

## Expositions-Risiko-Beziehung zu Acrylnitril (CAS 107-13-1)

### Stoffcharakterisierung:

Summenformel	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N
Strukturformel	CH <sub>2</sub> =CH-CN
Molekulargewicht	53,06
Schmelzpunkt	- 89,6°C
Siedepunkt	77,3°C
CAS Nr.	107-13-1

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0,45 \text{ ppm} \quad 1 \text{ ppm} = 2,2 \text{ mg/m}^3$$

### 1 Einleitung

Zu Acrylnitril liegen zahlreiche Bewertungen und Datenzusammenstellungen vor, z.B. die EU Risikobewertung (2004), ein Bericht der WHO (WHO CICAD Acrylonitrile: Concise International Chemical Assessment Document 39, WHO 2002) sowie eine Bewertung des SCOEL (Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acrylonitrile, 2003).

Acrylnitril ist eine farblose Flüssigkeit, die in geschlossenen Systemen hergestellt und als industrielles Zwischenprodukt eingesetzt wird (SCOEL 2003).

### 2 Toxikologisches Profil (sofern nicht separat zitiert aus SCOEL 2003 und EU RA 2004):

#### – Akute Toxizität:

- Acrylnitril ist im Tierversuch mit LD50-Werten für die orale Aufnahme im Bereich von 72-186 mg/kg bei der Ratte und 28-48 mg/kg bei der Maus giftig. Bei inhalativer Exposition betragen die LC50 Werte 200 mg/m<sup>3</sup>/4h beim Hund, 300 mg/m<sup>3</sup>/4h bei der Maus und zwischen 470 und 1219 mg/m<sup>3</sup>/4h bei der Ratte. Bei der Vergiftung steht die Zyanid-Bildung im Vordergrund.
- Die Erfahrungen beim Menschen sind konsistent mit den Daten aus Tierversuchen und bestätigen die akute Toxizität durch Zyanid-Bildung und Neurotoxizität.
- Auch bei Hautkontakt kommt es zu Vergiftungen.
- Akute Vergiftungen beim Menschen mit lokaler Reizwirkung, Kopfschmerzen, Schwindel und Schwäche wurden ab > 5 ppm (11 mg/m<sup>3</sup>) beschrieben. Bei höheren Expositionen kommt es zu Tremor, Krämpfen, Bewusstlosigkeit sowie Atem- und Kreislaufstillstand.
- Bei Freiwilligen, die über 8 Stunden gegenüber 2,4 – 5 ppm exponiert waren, kam es weder zu Reizeffekten am Atemtrakt noch zu sonstigen schädlichen Effekten

- Toxizität bei wiederholter Exposition:
  - Im Tierversuch beträgt der LOAEL in einer 2-Jahres-Inhalationsstudie 20 ppm. Daraus wurde von der EU ein NAEL von 4 ppm abgeleitet (EU RA 2004).
- Metabolismus
  - Die Verstoffwechslung erfolgt über 2 Stoffwechselwege: Glutathion-abhängig zu Mercaptursäure-N-Acetyl-S-cyanoethylcystein und über oxidativen Metabolismus zum Epoxid Cyanethylenoxid (Glycidonitril) (vgl. Abbildung 1 in der Anlage).
- Mutagenität
  - Schwache Gentoxizität in vitro. In vivo Studien ergaben keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung in vivo (Dominant-Letal-Test, Mikrokerntest) bzw. uneinheitliche Befunde (UDS in Leber, Spermatozyten und Lunge)
  - Acrylnitril wird als gentoxisch bewertet, wobei nicht-gentoxische Mechanismen für die Tumorentstehung relevant sein könnten.
  - Der oxidative Metabolit (Epoxid; Cyanethylenoxid) wirkt gentoxisch
- Kanzerogenität im Tierversuch:
  - Acrylnitril führt an Ratten nach oraler und inhalativer Exposition zu Tumoren (Gehirn und Rückenmark, Zymbal-Drüse, Gastrointestinaltrakt und Brustdrüse). Tumoren des ZNS und der Zymbal-Drüse traten konsistent in verschiedenen Studien und nach oraler und inhalativer Aufnahme auf, während die Tumoren des Gastrointestinaltraktes überwiegend nach oraler Aufnahme beobachtet wurden. Die Daten zur Brustdrüse sind nicht konsistent (Übersicht in Whysner et al. 1998; Johansen & Levinskas 2002a und b). Bei der Maus wurden nach oraler Aufnahme Tumoren des Vormagens und der Harderschen Drüse, aber keine ZNS-Tumoren beobachtet (NTP 2001).
  - Der Mechanismus der Tumorentstehung ist nicht vollständig geklärt:
    - ZNS bei der Ratte: Acrylnitril sowie 2-Cyanoethylenoxid und Zyanid durchdringen die Blut-Hirn-Schranke und als Mechanismen sind direkte Gentoxizität, indirekte Gentoxizität und nicht gentoxische Mechanismen denkbar (Kirman et al. 2005). Whysner et al. (1998) sowie weitere Autoren (zitiert in Kirman et al. 2005) fanden keine DNA-Addukte im Gehirn, was als Hinweis auf einen nicht direkt gentoxischen Mechanismus der Tumor-Bildung gewertet wird. Dagegen finden sich Hinweise auf oxidative Schädigung (indirekte Gentoxizität) in vitro und in vivo; so korrelieren z.B. die Gehirnregionen mit Tumoren bei der Ratte mit den Regionen der 8-oxo-dG Bildung. In vitro deutet die Hemmung der interzellulären Kommunikation in Astrozyten der Ratte auf einen nicht-gentoxischen Mechanismus (Kirman et al. 2005).

- Gastrointestinaltrakt: Tumoren des Vormagens traten nach oraler Aufnahme auf und waren von Plattenepithelmetaplasien begleitet. Die Effekte waren nach Bolus-Gabe (Gavage) deutlicher ausgeprägt als nach Verabreichung mit dem Trinkwasser, so dass davon auszugehen ist, dass die lokale Reizwirkung an der Tumorentstehung beteiligt ist (Johannsen & Levinskas 2002 a und b).
  - Sublineare Dosis-Wirkungs-Beziehung; Zunahme der Tumoren des ZNS (ZNS = primäres Zielorgan der tumorigenen Wirkung bei der Ratte nach inhalativer Exposition) ab 20 ppm
- Kanzerogenität beim Menschen
- Die zahlreichen epidemiologische Studien geben keinen klaren Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung. Insbesondere in früheren Studien wurden teilweise erhöhte Lungenkrebsrisiken berichtet. Eine Meta-Analyse von 25 epidemiologischen Studien erbrachte jedoch keinen Kausalzusammenhang zwischen Acrylnitril-Exposition und Krebs (incl. Lunge; Collins & Acquavella 1988). In einer Analyse von 12 epidemiologischen Studien zu ZNS-Tumoren ergab sich keine entsprechende Assoziation (Relatives Risiko 1,1; Collins & Strother 1999). Ob die Exposition an den Arbeitsplätzen deutlich niedriger als der Effekt-Level im Tierversuch (Schulz et al. 2001) oder die Expositionen sogar überlappen (Kirman et al. 2005) ist in Diskussion.
- Reproduktionstoxizität
- NOEL für Fetotoxizität bei der Ratte 12 ppm
  - Keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität in nicht-toxischen Dosen.

### **3 Risikocharakterisierung**

Bewertung SCOEL 2003: „In general, the health risks from industrial handling of acrylonitrile appear to largely derive from very pronounced acute and chronic toxicity, in combination with its clear potential for skin penetration. Based on a review of the literature on health effects other than carcinogenicity, it has been concluded that current OELs in Western countries (i.e. ca. 2 ppm) offer adequate protection against health effects other than carcinogenicity (Sakurai 2000)“...“Non-tumorigenic effects of acrylonitrile are not to be expected at exposure levels up to 1-2 ppm“.

### **4 Bewertung:**

Die Wirkung von Acrylnitril wird durch die hohe akute Toxizität bestimmt. Arbeitsplatzgrenzwerte im Bereich von 1-2 ppm schützen vor der akuten Toxizität sowie der Toxizität bei längerer Exposition (nicht-kanzerogene Wirkung; s.o. „Risikocharakterisierung“). Wegen der bekannten Hautgängigkeit ist Hautkontakt zu vermeiden.

Im Tierversuch zeigt Acrylnitril eine kanzerogene Wirkung. Bezüglich der kanzerogenen Wirkung beim Menschen geben die umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen keinen klaren Hinweis auf eine entsprechende Wirkung, so dass das Risiko bei den aktuellen Expositionsbedingungen als gering angesehen wird.

Das Tiermodell ist somit für Acrylnitril als sehr sensitiv anzusehen. Ein Beitrag der wenn auch schwachen gentoxischen Wirkung zur kanzerogenen Wirkung ist nicht auszuschließen.

## **5 Expositions-Risikobeziehung für Acrylnitril im Hinblick auf die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW)**

Publizierte Expositions-Risikobeziehungen sind in Tabellen 1-3 zusammengefasst. Aufgrund der Ergebnisse der Meta-Analysen, die keinen Kausalzusammenhang zwischen Acrylnitril-Exposition und Krebs erbracht haben, werden für die Beschreibung der Expositions-Risikobeziehung im AK CM die Daten aus den Tierversuchen (Tabelle 1 und 2) zugrunde gelegt. Übereinstimmend mit der Literatur werden die ZNS-Tumoren an der Ratte nach inhalativer Exposition hierfür als relevante Basis angesehen.

Die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes nach dem AGW-Konzept würde bei der Annahme eines nicht-gentoxischen Mechanismus zu einem AGW von 1,3 ppm führen (Ausgangspunkt LOAEC aus der 2-Jahres-Inhalationstudie an der Ratte von 20 ppm, Extrapolationsfaktor von NOAEC zu LOAEC von 3, Allometriefaktor wegen Inhalationsstudie 1, Zeitextrapolation wegen Langzeitstudie 1, Intraspeziesvariabilität Faktor 5). Dieser Wert steht in Übereinstimmung mit der Bewertung von SCOEL (vgl. Abschnitt 3).

Bei linearer Extrapolation liegen die von unterschiedlichen Autoren und mit unterschiedlichen Methoden extrapolierten Lebenszeitriskiken bei  $0,1 \text{ mg/m}^3$  ( $0,05 \text{ ppm}$ ) in einem recht engen Bereich von  $1,6 \times 10^{-4}$  bis  $2,7 \times 10^{-3}$ .

Für die Begründung eines Arbeitsplatzgrenzwertes wird die gut dokumentierte Berechnung von Felter & Dollarhide 1997, die den entsprechend dem Leitfaden des AK RA relevanten Ausgangspunkt liefert, zugrunde gelegt. Startpunkt der Berechnung stoffspezifischer Risikozahlen ist der von Felter und Dollarhide ermittelte Unit-Risk-Wert (Risiko für den Menschen bei lebenslanger Exposition gegen  $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ) von  $8,2 \times 10^{-6}$ , der durch lineare Extrapolation der ED10 erhalten wurde. Dieser Wert wurde wiederum hergeleitet aus der Astrozytominzidenz (benigne und maligne kombiniert) bei weiblichen Ratten, weil diese einen höheren "Slope Factor" als die männlichen Tiere hatten.

Die Umrechnung von Lebenszeit (75 Jahre x 7 Tage pro Woche x 52 Wochen = 27300 Tage) auf Arbeitszeit (40 Jahre x 5 Tage/Woche x 48 Wochen = 9600 Tage) nach Tagen ergibt einen Faktor 2,8; die Berücksichtigung der Exposition pro Tag (bei Lebenszeit  $20 \text{ m}^3/\text{Tag}$  und bei Arbeitszeit  $10 \text{ m}^3/\text{Tag}$ ) einen zusätzlichen Faktor 2. Daraus resultiert ein Gesamtfaktor von 5,6 für die Umrechnung von Lebenszeit auf Arbeitszeit.

Dividiert man das Unit Risk von  $8,2 \times 10^{-6}$  durch diesen Gesamtfaktor 5,6, erhält man einen Wert von  $1,4 \times 10^{-6}$ . Eine Lebensarbeitszeit-Exposition des Menschen gegen  $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  entspräche somit einem Risiko von  $1,4 \times 10^{-6}$ .

Tab. 4: Expositions-Risikobeziehung für Acrylnitril gemäß der Ableitung des AK CM im Hinblick auf die Begründung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW).

Acrylnitril-Konzentration, 40 Jahre Arbeitsplatzexposition		Arbeitszeitrisko
ppm	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	
1,2	2800	$4 \times 10^{-3}$
0,12	280	$4 \times 10^{-4}$
0,012	28	$4 \times 10^{-5}$
	1	$1,4 \times 10^{-6}$

**Fazit:**

Der Mechanismus der Tumorentstehung ist nicht vollständig geklärt. Es liegen Hinweise auf eine sublineare Dosis-Wirkungs-Beziehung vor. Allerdings ist ein Beitrag der wenn auch schwachen genotoxischen Wirkung bei der kanzerogenen Wirkung nicht auszuschließen. Daher wird der Ableitung eines AGW im Sinne eines „worst case“ die lineare Extrapolation zugrunde gelegt. Hierbei ergibt sich bei 1,2 ppm ein extrapoliertes Risiko von  $4 \times 10^{-3}$  (Toleranzrisiko) und bei 0,12 ppm von  $4 \times 10^{-4}$  (Akzeptanzrisiko). Die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes nach dem AGW-Konzept führt bei der Annahme eines nicht-genotoxischen Mechanismus zu einem AGW von 1,3 ppm und ist somit in der gleichen Größenordnung wie das Toleranzrisiko mit 1,2 ppm. Obgleich die Relevanz der Astrozytome für den Menschen noch nicht geklärt ist, beruht die quantitative Ableitung der Risikozahlen auf einer vergleichsweise soliden Datenbasis aus Tierversuchen.

**Referenzen:**

- [1] Collins JJ & Acquavella JF: Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 24, 71-80, 1998
- [2] Collins JJ & Strother DE: CNS tumours and exposure to acrylonitrile: inconsistency between experimental and epidemiological studies. *Neuro-Oncology* 1, 221-239, 1999
- [3] EU Risikobewertung, Acrylonitrile, Final Report 2004; <http://ecb.jrc.it/esis/index.php>
- [4] Felter SP & Dollardhide JS: Acrylonitrile: A reevaluation of the database to support an inhalation cancer risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 26, 281-287, 1997
- [5] Johanssen FR & Levinskas GJ: Chronic toxicity and oncogenic dose-response effects of lifetime oral acrylonitrile exposure to Fischer 344 rats. *Toxicology Letters* 132, 221-247, 2002a
- [6] Johanssen FR & Levinskas GJ: Comparative chronic toxicity and carcinogenicity of acrylonitrile by drinking water and oral intubation to Spartan Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters* 132, 197-219, 2002b

- [7] Kirman CR et al.: Cancer dose-response assessment for acrylonitrile based upon rodent brain tumor incidence: use of epidemiologic, mechanistic, and pharmacokinetic support for nonlinearity. *Regulatory Tox. Pharmacol.* 43, 85-103, 2005
- [8] Leitfaden zur Ableitung von Risikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz (im UA III konsenterte Fassung des AK Risikoableitung im UA III des AGS), Fassung 2008
- [9] NTP Technical Report 506: Toxicology and carcinogenesis studies of acrylonitrile (CAS No. 107-13-1) in B6C3F1 mice (gavage studies), 2001
- [10] SCOEL: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acrylonitrile, 2003
- [11] Sakurai H: Carcinogenicity and other health effects of acrylonitrile with reference to occupational exposure limit. *Industrial Health* 38, 165-180, 2000
- [12] Schulz MR et al.: Reconciling animal and human data in a cancer risk assessment of acrylonitrile. *Scand. J. Work. Environ. Health* 27, 14-20, 2001
- [13] WHO CICAD Acrylonitrile: Concise International Chemical Assessment Document 39, WHO 2002
- [14] Whysner J et al.: Evaluation of possible genotoxic mechanism for acrylonitrile tumorigenicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 27, 217-239, 1998

Tabelle 1: Expositions-Risikobeziehung Kanzerogenität auf der Grundlage von Tierversuchen – lineare Extrapolation

Dosis	Risiko	Basis	Modell	Referenz
2 ppm (4,4 mg/m <sup>3</sup> )	1,3 x 10 <sup>-4</sup> bis 1,8 x 10 <sup>-2</sup>	T25 auf der Basis Tierversuch (ZNS-Tumoren) 16,1 mg/kg (m) und 22,4 mg/kg (w) (Inhalationsstudie; Quast et al. 1980) bzw. 125 ppm (Trinkwasserstudie; Gallagher et al. 1988)	Lineare Extrapolation; Arbeitszeitrisko	EU Risikobewertung 2004
2 ppm (4,4 mg/m <sup>3</sup> )  0,49 ppm (1,1 mg/m <sup>3</sup> )	4,7 X 10 <sup>-3</sup>  1,2 X 10 <sup>-3</sup>	T25 auf der Basis Tierversuch (ZNS-Tumoren); T25 aus der Inhalationsstudie (Quast et al. 1980): 14,9 mg/kg/Tag	Lineare Extrapolation; life time cancer risk	T. Sanner 1989, zitiert in EU Risikobewertung 2004
1 µg/m <sup>3</sup>	1,5 X 10 <sup>-5</sup>	Tumoren des Gehirns nach inhalativer Exposition von Ratten (Quast et al. 1980)	Linearisiertes Multistage-Modell, extra Risiko Keine Angabe, ob Arbeitszeit- oder Lebenszeitrisko	Johnston & Rock 1990 zitiert in Schneider et al. 2002
1 µg/m <sup>3</sup>	5,7 – 8,6 x 10 <sup>-6</sup>	Tumoren des Gehirns nach inhalativer Exposition von Ratten (Quast et al. 1980)	Linearisiertes Multistage-Modell, extra Risiko Lebenszeitrisko	Page & Cook 1990 zitiert in Schneider et al. 2002
1 µg/m <sup>3</sup>	8,2 x 10 <sup>-6</sup> (ED10) bzw. 1,1 x 10 <sup>-5</sup> (LED10)	Astrozytome (maligne und benigne) nach inhalativer Exposition von Ratten (Quast et al. 1980)	ED10 und LED10-Verfahren der EPA (1996) Lebenszeitrisko	Felter & Dollarhide 1997
1 µg/m <sup>3</sup>	1,01 – 1,13 x 10 <sup>-5</sup>	Astrozytome (maligne und benigne) nach inhalativer Exposition von Ratten (Quast et al. 1980)	Linearisiertes Multistage Verfahren, extra Risk, 95% obere Vertrauensgrenze – Keine Angabe, ob Arbeitszeit- oder Lebenszeitrisko	BASF 2000 zitiert in Schneider et al. 2002
2,7 ppm (6 mg/m <sup>3</sup> ) 2 ppm (4,5 mg/m <sup>3</sup> ) 0,45 ppm (1 mg/m <sup>3</sup> )	TC <sub>05</sub> 95% LCL Unit Risk 8,3 x 10 <sup>-3</sup>	Tierversuch, extrapoliert aus malignen/benignen Tumoren des ZNS kombiniert nach inhalativer Exposition von Ratten (Quast et al. 1980);	Lineare Extrapolation, TC05, 95% untere Vertrauensgrenze (95% LCL) Lebenszeitrisko	WHO CICAD Acrylonitrile: Concise International Chemical Assessment Document 39, WHO 2002
1 µg/m <sup>3</sup>	1,6 x 10 <sup>-6</sup>	Tierversuch (ZNS-Tumoren), gepoolte Daten aus 12 Studien (6x oral, 6x inhalativ); gemeinsame Betrachtung über die Berechnung der inneren Dosis	Lineare Extrapolation, Point of departure LED05 der inneren Dosis, PBPK Model zur Abschätzung der inneren Dosis Lebenszeitrisko	Kirman et al. 2005
1 µg/m <sup>3</sup>	2,7 x 10 <sup>-5</sup>	Basis: Tierversuch (kombinierte Inzidenz Tumoren von Zymbaldrüse, Gehirn und Brust; Quast et al. 1980)	Lineare Extrapolation, extra Risiko  Keine Angabe, ob Arbeitszeit- oder Lebenszeitrisko	RIVM 1984 zitiert in Schneider et al. 2002

Tabelle 2: Expositions-Risikobeziehung Kanzerogenität auf der Grundlage von Tierversuchen – nicht-lineare Extrapolation

Dosis	Risiko	Basis	Modell	Referenz
0,045 ppm (0,1 mg/m <sup>3</sup> )	Gesundheitsbasierter Grenzwert 0,1 mg/m <sup>3</sup>	Tierversuch (ZNS-Tumoren), gepoolte Daten aus 12 Studien (6x oral, 6x inhalativ)	<p><b>nicht-lineare Extrapolation</b> Dose-Response Modelling mit USEPA's Benchmark Dose Software</p> <p>Points of departure: 5% unteres Vertrauensintervall (LED05) und 5% extra risk (ED05)</p> <p>PBPK Model zur Abschätzung der inneren Dosis</p> <p>LED05 = 0,017 mg/l innere Dosis = 25,9 mg/m<sup>3</sup> inhalative Exposition des Menschen</p> <p>ED05 = 0,014 mg/l innere Dosis = 21,3 mg/m<sup>3</sup> inhalative Exposition des Menschen (5% Lower Confidence Limit LED05)</p> <p>Unsicherheitsfaktoren: Interspezies 3,2, Intraspezies 7, „Severity of Response“ 10 = Gesamt 220</p> <p><b>Grenzwert: 21,3 mg/m<sup>3</sup> / 220 = 0,1 mg/m<sup>3</sup></b></p>	Kirman et al. 2005

Tabelle 3: publizierte Expositions-Risikobeziehung Kanzerogenität aus epidemiologischen Studien

Dosis	Risiko	Basis	Modell	Referenz
1 µg/m <sup>3</sup>	6,8 x 10 <sup>-5</sup>	erhöhtes Auftreten von Lungenkrebs bei beruflich Exponierten	lineare Extrapolation; durchschnittliches relatives Risiko berufliche Exposition	EPA 2000 zitiert in Schneider et al. 2002
1 µg/m <sup>3</sup>	1,7 x 10 <sup>-5</sup>	erhöhtes Auftreten von Lungenkrebs bei beruflich Exponierten	lineare Extrapolation; durchschnittliches relatives Risiko berufliche Exposition	WHO 1987 zitiert in Schneider et al. 2002



Fig. 1 Established metabolic pathways of acrylonitrile. (Modified from Fennell et al. 1991; Kedderis et al. 1993a, 1993b)

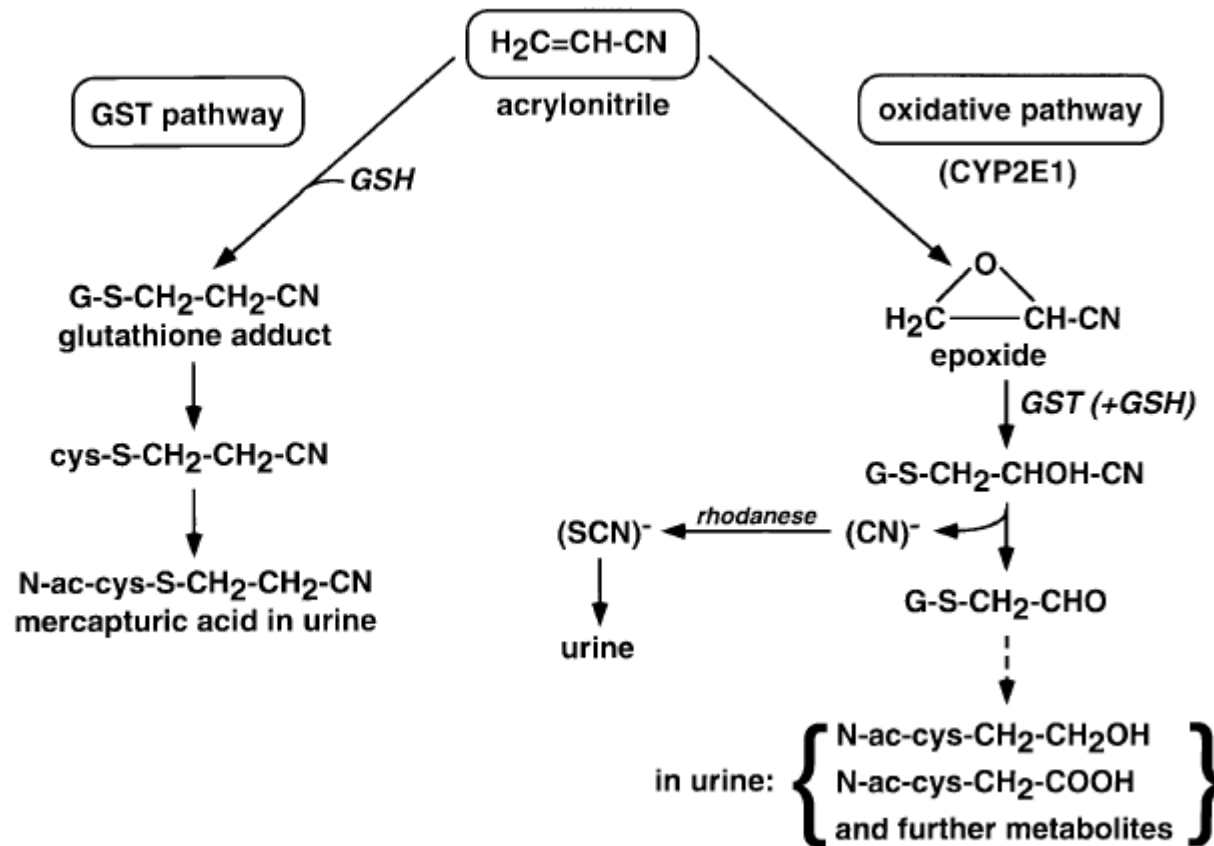


Abbildung 1:  
Aus Thier R. et al., Arch Toxicol 74, 184-189, 2000