekundäre Gentoxizität (u. a. oxidativer Stress), die nicht oder nicht nur über Glycidamid läuft, wie die Induktion von Chromosomenaberrationen, Mikronuklei, Schwesterchromatid-austausche, Polyploidien und Aneuploidien. In Keimzellen werden durch Acrylamid Chromosomenaberrationen, Mikronuklei, Schwesterchromatidaustausche, Einzel-strangbrüche der DNA sowie dominante Letalmutationen und erbliche Translokationen induziert. Acrylamid wirkte in Keimzellen von Nagern (Ratte und Maus) in einem spezifischen Entwicklungsstadium, den Spermatiden, klastogen. Auch im spezifischen Locustest löste Acrylamid überwiegend strukturelle Chromosomenaberrationen anstatt Genmutationen aus (DFG 2007). Das "Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment“ hat in einer noch nicht abschließend zur Veröffentlichung freigegebenen Entwurfsfassung (Stand August 2008; *http://www.iacom.org.uk/papers/documents/AcrylamideMUT0816.pdf)* eine differenzierte Analyse und Bewertung der Genotoxizität von Acrylamid vorgenommen, die eine dominierende Bedeutung des oxidativen Metaboliten Glycidamid für die gentoxische Wirkung von Acrylamid hervorhebt.

3 Wirkungsmechanismus der Tumorentstehung

Zum Wirkungsmechanismus und zur Erklärung der Tumorentstehung wird auf die MAK-Begründung verwiesen (DFG 2007): Insgesamt ist nach Meinung der Arbeitsstoff-Kommission die Datenlage derzeit nicht ausreichend, um die bei Ratten gefundenen Tumoren eindeutig auf die von Shipp et al. (2006) postulierten hormonellen Mechanismen zurückzuführen.

„Die Mesotheliome der F344-Ratten sind als substanzbedingt anzusehen. Ob die postulierten hormonellen Mechanismen über die Wirkung des Acrylamids auf das Mesothel der Tunica vaginalis testis zutreffen, und ob diese für den Menschen ohne Bedeutung sind, ist nicht geklärt. Der postulierte mechanistische Zusammenhang zwischen der Entstehung der Fibroadenome der Mamma und der Hormon–abhängigkeit reicht nicht aus, die Entstehung der Fibroadenome zu erklären. Der Entstehungsmechanismus der Schilddrüsentumoren und deren Relevanz für den Menschen, die Ätiologie der Gehirntumoren und die Beteiligung genotoxischer Effekte bei der Entstehung der Tumoren sind ebenfalls ungeklärt." (DFG 2007).

Die Tumoren können aufgrund genotoxischer Wirkungen entstehen, aber auch nicht-genotoxische Effekte (hormonelle Beinflussung, Zellproliferation) können nicht ausgeschlossen werden.

4 Kanzerogenität

4.1 Tierversuche

Acrylamid ist als Kanzerogen in die Kategorie C2 eingestuft.

In Langzeitstudien an Ratten wurde ein krebserzeugendes Potential von Acrylamid festgestellt (Tabellen 1 und 2). Berichtet wurde über ein gehäuftes Auftreten von Mesotheliomen der Tunica vaginalis testis (TV-Mesotheliome), Mammatumoren, Schilddrüsentumoren und glialen Tumoren des ZNS. Die Substanz zeigte ferner eine kanzerogene Wirkung in einem Initiations-Promotions-Test an der Haut zweier verschiedener Mäusestämme, unabhängig vom Applikationsweg (dermal, oral oder i.p.). Sie führte darüber hinaus zu einer Erhöhung der Inzidenz an Lungenadenomen bei A/J-Mäusen.

Tab. 1: 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
weibliche Tiere (60 Tiere/Dosisgruppe)					
Tumoren bzw. Proliferation der Glia in Gehirn und Rückenmark	1/60	2/59	1/60	1/60	9/61*)
Papillome der Zunge, des harten Gaumens, der Lippen	0/60	3/60	2/60	1/60	7/61*)
Adenokarzinome des Uterus	1/60	2/60	1/59	0/59	5/60*)
Adenome der Klitorisdrüsen	0/2	1/3	3/4	2/4	5/5*)
follikuläre Tumoren der Schilddrüse	1/58	0/59	1/59	1/58	5/60*)
Mammatumoren	10/60	11/60	9/60	19/58	23/61*)
männliche Tiere (60 Tiere/Dosisgruppe)					
follikuläre Tumoren der Schilddrüse	1/60	0/58	2/59	1/59	7/59*)
maligne Mesotheliome der Tunica vaginalis testis	3/60	0/60	7/60	11/60*)	10/60*)

historische Kontrollen: Spontanrate für Tunica vaginalis-Mesotheliome bis zu einem Alter von 24 Mo: 2–6% (Mittelwert 3,8%) *) $p<0,05$

Tab. 2. Tumorbefunde bei F344-Ratten nach 2-jähriger Gabe von Acrylamid im Trinkwasser (American Cyanamid Co 1989; Friedman et al. 1995)

weibliche Tiere/Gruppe	50	50	100		100
Acrylamid-Dosis pro Tag (mg/kg KG)	0 (Kontrolle I)	0 (Kontrolle II)	1,0		3,0
gliale Tumoren des Gehirns	0/50	0/50	2/100		2/100
gliale Tumoren des Rückenmarks	0/45	0/44	0/21		1/90
Summe	0/50	0/50	2/100		3/100
Mammatumoren	7/46	4/50	21/94*		30/95*
Neoplasien der Schilddrüse	1/50	1/50	10/100		23/100*
männliche Tiere/Gruppe	102	102	204	102	75
Acrylamid-Dosis pro Tag (mg/kg KG)	0 (Kontrolle I)	0 (Kontrolle II)	0,1	0,5	2,0
gliale Tumoren des Gehirns	1/102	1/102	1/98	1/50	2/75
gliale Tumoren des Rückenmarks	0/82	0/90	1/68	0/37	1/51
Summe	1/102	1/102	2/98	1/50	3/75
maligne Mesotheliome der Tunica vaginalis testis	4/102	4/102	9/204	8/102	13/75*
Neoplasien der Schilddrüse	3/100	3/102	12/203	5/101	17/75*

* p< 0,001

Eine graphische Darstellung der Tumorinzidenzen jeder Studie findet sich im Anhang (Abb. 3-6).

Orale Papillome und Uterustumoren traten nur in der Studie von Johnson et al. (1986) auf, obwohl Zunge und Uterus auch in der Studie von Friedman et al. (1995) untersucht wurden. Daher werden diese Tumoren für die Risikoberechnung nicht berücksichtigt. Die steilste Dosis-Häufigkeits-Beziehung wird für die Tumoren der Tunica vaginalis erhalten. Diese Tumorart bzw. das bei der Ratte berechnete Tumorrisiko für diese Lokalisation ist für die Übertragung auf den Menschen jedoch nicht geeignet, weil die aus der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit Acrylamid linear extrapolierten Risiken die tatsächlich beobachteten um Größenordnungen übersteigen (siehe Anhang). Von den drei anderen relevanten Tumorlokalisationen Mamma, Schilddrüse und ZNS ergibt die Berechnung auf Basis der Mammatumoren die höchsten Risiken (Abschnitt 5).

4.2 Epidemiologie

Die Studien von Sobel et al. (1986) und Collins et al. (1989; beide zit. in DFG 2007) wurden von der DFG-Arbeitsstoffkommission insgesamt zur Klärung des möglichen kanzerogenen Potentials von Acrylamid als inadäquat angesehen. In der Studie von Collins et al. waren die Acrylamid-Expositionsdaten unvollständig, während bei Sobel et al. die Kohorte als zu klein angesehen wurde und die Arbeiter zum Teil auch gegen andere Chemikalien exponiert waren (USEPA 2004 zit. in DFG 2007).

Aufgrund methodischer Probleme und geringer statistischer Aussagekraft (z.B. aufgrund eines geringeren Anteils der Studienbevölkerung in der hohen Expositionsgruppe, Fehlklassifikation der Exposition) können die ernährungsepidemiologischen Studien (JIFSAN 2004; Mucci et al. 2003, 2005, 2006; Pelucchi et al. 2003; zit. in DFG 2007) nicht als Beleg für eine fehlende Humankanzerogenität herangezogen werden (DFG 2007).

In ernährungsepidemiologischen Fall-Kohorten-Analysen auf Basis der prospektiven „Netherlands Cohort Study“ wurde ein Zusammenhang der - anhand eines Ernährungsfragebogen geschätzten - Acrylamid-Aufnahme mit dem Auftreten verschiedener Tumoren des Urogenitalsystems bzw. hormon-sensitiver Organe untersucht. Für Brust-, Blasen- und Prostatakrebs wurden keine positiven Assoziationen gefunden. Dagegen wurde eine schwache Assoziation einer erhöhten Acrylamid-Aufnahme mit dem Auftreten von Nierentumoren beobachtet (Trend-Test für Quintile zunehmender Acrylamid-Aufnahme: p=0.04; Hogervorst et al. 2008), allerdings nur in der Gesamtgruppe, nicht in der Subgruppe der Nie-Raucher. Für Endometriumstumoren wurde ein signifikanter Trend (p=0.03) nur in der Subgruppe der Nie-Raucher beobachtet, für Ovarialtumoren sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Nie-Raucher (Trend-Test p=0.02 bzw. 0.01; Hogervorst et al. 2007).

Diese Ergebnisse können keinesfalls als Nachweis eines Kausalzusammenhanges gewertet werden. Die Acrylamid-Aufnahme mit der Nahrung wurde aufgrund eines Ernährungsfragebogens für die Jahre 1986-1997 sowie einer Analyse von Nahrungsmitteln auf dem niederländischen Markt 2002-2005 abgeschätzt. Ob die Nahrungsmittel fertig gekauft oder zuhause zubereitet wurden, konnte nicht berücksichtigt werden. Die Variationen in der Kohorte waren im wesentlichen durch holländischen Gewürzkuchen bedingt. Daneben stieg parallel zur Acrylamid-Aufnahme auch die Aufnahme einer Reihe anderer Nahrungsmittel-Komponenten wie Energie, Kohlenhydrate, Fasern an. Trotz verschiedenster Adjustierungen können die statistischen Analysen ein relevantes Confounding nicht ausschließen. Die beschriebenen Assoziationen waren daneben zum Teil nicht signifikant, wenn die Acrylamid-Aufnahme als kontinuierliche Variable verwendet wurde.

Mit dem Nierenzellkarzinom waren für Nieraucher keine signifikanten Assoziationen vorhanden. Rauchen wurde zwar als relevante Variable in die Analyse einbezogen; laut der Studie von Olesen et al. waren Acrylamid- und Glycidamid-Adduktspiegel in Rauchern allerdings ca. dreimal so hoch wie in Nichtrauchern. Auch die niedrigste und höchste Quintile der Acrylamid-Aufnahme durch die Nahrung unterschied sich nur um den Faktor 3-4. Während aber gerade die Rolle des Rauchens für Ovarial- und Endometriumskarzinome nicht eindeutig geklärt ist, war die Assoziation der Acrylamid-Aufnahme mit dem Nierenzellkrebs nur in der Gesamtgruppe (Rauchen gilt hierfür als Risikofaktor) signifikant, nicht aber in der Gruppe der Nieraucher.

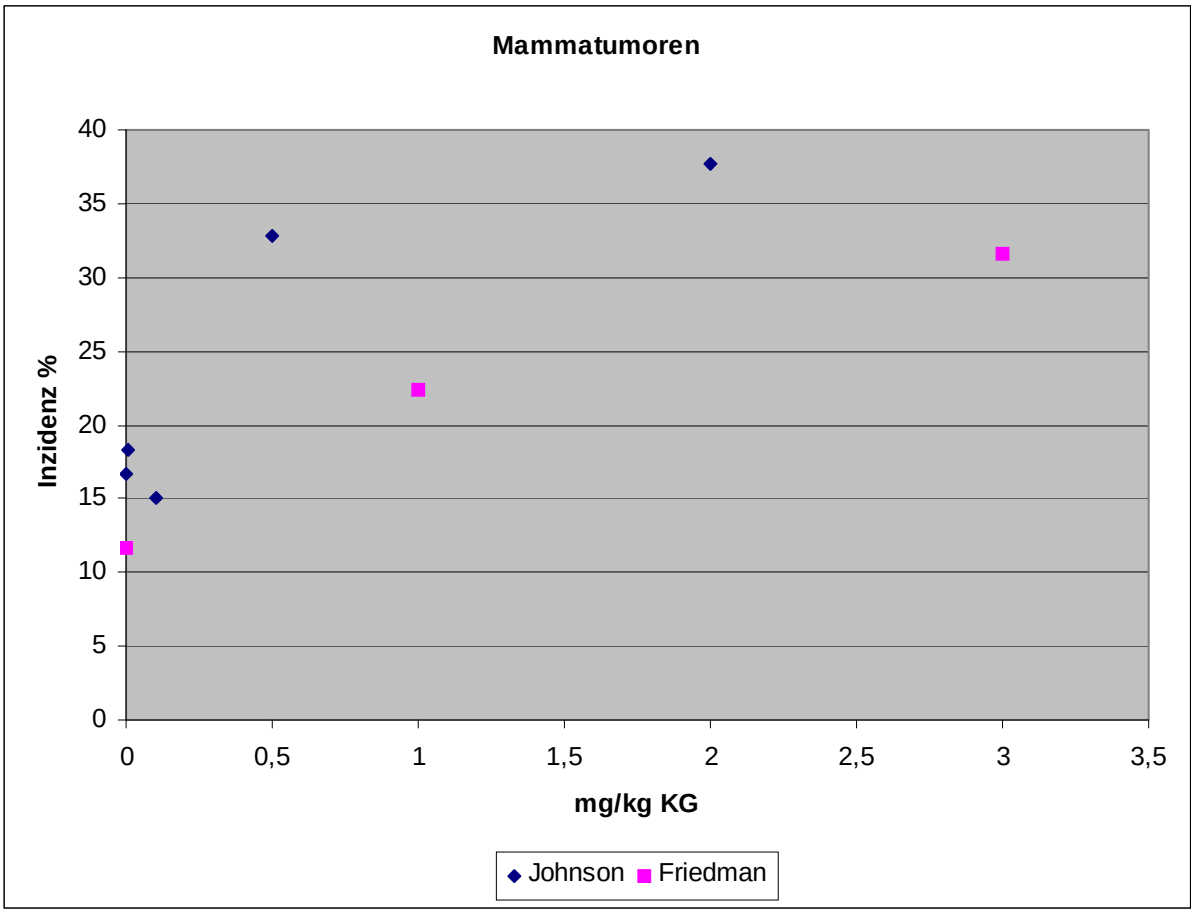
In einer Fall-Kontroll-Studie im Rahmen der Danish Diet, Cancer and Health Study waren die Analysen bezüglich eines Zusammenhanges zwischen der internen Acrylamidexposition und Brustkrebs bei Frauen nach der Menopause negativ, abgesehen von einer Subgruppenanalyse hinsichtlich Östrogen-Rezeptor-positiver Mammatumoren („Incidence Rate Ratio“ für 10-fachen Anstieg von Acrylamid–Hb 2.7; 95% CI 1.1-6.6). Allerdings war dieser Zusammenhang bei Nichtrauchern nicht signifikant. Die Acrylamid-Hb-Spiegel lagen in dieser Studie bei Rauchern um ca. den Faktor 3 höher als bei Nichtrauchern, waren aber – je nach Raucherstatus - ähnlich für Fälle und Kontrollen (Olesen et al. 2008).

5 Risikoabschätzung

5.1 Mammatumoren

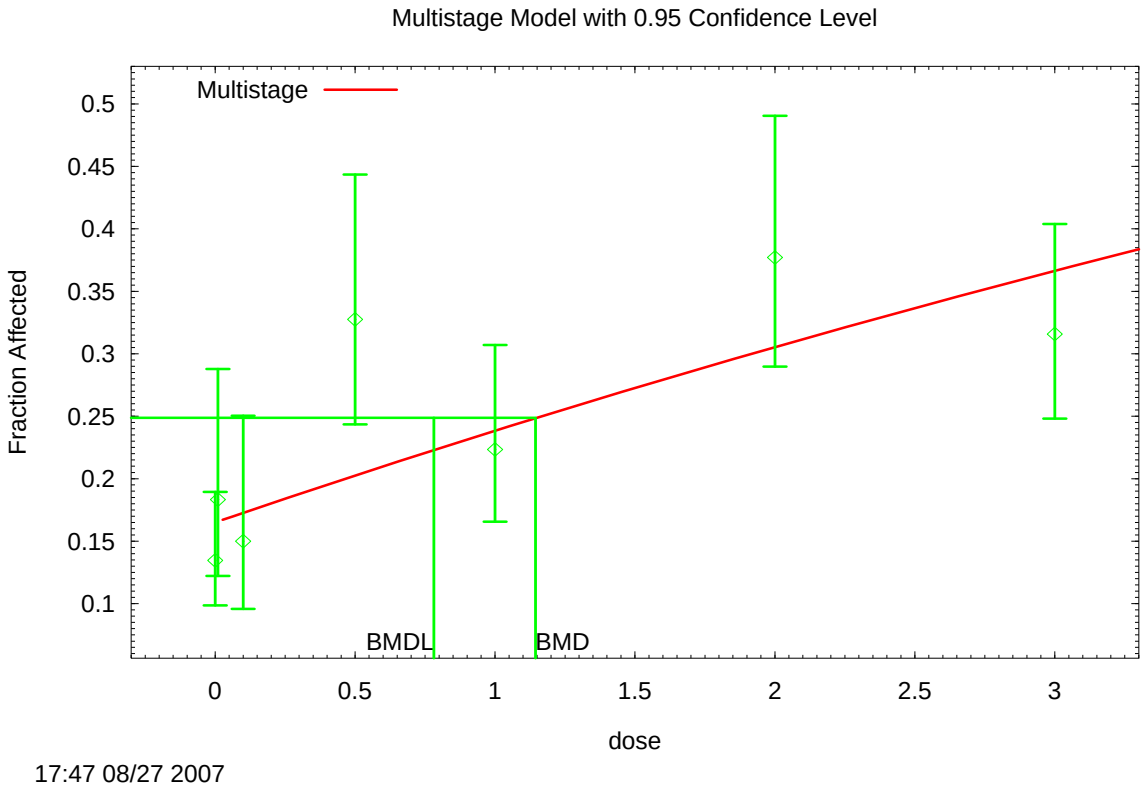
Ein linearer Verlauf der Dosis-Tumorhäufigkeits-Beziehung für Mammatumoren bei Ratten ist weder abzuleiten noch auszuschließen, ein genotoxischer Mechanismus kann nicht ausgeschlossen werden, daher wird eine lineare Extrapolation vorgenommen. Der Startpunkt der Risikoableitung wird aus den Tumorhäufigkeiten beider Kanzerogenitätsstudien zusammen berechnet (Abb. 1 und Abb. 2). Dies führt zwar zu einer Verschlechterung hinsichtlich der Qualitätskriterien für die Anpassung der modellierten Dosis-Häufigkeits-Beziehung an die beobachteten Tumorinzidenzen, hat aber den Vorteil, dass die Ableitung auf eine breitere Datenbasis gestellt wird.

Abb. 1: Inzidenzen der Mammatumoren bei Ratten in den Studien von Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995)



Gemäß Leitfaden des UAIII wird mit dem multistage-Modell eine Benchmarkdosis für eine 10%ige Inzidenzerhöhung (extra-risk) für beide Studien zusammen berechnet (BMD_{10}) (siehe Abb. 2 und Anhang).

Abb. 2: Benchmarkberechung für die Mammatumorinzidenzen der Studien von Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995).



Die BMD_{10} beträgt 1,1 mg/kg/d, die $BMDL_{95}$ 0,79 mg/kg/d, der p-Wert 0,086 und chi-Quadrat 9,64.

Die Anpassung der Modellfunktion an die experimentellen Daten ist zwar als ungenügend anzusehen; die formale Anwendung der Qualitätskriterien nach Leitfaden ist jedoch das weniger zentrale Kriterium gegenüber den Vorteilen, die sich aus dem Poolen der Daten ergeben.

Die Übertragung der Dosen von Ratten auf den Menschen wird nicht nach dem allometrischen Standardansatz, sondern mit Hilfe von toxikokinetischen Daten aus der Studie von Fennell et al. (2005) mit Ratten- und Humandaten wie in Shipp et al. (2006) vorgenommen. In der Arbeit von Fennell et al. (2005) wurde die Bildung der Hämoglobinaddukte nach Acrylamidexposition als Maß für die innere Belastung von Ratten und Menschen genutzt. Untersucht wurden die Dosis-normierten Addukt-Zeit-Integrale der Acrylamid- und der Glycidamid-Hämoglobinaddukte in beiden Spezies. Da von einer genotoxischen Wirkung ausgegangen wird (lineare Extrapolation), ist anhand dieser Daten die geringere Bildung des für die Genotoxizität verantwortlichen Metaboliten Glycidamid beim Mensch im Vergleich zur Ratte zu berücksichtigen: die orale Dosis wird durch den stoffspezifischen Faktor 1,2 (statt 4 wie beim Standardverfahren) geteilt, um die entsprechende Dosis für den Menschen zu erhalten (die geringere oxidative Metabolisierung beim Menschen wurde auch von Fuhr et al. (2006) gefunden). Das heißt, die BMD_{10} entspricht 1,1 mg/kg KG / 1,2 = 0,91 mg/kg KG für den Menschen. Bei dieser täglichen lebenslangen Dosis wird eine 10%ige Erhöhung des Lebenszeitrisikos für Mammatumoren beim Menschen unterstellt.

Umrechnung auf Arbeitsplatz-typische intermittierende Exposition gemäß Leitfaden:

0,91 mg/kg/d x 75/40 x 52/48 x 7/5 = 2,6 mg/kg/d

Umrechnung auf Inhalation (100% inhalative Retention):

2,6 mg/kg x 70 kg /10 m^3 = 18 mg/m^3

Die aus dem Tierversuch erhaltene BMD_{10} dient nach Umrechnung auf die Arbeitsplatzsituation als sog. „Point of departure“ (10% Risiko bei 18 mg/m^3) für die weitere Ableitung von Risikozahlen (s. Tabelle in Abschnitt 7).

Die Umrechnung von oralen Dosen bei Trinkwasserapplikation auf Inhalation unter Annahme einer 100%igen Resorption ist möglich, denn die Bildung von Glycidamid-abhängigen Metaboliten ist nach Futteraufnahme (vergleichbar mit Trinkwasser–aufnahme) bei der weiblichen Ratte etwa dreimal höher als nach Schlundsondierung und bei Männchen um den Faktor 1 bis 2 (Doerge et al. 2007), während bei Inhalation etwa doppelt soviel Glycidamid-abhängige Metaboliten wie nach Schlundsondierung gebildet werden (nur Daten von Männchen; Sumner et al. 2003). Somit gleichen sich die unterschiedlichen Bildungsraten der genotoxischen Metaboliten beider Applikationswege in etwa aus. Gleiche Verhältnisse werden für den Menschen angenommen.

5.2 Schilddrüsentumoren

Zum Vergleich wird nachfolgend auch das Risiko für Schilddrüsentumoren berechnet. Die Schilddrüse ist für den Menschen eine relevante Tumorlokalisation. Eine Beteiligung der Genotoxizität kann nicht ausgeschlossen werden.

Für diese Lokalisation wurden keine eigenen Benchmarkberechnungen durchgeführt, sondern die bereits vorliegende aus Shipp et al. (2006) übernommen:

Die LED_{10} (10% Risiko, untere Vertrauensgrenze) berechnet aus der Tumorhäufig–keit der im Vergleich zu Weibchen empfindlicheren männlichen Ratten ist nach Umrechnung mit den Daten von Fennell et al. für den Menschen 0,95 mg/kg/d.

Umrechnung auf Arbeitsplatz-typische intermittierende Exposition gemäß Leitfaden:

0,95 mg/kg/d x 75/40 x 52/48 x 7/5 = 2,7 mg/kg/d

Umrechnung auf Inhalation (100% inhalative Retention):

2,7 mg/kg x 70 kg /10 m^3 = 18,9 mg/m^3.

Die LED_{10} für Schilddrüsentumoren ist somit so hoch wie die BMD_{10} für Mammatumoren. Da die BMD_{10} (bzw. die ED_{10}, die in Shipp et al. 2006 nicht angegeben ist) für Schilddrüsentumoren höher als die LED_{10} wäre, liefert die Risikoerechnung auf Basis der Mammatumoren höhere Risiken verglichen mit der Tumorlokalisation Schilddrüse.

5.3 ZNS-Tumoren

Die Dosis-Tumorhäufigkeits-Beziehung verläuft flacher als für die beiden anderen Lokalisationen, daher sind für diesen Tumortyp keine höheren Risiken als für die beiden vorstehend bewerteten Tumorlokalisationen zu erwarten.

6 Nicht-kanzerogene relevante Wirkungen: Neurotoxizität

Im Fall von Acrylamid ist zu beachten, dass ein auf die Minimierung des Krebsrisikos zielender Arbeitsplatzgrenzwert auch gegen die bekannten neurotoxischen Wirkungen schützen sollte. Die neurotoxische Wirkung von Acrylamid auf Menschen und Tiere ist seit langem bekannt und umfassend dargestellt (DFG 2007; SCOEL 2008; Shipp et al. 2006), so dass in diesem Positionspapier nur noch die wichtigsten Studien referiert werden.

Humandaten

Die beiden wesentlichen Studien zur Ableitung eines NOAELs beim Menschen (SCOEL 2008) werden nachfolgend beschrieben:

Bei Tunnelarbeiten waren 210 Personen gegen Acrylamid und N-Methylolacrylamid etwa zwei Monate inhalativ und dermal exponiert. Eine bis vier Wochen nach Ende der Exposition wurden Hämoglobinaddukte (N-(2-carbamoylethyl)valin) bestimmt und die Arbeiter auf Zeichen neurotoxischer Wirkungen befragt sowie Tests der peripheren Nervenfunktion durchgeführt. 50 Personen, die über neurologische Symptome während der Exposition berichteten, wurden detaillierter untersucht. Bei 18 nichtrauchenden, nicht Acrylamid-exponierten Personen sowie bei 47 Exponierten wurden Acrylamid-Hb-Addukte im Bereich 0,02 bis 0,07 nmol/g Globin gemessen. Bei den restlichen 163 Arbeitern wurden Addukt-Konzentrationen bis 17 nmol/g Globin gefunden. Ein NOAEL von 0,51 nmol/g Globin wurde bezüglich des sensitivsten Symptoms "Taubheit/Kribbeln in Beinen und Füßen" berechnet[1]. Nach 18 Monaten waren alle Exponierten bis auf zwei symptomfrei (Hagmar et al. 2001).

Bei 60 Arbeitern, die in Großbritannien gegen Acrylamidmonomer und -polymer exponiert waren, wurden Acrylamid-Hb-Addukte bestimmt und mit personenbezogenen Messungen der Acrylamid-Konzentration in der Luft korreliert. Die Messungen der Acrylamid-Konzentration erfolgten pro Person zwei bis dreizehn Mal. Der höchste Messwert war 0,282 mg/m^3 und damit unterhalb des britischen

[1] Die Abschätzung der Luftkonzentration aus der Hagmar-Arbeit ist mit einer gewissen, aber wohl eher geringen Unsicherheit behaftet, weil sich bei etwas kürzerer als 2-monatiger Exposition eine Gleichgewichtskonzentration der Hb-Adduktspiegel möglicherweise noch nicht ganz eingestellt hat und weil die Adduktspiegel erst 1-4 Wochen nach Expositionsende bestimmt wurden, die Maxima der Hb-Adduktspiegel also noch etwas höher lagen.

"Maximum exposure limits" von 0,3 mg/m^3. Die mittlere Exposition betrug jedoch nur 0,03 mg/m^3. Die zweimalige Bestimmung der Hb-Addukte im Abstand von 3 Monaten zeigte, dass die Exposition gegen Acrylamid relativ stabil war. Für die Korrelation der Addukt-Spiegel mit der mittleren Acrylamid-Konzentration in der Luft wurde die Beziehung

Hb-Addukte [pmol/g] = 25,9 + 5,08 x Acrylamid-Konzentration [µg/m^3]

(r= 0,72, n= 46) errechnet.

Die potentielle dermale Exposition (Acrylamid auf Handschuhen) variierte erheblich, war aber ebenfalls mit den gemessenen Hb-Addukten korreliert. Für die inhalative und die dermale Exposition wurde folgende Beziehung errechnet:

Hb-Addukte [pmol/g] = -300 + 5,55 x Acrylamid-Konzentration [µg/m^3]

+ 56,5 x ln(Acrylamidkonzentration auf Handschuhen) [µg].

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Korrelationen. Die Exponierten berichteten nicht über Symptome von Neurotoxizität, wurden aber auch nicht systematisch untersucht (Jones et al. 2006).

Rechnet man den aus Hagmar et al. (2001) erhaltenen NOAEL von 0,51 nmol Hb-Addukt/g Globin mit den beiden o.g. Beziehungen auf eine Acrylamid-Konzentration um, so erhält man aus der ersten Korrelation ca. 0,1 mg Acrylamid/m^3 (dermale und inhalative Exposition) und im Fall der rein inhalativen Exposition mit der zweiten Korrelation 0,146 mg Acrylamid/m^3, da der Term für die dermale Exposition wegfällt. Für eine rein inhalative Exposition läge nach diesen Daten ein nur auf Neurotoxizität basierender Arbeitsplatzgrenzwert also bei 0,15 mg/m^3.

Tierversuche

Aus der Trinkwasser-Studie von Johnson et al. (1986) an Ratten ergibt sich ein NOAEL für lichtmikroskopisch beobachtbare Schädigungen der peripheren Nerven von 0,5 mg/kg KG und Tag bei bis zu 2-jähriger Exposition (LOAEL 2 mg/kg KG). Klinische Zeichen von Neurotoxizität wurden bis zur höchsten Dosis von 2 mg/kg KG nicht beobachtet. Auch in einer zweiten Langzeitstudie an Ratten (Friedman et al. 1995) war der LOAEL für periphere Neurotoxizität 2 bzw. 3 mg/kg KG und der NOAEL 0,5 bzw. 1 mg/kg KG für Männchen bzw. Weibchen.

Die Trinkwasser-Studie von Burek et al. (1980) an Ratten mit Dosen von 0, 0,05, 0,2, 1, 5 oder 20 mg/kg KG ergab bei 90-tägiger Exposition bei 1 mg/kg KG minimale elektronenmikroskopisch beobachtbare Läsionen der peripheren Nerven, die nach 4 Wochen reversibel waren (LOAEL 1 mg/kg KG; NO(A)EL 0,2 mg/kg KG). Diese Veränderungen waren bei höheren Dosen ausgeprägter. Für lichtmikroskopisch beobachtbare Schädigungen lag der NOAEL dagegen bei 1 mg/kg KG. Klinische Zeichen von Neurotoxizität wurden nur bei 20 mg/kg KG beobachtet. Die elektronenmikroskopischen Befunde sind zum einen reversibel und treten zum anderen in geringer Inzidenz auch bei Kontrolltieren auf. Ihre Adversität ist unklar (WHO 1985).

Die NOAELs aus den Tierversuchen ergeben nach Berücksichtigung der Dosimetrieunterschiede zwischen Ratte und Mensch, des Variabilitätsfaktors, eines evtl. Zeitextrapolationsfaktors und der Umrechnung von kontinuierlicher auf intermittierende Exposition je nach Startpunkt (elektronenmikroskopische oder

lichtmikroskopische Befunde) Grenzwerte bezüglich Neurotoxizität im Bereich 0,07 bis 0,37 mg/m^3.

Diese Werte liegen somit im Bereich der Human-NOAEC wie oben berechnet.

Der gesundheitlich begründete Schwellenwert für Neurotoxizität liegt folglich bei 0,15 mg/m³.

7 Bewertung der berechneten Risiken

Die Annahme eines linearen Dosis-Wirkungs-Verlaufs für Acrylamid ist unsicher. Studien zur klastogenen Wirkung zeigen bei hohen Dosen einen sublinearen Verlauf (Translokationstests) während im Dosisbereich, in dem die Kanzerogenitätsstudien durchgeführt wurden, wegen der Streuung kein eindeutiger Nachweis einer Linearität gegeben ist (Mikrokerntests); bei höheren Dosen ist der Verlauf hier aber linear. Daher sind die mit linearer Extrapolation berechneten Risiken ebenfalls entsprechend unsicher und es liegt möglicherweise eine Überschätzung des Krebs-Risikos vor (siehe Anhang 1.1, Abb. 3 und 4).

Risiko	**Konzentration**
1:10 (BMD_{10}) „Point of departure“	18 mg/m^3
Toleranzrisiko	0,7 mg/m^3
Neurotoxizität	0,15 mg/m^3
Akzeptanzrisiko	
4:10.000	0,07 mg/m^3
4:100.000 (ab 2018)	0,007 mg/m^3

Damit richtet sich die maximal tolerierte Konzentration am Arbeitsplatz nicht nur nach dem Toleranzrisiko (Krebs), sondern auch nach der nicht krebserzeugenden Wirkung bei niedrigerer Konzentration (gesundheitlich begründeter Schwellenwert für Neurotoxizität in Höhe von 0,15 mg/m³)! Unabhängig davon gilt das hier dokumentierte Akzeptanzrisiko (Krebs).

Bisher vorliegende Risikoberechnungen anderer Gremien sind im Anhang unter Abschnitt 3. aufgeführt. Alle Berechnungen basieren auf denselben Daten, es werden aber unterschiedliche Annahmen (Tumorlokalisation, Summe der Tumoren, allometrische Umrechnung, Vergleich der AUCs Ratte/Mensch, inhalative Retention, BMDL bzw. LED_{10}) getroffen, die die Abweichungen der Ergebnisse untereinander und zur Berechnung des AK CM erklären.

Für Acrylamid ist das Toleranzrisiko regulatorisch nicht von Bedeutung, da der Schutz vor Neurotoxizität bereits höhere Anforderungen verlangt.

Auf die gute dermale Aufnahme wird hingewiesen. Der Grenzwert für Neurotoxizität gilt nur unter Ausschluss des direkten Hautkontakts zu Acrylamid bzw. Acrylamid-Lösungen. Ein biologisches Monitoring wird empfohlen.

8 Literatur

[1] Abramsson-Zetterberg L (2003) The dose-response relationship at very low doses of acrylamide is linear in flow cytometer-based mouse micronucleus assay. Mutat Res 535: 215-222

[2] Adler et al. (1994) Dose response for heritable translocations induced by acrylamide in spermatids of mice. Mutat Res 309: 285-291

[3] BfR (2005) *http://www.bfr.bund.de/cm/208/acrylamid_in_lebensmitteln_neue_ergebnisse_bei_der_64_jecfa_sitzung.pdf*

[4] 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

[5] Callemann CJ (1996) The metabolism and pharmakokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. Drug Metab Rev 28: 527-590

[6] DFG (2007) Acrylamid. Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen von MAK-Werten, Wiley-VCH, Weinheim

[7] DFG (2008) Acrylamid – Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), Wiley-VCH, Weinheim

[8] Doerge DR, Twaddle NC, Boettcher MI, McDaniel LP, Angerer J (2007) Urinary excretion of acrylamide and metabolites in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice administered a single dose of acrylamide. Toxicol Lett 169: 34-42

[9] Fennell T, 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

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

[11] Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A, Taubert D, Tomalik-Scharte D, Pournara P, Jakob V, Harlfinger S, Klaassen T, Berkessel A, Angerer J, Sörgel F, Schömig E (2006) Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15: 266-271

[12] 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

[13] Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA (2007) A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 16: 2304-2313

[14] Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA (2008) Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. Am J Clin Nutr 87: 1428-1438

[15] JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

[16] Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner SJ, 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: 154-168

[17] Jones K, Garfitt S, Emms V, Warren N, Cocker J, Farmer P (2006) Correlation of haemoglobin-acrylamide adducts with airborne exposure: an occupational survey. Toxicol Lett 162: 174-180

[18] NL Health Council (2006) Acrylamide. Health-based calculated occupational cancer risk values Dutch Expert Committee on Occupational Standards a committee of the Health Council of the Netherlands, No. 2006/05OSH, The Hague

[19] Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A (2008) Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. Int J Cancer 122: 2094-2100

[20] Plas E, Riedl CR, Pflüger H (1998) Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis: review of the literature and assessment of prognostic parameters. Cancer 83: 2437–2446.

[21] SCOEL (2008) Recommendations from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Acrylamide. SCOEL/SUM/139 February 2008 (for public consultation)

[22] Shipp A, Lawrence G, Gentry R, McDonald T, Bartow H, Bounds J, Macdonald N, Clewell H, Allen B, Van Landingham C (2006) Acrylamide: Review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects. Crit Rev Toxicol 36: 481-608

[23] 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

[24] UBA (2002) Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA-Luft-Novelle (Entwurf), Erich Schmidt Verlag, Berlin

[25] WHO (World Health Organization) (1985) Acrylamide. IPCS—Environmental health criteria Nr 49, WHO, Genf

Anlage

1 Dosis-Wirkungs-Beziehungen

1.1 Genotoxizität

Über die Form der Dosis-Wirkungsbeziehung kann keine eindeutige Aussage getroffen werden. Bei der Berechnung des genetischen Risikos aus den Daten der erblichen Translokationstests ergab sich eine nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung (Adler et al. 1994).

Abb. 3: Dosis-Effekt-Beziehung von Acrylamid im erblichen Translokationstest mit Mäusen (Adler et al. 1994)

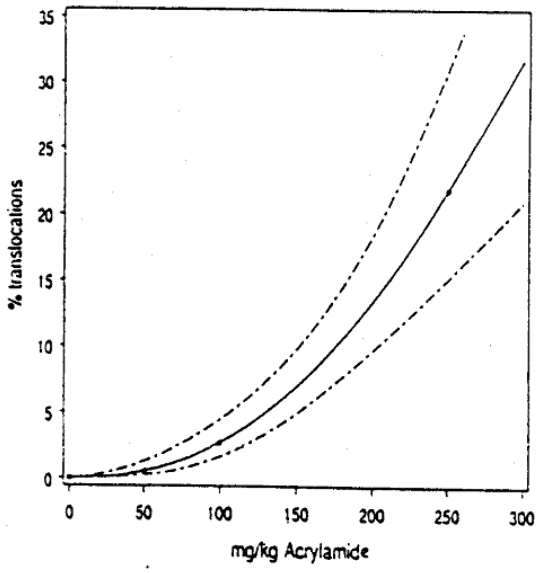
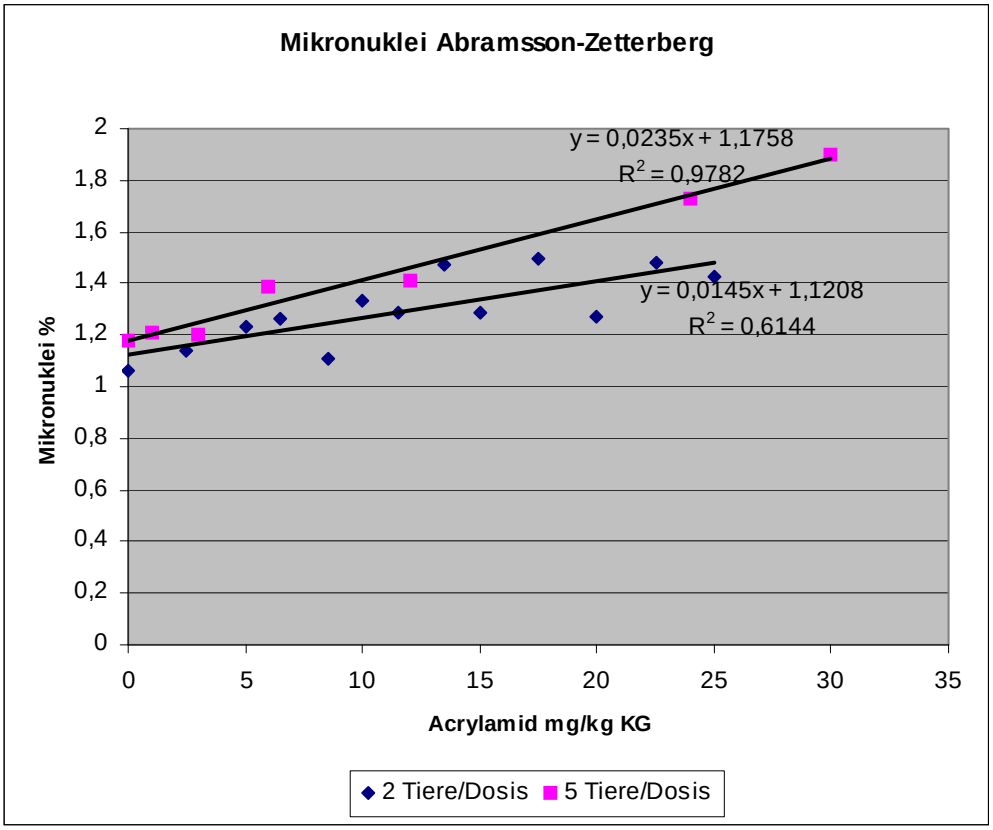


Fig. 1. Dose-response curve and its 95% confidence intervals for the data of the mouse heritable translocation tests with acrylamide. The present data and those from Adler (1990) were fitted to a Weibull distribution. Statistical independence of the chemical-induced response from the background translocation frequency was assumed.

Ein Versuch zum Nachweis eines linearen Dosis-Wirkungsverlaufs im Mikrokerntest ergab nach Meinung der Autorin einen linearen Dosis-Wirkungs-Verlauf (Abramsson-Zetterberg 2003). Wegen der Streuung der Mikronukleusinzidenzen unter 6 mg/kg KG, also im Bereich, in dem die Kanzerogenitätsstudien durchgeführt wurden, ist kein eindeutiger Nachweis einer Linearität gegeben, bei höheren Dosen ist der Verlauf linear (Abb. 4, DFG 2007).

Abb. 4: Dosis-Effekt-Beziehung von Acrylamid im Mikrokerntest mit Mäusen (nach Abramsson-Zetterberg 2003)



1.2 Kanzerogenität

Graphische Darstellung der Tumorinzidenzen in den Studien von Johnson et al. (1986) und Friedman et al. (1995) für maännliche und weibliche Tiere und Tumorarten

Abb. 5: Tumorinzidenzen in der Kanzerogenitätsstudie von Johnson et al. (1986) mit männlichen Ratten

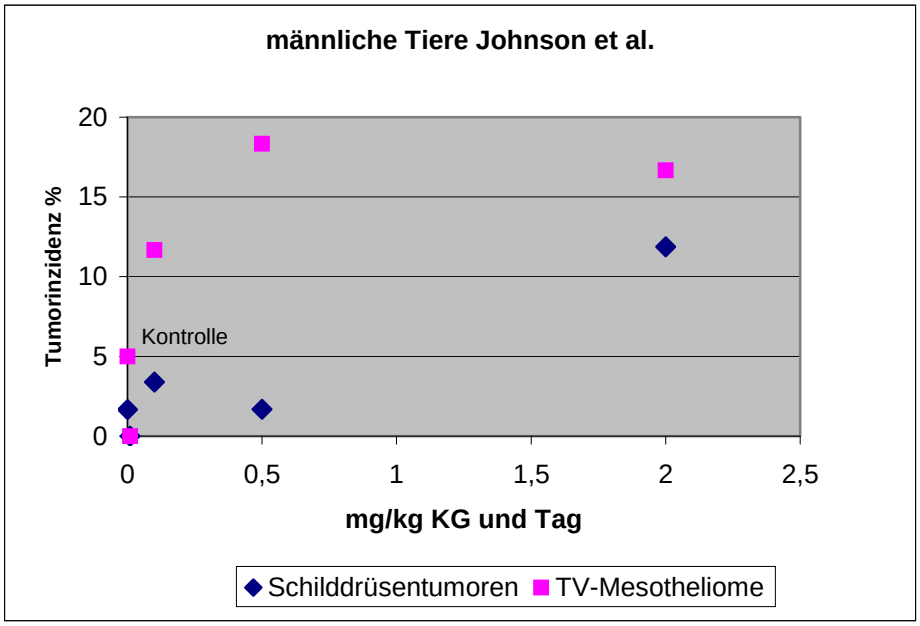


Abb. 6: Tumorinzidenzen in der Kanzerogenitätsstudie von Johnson et al. (1986) mit weiblichen Ratten

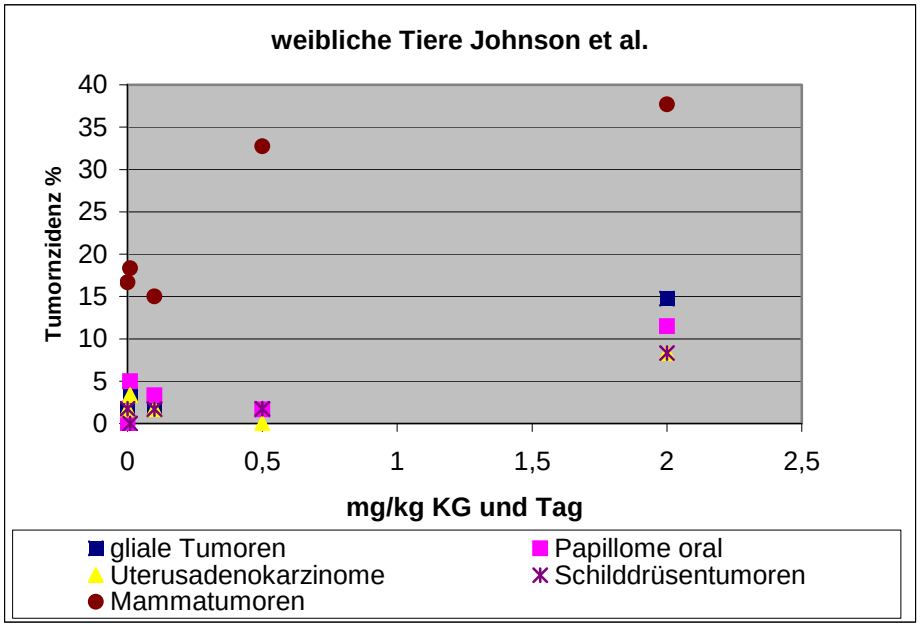


Abb. 7: Tumorinzidenzen in der Kanzerogenitätsstudie von Friedman et al. (1986) mit männlichen Ratten

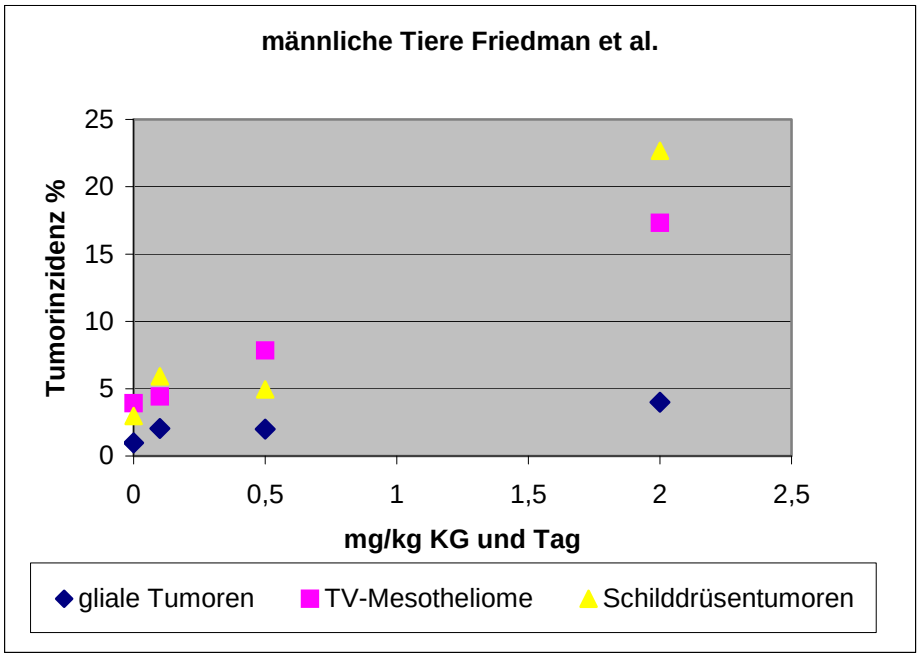
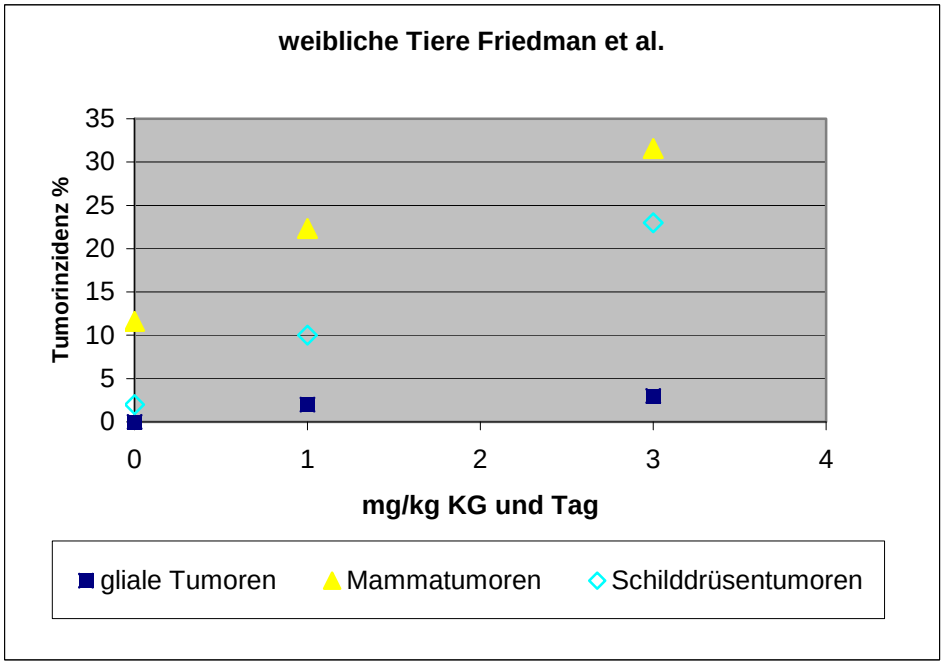


Abb. 8: Tumorinzidenzen in der Kanzerogenitätsstudie von Friedman et al. (1986) mit weiblichen Ratten



2 Risikoberechnung auf Basis Tunica vaginalis testis (TV)-Mesotheliome

Ausgangspunkt für Berechnungen: TV-Mesotheliome der männlichen Ratte bei 0,5 mg/kg KG (Johnson et al. 1986): 11/60 (18%, $p<0,05$) vs Kontrolle 3/60 (5%)

T25 = 0,9375 mg/kg KG und Tag für die Ratte

Speziesextrapolation auf Basis Fenell et al. (2005): 0,78 mg/kg/d für Mensch

zeitliche Umrechnung auf Arbeitsplatzexposition:

0,78 x 75/40 x 7/5 x 52/48 = 2,2 mg/kg KG und Tag = 25% Risiko

Umrechnung auf Inhalation (100 Retention):

2,2 mg/kg x 70 kg /10 m^3 = 15 mg/m^3 = 25% Risiko

Vom JECFA (2005) wurde die tägliche Aufnahme von Acrylamid mit der Nahrung auf 1 µg/kg KG abgeschätzt. Folgt man der linearen Risikoberechnung, ergibt sich für diese Dosis eine Häufigkeit von 0,03% für TV-Mesotheliome. Bezogen auf 30 Millionen erwachsene deutsche Männer entspricht das 9000 Fällen. Tatsächlich ist dieser Tumortyp sehr selten. In der Literatur wurden in den 30 Jahren bis 1998 weltweit 73 Fälle maligner TV-Mesotheliome beschrieben (Plas et al. 1998). Die abgeleiteten Risken sind daher nicht plausibel.

3 Vorliegende Risikoberechnungen anderer Gremien

- Vom UBA (2002) liegen Berechnungen der unit-risks für die einzelnen Tumorarten vor (Multistage-Modell, LED10), die im Bereich 0,64 bis 2,87 x 10^{-4} pro µg/m^3 liegen.
- Das von EPA mit LMS berechnete unit-risk beträgt 1,3 x 10^{-3} pro µg/m^3 (zit. in UBA 2002). Im Unterschied zum UBA verwendet EPA einen scaling factor von 7 statt 4 und eine inhalative Retention von 100 statt 50%. Würden die UBA-Annahmen angewendet, würde ein unit risk von 3,4 x 10^{-4} erhalten. Grundlage waren die kombinierten Tumoren der weiblichen Ratten der Studie von Johnson et al. (1986).
- JECFA (2005) basiert ihre Risikobetrachtung auf den erhöhten Inzidenzen an Mammatumoren und errechnet eine BMDL von 0,4 mg/kg KG für ein 10% Risiko.
- Vom niederländischen Health Council (2006) wurde ausgehend von den TV-Mesotheliom-Inzidenzen ein Risiko von 4 x 10^{-3} für eine 40-jährige Exposition am Arbeitsplatz gegen 160 µg/m^3 mit der T25-Methode und linearer Extrapolation berechnet (d.h. 1 µg/m^3 entspricht 2,5 x 10^{-5} daraus unit risk = 2 x 10^{-4})
- In Shipp et al. (2006) wurden die Schilddrüsentumoren als relevant für eine Risikoabschätzung erachtet. Da nicht entschieden werden konnte, ob die Schilddrüsentumoren eine nicht-lineare oder eine lineare Dosis-Effekt-Beziehung im Niedrigdosisbereich aufweisen, wurden für beide Verläufe entsprechende Dosen bzw. Risikohöhen berechnet: 1,5 µg/kg/d (nicht-linear) bzw. 9,5 x 10^{-2} µg/kg/d für ein 1 x 10^{-5} Risiko (=0,95 mg/kg/d für LED10). Diese

Dosen wurden zur Speziesübertragung mit der AUC für Hämoglobin-Addukte bzw. mit der AUC für Glycidamid-Addukte für Ratten und Menschen berechnet.

4 Grenzwerte anderer Gremien (Endpunkt Neurotoxizität)

UK: 0,3 mg Acrylamid/m^3

SCOEL 0,1 mg Acrylamid/m^3