

# Acrylamid und Human-Biomonitoring

## Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

### Einleitung

Acrylamid (AA) entsteht bei höheren Temperaturen bei der Zubereitung von Speisen, die sowohl Proteine als auch Kohlenhydrate enthalten. Außerdem enthält auch der Tabakrauch AA. AA hat sich im Tierversuch als eindeutig Krebs erzeugend erwiesen und führt zu einer Vielzahl verschiedener Krebslokalisationen. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes und aufgrund neuester Untersuchungen des menschlichen Metabolismus ist davon auszugehen, dass AA auch beim Menschen Krebs erzeugend wirkt. Diese Sachverhalte machen das Acrylamid zu einem der bedeutendsten Umweltkanzerogene und begründen seine große umweltmedizinische Bedeutung.

Über die toxikologischen Wirkungen des Acrylamids auf Tier und Mensch gibt eine Reihe von Stellungnahmen Auskunft, auf die im Folgenden Bezug genommen wird [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Die aktuelle korporale Belastung des Menschen über die verschiedenen Expositionspfade kann durch die Bestimmung des Acrylamid-Hämoglobin-Addukts (N-2-Carbamoyl-ethylvalin: AAVal) im Blut ermittelt werden. Die Kommission Human-Biomonitoring beschreibt in dieser Stellungnahme anhand der AAVal-Gehalte im Blut die Hintergrundbelastung der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Im Vergleich mit diesen Hintergrundwerten können individuelle, anlassbezogene Human-Biomonitoring-Ergebnisse bewertet werden.

### 1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Acrylamid (AA) ist bei Raumtemperatur ein weißer kristalliner Feststoff. Der Schmelzpunkt liegt bei 84 °C. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Acrylamids sind in **■ Tabelle 1** zusammengefasst.

### 2 Herstellung und Verwendung

Großtechnisch stellt man Acrylamid heute durch katalytische Hydrierung von Acrylnitril her. Der weitaus überwiegende Teil (99,9%) des innerhalb der EU hergestellten monomeren Acrylamids wird zur Herstellung von Polyacrylamiden eingesetzt.

setzt. Polyacrylamide finden als Dispersions- und Flockungsmittel unter anderem bei der Trinkwasseraufbereitung Anwendung. Darüber hinaus können hochmolekulare Polyacrylamide chemisch durch Einführung nichtionischer, anionischer oder kationischer Gruppen für verschiedene Zwecke modifiziert und danach als Ionenaustauscher, Verdickungsmittel oder als Hilfsmittel in der Papierindustrie eingesetzt werden. Daneben kommt Acrylamid als Co-Polymer bei der Synthese von Farben und für verschiedene Kunststoffe zum Einsatz. Weitere Anwendungsgebiete für Acrylamidpolymere sind die Erdölindustrie (Bohrlöcherzement), die Bauindustrie (Zusatz zu hydraulisch abbindenden Massen), die Papierindustrie

Tabelle 1

#### Datenblatt Acrylamid [7]

<b>Acrylamid</b>		
IUPAC	Acrylamid	
CAS-Nummer	79-06-1	
Summenformel	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> NO	
Molekulargewicht [g/mol]	71,078	
Eigenschaften	Weißer, kristalliner Feststoff bei RT	
Dichte <sub>30 °C</sub>	1,127 g/cm <sup>3</sup>	
Schmelzpunkt	84–84,5 °C	
Siedepunkt	125°C bei 3,3 Pa	
Dampfdruck	0,9 Pa bei 25 °C	
log P <sub>ow</sub>	–0,67 bis –1,65	
Wasserlöslichkeit	2,155 g/l bei 30 °C	
Einstufungen MAK-Kommission	Haut resorbierend H Krebs erzeugend Kategorie 2 Keimzellen-mutagen Kategorie 2	

(zur Verbesserung der Reißfestigkeit), die Bergbauindustrie (Reinigung von Kreislaufwasser) und die Textilindustrie, in der Polyacrylamide zur Textilausrüstung als Färbehilfsmittel sowie als Bindemittel eingesetzt werden [1].

In der Forschung wird Acrylamid zur Herstellung von Polyacrylamidgelen für die Elektrophorese verwendet.

Die Jahresproduktion an Acrylamid in der Europäischen Union wird auf 80.000–100.000 Tonnen geschätzt [7].

Bei der Verwendung von Polyacrylamiden darf deren Gehalt an monomerem Acrylamid 0,1 Gewichtsprozent nicht überschreiten, da sonst eine Einstufung als Klasse-2-Kanzerogen [8] erfolgen muss. Bei Polyacrylamiden, die für die Trinkwasseraufbereitung vorgesehen sind, darf der Restgehalt an monomerem Acrylamid nur 0,025% betragen.

### 3 Eintrag in die Umwelt

In die Umwelt wird Acrylamid bei seiner Produktion und bei der Verwendung seiner Polymeren (Restgehalt an Monomeren) eingebracht. Aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit wird Acrylamid hauptsächlich in Wasser und in wasserhaltige Kompartimente eingetragen. Der Europäische Risk Assessment Report [7] berechnet den europaweiten Acrylamideintrag aus allen denkbaren Quellen in das Wasser mit maximal 280 kg/Tag. Dagegen ist aufgrund des geringen Dampfdruckes des Acrylamids der Eintrag in die Atmosphäre mit 0,38 kg/Tag verschwindend gering. Acrylamid wird in den Umweltmedien, insbesondere Wasser, Boden und Luft, innerhalb weniger Tage abgebaut. Dies erfolgt entweder bakteriell oder durch die Einwirkung von Hydroxylradikalen. Zu einer Akkumulation des Acrylamids in der Umwelt oder in der Nahrungskette kommt es deshalb nicht.

### 4 Exposition des Menschen

Die nichtrauchende Allgemeinbevölkerung nimmt Acrylamid praktisch ausschließlich über die Nahrung auf. Das Acrylamid entsteht bei höheren Temperaturen beim Zubereiten von Speisen, die sowohl Proteine als auch Kohlenhydrate

Tabelle 2

#### Acrylamid-Konzentrationen in verschiedenen Lebensmittelgruppen in Deutschland [13]

Produkt	Anzahl der untersuchten Proben	Acrylamid (µg/kg)	
		Median	Bereich
Kartoffelchips	221	750	130–3680
Pommes frites, zubereitet	54	250	20–3920
Kartoffelsticks	26	1430	630–2870
Bratkartoffeln, zubereitet	6	240	n.n.–280
Knäckebrot	95	170	n.n.–2840
Brot	52	<30	n.n.–200
Brötchen	12	<30	n.n.–140
Frühstückscerealien	39	50	n.n.–640
Cornflakes	9	170	20–640
Butterkekse	8	300	140–1090
Lebkuchen	17	350	130–890
Salzstangen	7	250	110–360
Kaffeepulver	35	280	180–290

enthalten. Das heißt, Acrylamid entsteht beim Backen, Braten, Frittieren etc. Mit dem Tabakrauch kann im Vergleich dazu ein Mehrfaches der über die Nahrung zugeführten Acrylamid-Menge aufgenommen werden.

#### 4.1 Aufnahme mit der Nahrung

2002 wurde von einer schwedischen Arbeitsgruppe erstmals der Nachweis geführt, dass Acrylamid beim Erhitzen von Nahrungsmitteln entsteht [9]. Dabei handelt es sich um Nahrungsmittel, die – wie Kartoffeln – sowohl Kohlenhydrate als auch Proteine enthalten und bei höheren Temperaturen zubereitet werden. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass reduzierende Zucker, wie beispielsweise Glukose und die Aminosäure Asparaginsäure, eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Acrylamid spielen [10, 11]. Der Mechanismus dieser Reaktion, bei der es temperatur- und zeitabhängig zur Acrylamidbildung kommt, gilt mittlerweile als geklärt [12]. Von großer praktischer Bedeutung ist, dass das Acrylamid erst bei Temperaturen oberhalb von 120 °C gebildet wird. Bei Temperaturen zwischen 170 und 180 °C kommt es zu einem sprunghaften Anstieg der Acrylamidbildung.

Vor dem Hintergrund der im Tierversuch zweifelsfrei belegten Krebs erzeugenden Wirkung des Acrylamids hat die Erkenntnis, dass diese Substanz in einer Fülle von Lebensmitteln auftritt, weltweit vielfältige Aktivitäten ausgelöst. Bereits 2002 hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) eine Liste mit den Acrylamidgehalten verschiedener Lebensmittel publiziert (■ Tabelle 2) [13]. Danach wurden die höchsten Acrylamidgehalte in Kartoffelprodukten wie Kartoffelchips, Pommes frites etc. gefunden (bis 4000 µg/kg), aber auch Backwaren wie Brot, Lebkuchen, Butterkekse und auch Kaffee enthielten nicht unerhebliche Acrylamidmengen (bis 1000 µg/kg). In Deutschland wurden vielerlei Maßnahmen getroffen, um den Acrylamidgehalt in Nahrungsmitteln zu senken. Ein Vergleich der 2002 vom BfR veröffentlichten AA-Gehalte von Lebensmittel mit entsprechenden Werten des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit [14] (■ Tabelle 2 und ■ Tabelle 3) zeigt Tendenzen zu einer Verminderung der AA-Gehalte in Nahrungsmitteln. Auch bei der häuslichen Essenszubereitung entsteht AA. Hierauf aber haben die oben genannten Maßnahmen naturgemäß keinen Einfluss, sodass Gesundheitsschutz hier nur über die Aufklärung der Bevöl-

Tabelle 3

Acrylamid-Gehalte in Lebensmittelproben, die im Zeitraum 1.1. bis 19.9.2006 untersucht wurden (n=264) [14]						
Warengruppe	Probenzahl	Acrylamid [µg/kg] Minimum	Acrylamid [µg/kg] Median	Acrylamid [µg/kg] Maximum	Signalwert- überschreitungen	Signalwert [µg/kg]
Kartoffelchips	24	168,2	309,9	665,3	–	1000
Pommes frites, zubereitet	132	19,3	188,5	1532,0	11	530
Kartoffeln, sonstige	1	6,1	–	–	–	1000
Lebkuchen und lebkuchenhaltiges Gebäck	14	49,5	614,9	2711,5	6	1000
Kinderkeks	6	34,9	120,5	143,4	–	245
Getreidebeikost für Säuglinge und Kleinkinder	10	12,8	39,6	155,0	–	1000
Kaffee, geröstet	52	45,4	164,7	314,7	–	370
Fettgebäck aus Hefe, auch mit Füllung	4	<0,6	28,1	279,2	–	1000
Sonstige Proben	21	<0,6	64,4	442,7	–	1000
Gesamtergebnis	264	–	–	–	17	–

kerung geleistet werden kann. Das BfR hat entsprechende Informationen ins Internet (<http://www.bfr.bund.de>) gestellt.

Basierend auf den in Nahrungsmitteln gemessenen Acrylamidkonzentrationen und verschiedenen Annahmen über das Ernährungsverhalten der Bevölkerung in Deutschland, hat man die mittlere Acrylamidaufnahme mit der Nahrung mit 0,6 µg/kg Körpergewicht berechnet. Bevölkerungsgruppen, die einen höheren Verzehr an acrylamidhaltigen Lebensmitteln, wie beispielsweise Pommes frites, Kartoffelchips etc., aufweisen, haben solchen Hochrechnungen zufolge Acrylamidaufnahmen bis 3,4 µg/kg Körpergewicht und Tag [15]. Ende 2002 hat das BfR Daten zur Aufnahme von Acrylamid aus hoch belasteten Nahrungsmitteln bei über 1000 Berliner 15- bis 19-jährigen Schülerinnen und Schülern erhoben. Dabei errechnete sich eine mittlere tägliche Acrylamidaufnahme von 1,1 µg/kg Körpergewicht und Tag. 1% der Schüler nahmen nach diesen Berechnungen sogar mehr als 6,9 µg/kg Körpergewicht und Tag Acrylamid auf [16].

Die Weltgesundheitsorganisation ging in einer ersten Näherungsrechnung von einer durchschnittlichen nahrungsbedingten Acrylamidaufnahme zwischen 0,3 und 0,8 µg/kg Körpergewicht und Tag aus [17].

Eine andere Möglichkeit, die vom Menschen aufgenommene Acrylamidmenge

zu ermitteln, eröffnen die im menschlichen Blut gemessenen Konzentrationen der Hämoglobin-(Hb-)Addukte des Acrylamids (AA). Anhand eines linearen pharmakokinetischen Modells gelang es, aus der Konzentration von N-2-Carbamoyl-ethylvalin (AAVal) im Blut die tägliche Acrylamidaufnahme abzuschätzen [18]. Dieser Kalkulation liegt für Acrylamid eine Eliminationskonstante von 0,15 h<sup>-1</sup> zugrunde. Bei der Untersuchung des Hb-AA-Adduktgehaltes von 25 Nichtrauchern errechnete sich als Medianwert für die tägliche AA-Aufnahme 0,85 µg/kg Körpergewicht und Tag. Die höchste AA-Aufnahme ergab sich zu zirka 2,0 µg/kg Körpergewicht und Tag [19]. Mittlerweile liegen neuere Untersuchungen über die innere Acrylamidbelastung der Allgemeinbevölkerung vor, die das LGL Bayern zusammen mit dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt hat [20]. Dabei wurden 1008 Personen aus dem gesamten bayerischen Raum hinsichtlich ihres AA-Hb-Adduktspiegels untersucht. Die 857 Nichtraucher wiesen AAVal-Konzentrationen im Blut zwischen 3 und 103,4 pmol/g Globin auf (Medianwert 26,5 pmol/g Globin). Daraus errechnet sich eine tägliche AA-Aufnahme zwischen 0,12 und 4,10 µg/kg Körpergewicht und Tag (Medianwert: 1,07 µg/kg Körpergewicht und Tag). Dies bedeutet, dass einzelne Personen über die Nahrung bis zu

4-fach höhere AA-Mengen aufnehmen, als es dem Durchschnitt des untersuchten Kollektivs entspricht. Andererseits aber gibt es offenbar Ernährungsweisen, bei denen nur zirka 1/10 der Acrylamidmenge aufgenommen wird, die der Durchschnitt des untersuchten Kollektivs zu sich nimmt. Die hier angegebenen Werte zur AA-Aufnahme stimmen gut mit einer Bewertung des Joint FAO WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) über die AA-Aufnahme der Allgemeinbevölkerung überein. Auf der Grundlage von Daten aus 17 Nationen errechnete das JECFA eine durchschnittliche AA-Aufnahme von 1 µg/kg Körpergewicht und Tag. Für Hochverzehrer betrug die Schätzung 4 µg/kg Körpergewicht und Tag [21].

Zwischenzeitlich kam es zu einer lebhaften Diskussion über die Frage, ob Acrylamid nicht auch über andere Quellen als die Nahrung (und das Tabakrauchen) aufgenommen wird. Auch die Möglichkeit einer endogenen Bildung von AA wurde erörtert. Grund für diese Diskussion war, dass zwischen den mittels Fragebogen erhobenen Ernährungsgewohnheiten und der Höhe der inneren AA-Belastungen Zusammenhänge nicht oder nur schwer erkennbar waren [22, 23]. Zwischenzeitlich aber kann diese Frage als gelöst gelten. Nach 2-tägigem Fasten ging die Konzentration der im Urin ausgeschiedenen Mercaptursäuren des AA um

Tabelle 4

AAVal-Adduktgehalte im Blut der Allgemeinbevölkerung (alle Werte in µg/l Blut)					
Referenz/Region/Nation	Anzahl/Personen	Median	Arithmetisches Mittel	Bereich	95-Perzentil
Bergmark 1997 [64]	8 Nichtraucher		0,8	0,7–1,3	
Schweden	10 Raucher		3,1	0,7–4,0	
Perez et al. 1999 [78]	2 Nichtraucher		1,1		
Korea	2 Raucher		2,2		
Hagmar et al. 2001 [46]/Schweden	10 Nichtraucher			0,57–2,0	
Schettgen et al. 2003 [79]	25 Nichtraucher	0,57		<0,3–1,4	1,2
Deutschland/Bayern	47 Raucher	1,3		0,4–7,9	4,3
Paulsson et al. 2003 [65]/Schweden	5 Nichtraucher		0,73		
Schettgen et al. 2004b [66]/	13 Nichtraucher	0,49	0,51	0,2–0,84	
Deutschland/Bayern	16 Raucher	2,2	2,1	0,68–5,4	
Bader et al. 2005 [22]/	296 Nichtraucher		0,4	<0,3–1,2	0,8
Deutschland/Niedersachsen	99 Raucher		1,5	<0,3–12	3,8
Hagmar et al. 2005 [73]/Schweden	70 Nichtraucher	0,84		0,5–2,7	
	Raucher			0,8–11,6	
Urban et al. 2006 [80]/Deutschland	60 Nichtraucher	0,73	0,75	0,5–1,4	
	60 Raucher	2,1	2,2	0,5–5,7	
Vesper et al. 2006 [74]/USA	96 Raucher und Nichtraucher	3,5		0,7–12,3	8,3
Kütting et al. 2006 [20]/	857 Nichtraucher	0,72	0,76	0,08–2,8	1,3
Deutschland/Bayern	148 Raucher	1,8	2,2	0,2–9,0	5,4
	88 Kinder ≤15 Jahre	0,91			1,75
	730 Erwachsene, Nichtraucher ≥18 Jahre	0,69			1,18

90% zurück. Bedenkt man die relativ langen Halbwertszeiten der Merkapto- säuren des AA, so bedeutet dieses Ergebnis, dass der weitaus überwiegende Teil des Acrylamids bei Nichtrauchern über die Nahrung aufgenommen wird und dass andere Acrylamidquellen in der Umwelt beziehungsweise eine mögliche endogene Bildung des AA-quantitativ unbedeutend sind.

## 4.2 Aufnahme mit dem Tabakrauch

Der Tabakrauch stellt eine bedeutende Quelle der menschlichen Acrylamidbelastung dar. Im gefilterten Hauptstromrauch von jeweils einer Zigarette wurden zwischen 1,1 und 2,34 µg AA gefunden [24]. Bei einem täglichen Konsum von 20 Zigaretten errechnet sich eine zusätzliche AA-Aufnahme von bis zu 47 µg, was bei einem 70 kg schweren Erwachsenen einer Dosis von bis zu 0,7 µg/kg Körpergewicht und Tag entspricht.

Orientiert man sich bei der Abschätzung der Acrylamidaufnahme aus dem Tabakrauch an der bereits zitierten Bevöl-

kerungsstudie, die in Bayern durchgeführt wurde, so ergibt sich folgendes Bild: An dieser Studie (n=1008) beteiligten sich 148 Raucher. Ihr AA-Hb-Adduktspiegel lag zwischen 8,16 und 331,03 pmol/g Globin (Medianwert: 66,99 pmol/g Globin). Rechnerisch ergeben sich aus diesen Adduktspiegeln tägliche AA-Aufnahmen zwischen 0,33 und 13,31 µg/kg Körpergewicht und Tag (Medianwert: 2,7 µg/kg Körpergewicht und Tag). Vergleicht man diese Werte mit denjenigen von Nichtrauchern, so nehmen Raucher 2- bis 3-mal soviel AA auf wie Nichtraucher.

Aus derselben Studie geht hervor, dass die Acrylamidaufnahme durch Passivrauchen wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung ist. 126 nichtrauchende Probanden, die mit mindestens einem Raucher zusammenlebten, wiesen Acrylamid-Addukt-Konzentrationen zwischen 3 und 103,4 pmol/g Globin auf (Median: 27,6 pmol/g Globin). Der Medianwert der Adduktkonzentration der Nichtraucher ohne Passivrauchbelastung (n=723) lag nur geringfügig niedriger (26,20 pmol/g Globin).

## 4.3 Andere Acrylamidquellen

Im Vergleich zur AA-Aufnahme aus Nahrungsmitteln und Tabakrauchen sind andere Quellen quantitativ unerheblich. Die AA-Aufnahme über das Trinkwasser wurde mit 0,0036 µg/kg Körpergewicht und Tag abgeschätzt. Sie liegt damit um 2 Zehnerpotenzen niedriger als diejenige aus der Nahrung. Ähnlich wird auch die Höhe der AA-Aufnahme aus Kosmetika abgeschätzt [25].

## 5 Toxikologie

Die toxikologischen Wirkungen des Acrylamids auf Tier und Mensch sind von mehreren nationalen und internationalen Expertengremien zusammenfassend dargestellt und bewertet worden [1, 2, 3, 4, 5, 6]. AA ist als Krebs erzeugende Verbindung eingestuft (DFG: Kategorie 2; IARC: Kategorie 2A). Das heißt, AA ist eine Substanz, die als Krebs erzeugend für den Menschen angesehen werden muss. Darüber hinaus trägt AA die Einstufung als Keimzellen-mutagen (DFG: Kategorie 2),

da eine solche Wirkung anhand einer erhöhten Mutationsrate bei den Nachkommen exponierter Säugetiere nachgewiesen wurde. Die für den Menschen unter Wirkungsaspekten wichtigsten Eigenschaften des Acrylamids sind die potenzielle Kanzerogenität und Keimzellmutagenität sowie die erwiesene Neurotoxizität.

## 5.1 Chronisch toxische Wirkungen im Tierversuch

### 5.1.1 Kanzerogenität

In Langzeitkanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen, bei denen das AA oral, kutan oder intraperitoneal verabreicht wurde, wurden erhöhte Inzidenzen von Krebs verschiedener Lokalisationen beobachtet. Bei weiblichen Ratten waren das maligne und benigne Mammatumoren, Tumoren des ZNS, der Schilddrüse, des Rachenraumes, der Klitoris und des Uterus. Bei männlichen Ratten wurden Mesotheliome der Tunica vaginalis testis, des Scrotums und Tumoren der Schilddrüse gefunden. Die Dosen, bei denen erhöhte Krebsinzidenzen festgestellt wurden, liegen im Bereich zwischen 0,1 und 2 mg AA pro kg Körpergewicht und Tag.

Dabei scheinen Mäuse in Bezug auf die Tumorinduktion sensitiver zu reagieren als Ratten. Dies dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, dass im Stoffwechsel von Mäusen etwa 3-fach höhere Mengen an Glycidamid (GA) gebildet werden als bei Ratten. GA hat sich als das ultimale Krebs erzeugende Agens des Acrylamids erwiesen [26].

### 5.1.2 Neurotoxizität

Acrylamid ist eine hochwirksame neurotoxische Verbindung, die im Bereich höherer Dosierungen (20–50 mg/kg Körpergewicht und Tag) vor allem das zentrale Nervensystem beeinträchtigt und zu funktionellen Störungen führt. Dosen in diesem Bereich (20–50 mg/kg Körpergewicht) verursachen Ataxien bei Ratten, Hunden und Primaten [4, 27, 28, 29]. Kleinere Dosen verursachen keine klinischen Effekte.

Im Bereich niedrigerer Dosierungen (bis 20 mg/kg Körpergewicht) ist vor allem das periphere Nervensystem betroffen. Dabei werden morphologische Veränderungen beobachtet. So führt

AA bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen zu Veränderungen des Mikrotubulinnetzwerkes [30]. Bei Dosierungen von 5 bzw. 20 mg/kg Körpergewicht kann AA zu einem Anstieg peripherer Nervendegenerationen führen, die sich aber als voll reversibel erwiesen haben [31]. Bei 18-monatiger Dosierung von 2 mg AA pro kg Körpergewicht wurden bei Ratten Degenerationen des N. tibialis gefunden [32]. In einer Langzeitstudie (18 Monate) wurden bei einer Dosierung von 2 mg AA pro kg Körpergewicht vermehrt mikroskopische Degenerationen des N. ischiadicus beobachtet [33]. Offen ist bisher die Frage, ob diese neurotoxischen Wirkungen vom AA selbst oder seinem Metaboliten, dem Glycidamid, hervorgerufen werden.

Der NOAEL für die systemische Neurotoxizität wird mit 500 µg/kg Körpergewicht und Tag angegeben [34].

## 5.2 Chronisch toxische Wirkungen beim Menschen

### 5.2.1 Kanzerogenität

Um die Frage zu klären, ob Acrylamid auch bei Menschen Krebs erzeugend wirkt, wurden mehrere epidemiologische Studien an Kohorten durchgeführt, die an ihren Arbeitsplätzen gegenüber Acrylamid exponiert waren. Die AA-Konzentrationen in der Luft des Arbeitsplatzes lagen zwischen 0,1 und 1 mg Acrylamid pro m<sup>3</sup>. Zusammenhänge zwischen einer AA-Exposition und dem Auftreten von Krebserkrankungen konnten dabei nicht nachgewiesen werden [35, 36, 37]. Allerdings bewertet man diese Studien als nicht geeignet, um die Frage nach einer möglichen Krebs erzeugenden Wirkung von AA auf den Menschen zu beantworten. Unter anderem sind die untersuchten Kohorten zu klein. Auch bestehen erhebliche Defizite bei der Erhebung der Exposition [6].

Ein weiteres Problem bei der Klärung der Frage, ob AA auch für den Menschen Krebs erzeugend wirkt, stellt die Ermittlung der Exposition dar. Häufig werden dafür Fragebogen eingesetzt. Diese haben sich im umweltmedizinischen Bereich zur Erfassung der Nahrungsaufnahme und des Tabakkonsums als wenig geeignet erwiesen. Eine valide Erfassung wechselnder Gewohnheiten, wie z. B. der Ernährungs-

gewohnheiten, die stark abhängig ist von Erinnerungsvermögen, Alter, Geschlecht und Jahreszeit, ist schwer zu erreichen [23]. Auch ist bei den vorliegenden umweltmedizinischen Studien aufgrund der geringen Zahl der untersuchten Personen und weiterer Schwächen die statistische Aussagekraft zu gering [38, 39, 40], um die innere Belastung richtig zu erfassen und mit einem möglichen Krebsrisiko in Verbindung zu bringen.

### 5.2.2 Neurotoxizität

Das zentrale und das periphere Nervensystem sind die Zielorgane einer chronischen Aufnahme von Acrylamid [41]. Unter akuter AA-Einwirkung wurden Ataxie, Tremor, Reflexstörungen, verwaschene Sprache und Verwirrheitszustände beobachtet [42]. Störungen des peripheren Nervensystems machen sich durch Taubheitsgefühle an Händen und Füßen, Verlust der Fußreflexe, Muskelatrophie und Ataxie bemerkbar [2]. In einer Vielzahl von Fällen haben sich diese neurotoxischen Wirkungen des AA als reversibel erwiesen [43, 44, 45]. Bei schwedischen Tunnelarbeitern, die einem acrylamidhaltigen Gemisch ausgesetzt waren, zeigten sich reversible periphere Nervenstörungen. Dabei korrelierte der AA-Hb-Adduktspiegel mit der neurologischen Symptomatik [46]. 41 chinesische Arbeiter, die einem Gemisch aus Acrylamid und Acrylnitril ausgesetzt waren, wiesen signifikant häufiger periphere neurotoxische Symptome auf als eine Kontrollgruppe. Auch hier korrelierten die neurotoxischen Wirkungen mit der inneren AA-Belastung, die über die AA-Merkaptursäureausscheidung im Urin und den AA-Hb-Adduktgehalt des Blutes erfasst wurde [47].

In der Literatur werden verschiedene Mechanismen der neurotoxischen Wirkung von AA diskutiert. Neuerdings hat sich diese Diskussion auf 2 konkurrierende Hypothesen konzentriert: (a) Inhibition des Kinesin-basierten schnellen axonalen Transportes [48] und (b) direkte Hemmung der Neurotransmission [49]. In jedem Falle aber scheint die Bindung der elektrophilen Noxen AA bzw. GA an nukleophile Stellen von Makromolekülen, insbesondere SH-Gruppen, die biochemische Ursache der neurotoxischen Wir-

kungen des AA zu sein. Eine zusammenfassende Darstellung der diskutierten Mechanismen findet sich bei Friedman [50].

### 5.2.3 Beziehung zwischen innerer Belastung und neurotoxischen Wirkungen

In der Literatur liegen einige arbeitsmedizinische Arbeiten vor, bei denen die Beziehung zwischen der inneren Acrylamidbelastung und neurotoxischen Wirkungen untersucht worden ist.

In der Volksrepublik China wurden 1993 41 Arbeiter bezüglich ihrer inneren AA-Belastung untersucht, die mit der katalytischen Herstellung von AA aus Acrylnitril (ACN) beschäftigt waren. Bestimmt wurden die Hb-Addukte von Acrylamid und Acrylnitril. Die AAVal-Werte lagen zwischen 8,6 und 972,4 µg/l. Erstmals wurde auch versucht, GA-Val im Blut zu bestimmen. Nach diesen Untersuchungen liegen die GA-Val-Werte gleich hoch oder etwas höher als die AA-Val-Werte (54,9–1098 µg/l). Aus diesen Ergebnissen berechnen die Autoren, dass die am höchsten exponierten Arbeiter AA in der Größenordnung von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag aufnehmen und vergleichen dies mit der an Ratten verabreichten Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht und Tag, die bereits zu einem Anstieg der Tumorraten führt [51]. Bei denselben Arbeitern wurde 1994 untersucht, ob zwischen den Hb-Adduktgehalten, der Mercaptursäureausscheidung im Urin und neurologischen Effekten Zusammenhänge bestehen. Die beobachteten und gemessenen neurologischen Abweichungen wurden zu einem „neurotoxischen Index“ zusammengefasst, der gut mit der Mercaptursäureausscheidung und der Konzentration der Hb-Addukte im Blut korreliert. Über 70% der Arbeiter wiesen Symptome einer peripheren Neuropathie auf.

Im Zusammenhang mit einem Unfall im Jahr 1997, bei dem es zu einer Acrylamidbelastung von Arbeitern kam, die einen Tunnel in Schweden bauten, hat eine schwedische Arbeitsgruppe 210 Betroffene hinsichtlich ihrer inneren Acrylamidbelastung und verschiedener neurophysiologischer Wirkungen untersucht. 47 Arbeiter wiesen AA-Hb-Adduktgehalte im Blut auf, die im Bereich der Hintergrundbe-

lastung der Allgemeinbevölkerung liegen (0,6–2,0 µg/l). Die restlichen 163 Arbeiter wiesen AA-Hb-Adduktgehalte zwischen 2,0 und 506,2 µg/l auf. Es wurde ein enger Zusammenhang zwischen der AAVal-Konzentration und den Symptomen des peripheren Nervensystems, wie Kribbeln und Taubheitsgefühl an Händen und Füßen, festgestellt. Die Autoren leiten für diese Effekte einen NOAEL von 14,6 µg AAVal/l Blut ab [46]. Für die neurophysiologischen Untersuchungen wurden standardisierte Methoden angewandt, die die Prüfung motorischer und sensorischer Nerven der rechten Extremitäten umfassten.

## 6 Aufnahme, Verteilung, Kinetik, Metabolismus

### 6.1 Aufnahme und Verteilung

AA kann inhalativ, dermal und oral aufgenommen werden. Es wird praktisch vollkommen resorbiert, und es verteilt sich aufgrund seiner Wasserlöslichkeit rasch im gesamten Körper [52]. Nach der Verabreichung von acrylamidhaltigen Kartoffelchips an 6 Probanden (Durchschnittsalter 26,6 Jahre) wurden nach 72 Stunden 60,3% des oral aufgenommenen AA in Form von Acrylamid und seiner Mercaptursäuren, des N-acetyl-S-(2-carbamoylethyl)cystein (AAMA) und des N-acetyl-S-(2-hydroxy-2-carbamoyl)cystein (GAMA), im Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeiten betragen 2,4 h (AA), 17,4 h (AAMA) und 25,1 h (GAMA) [53]. Beachtung verdient in diesem Zusammenhang, dass das GA, das sich im Tierversuch als die ultimale genotoxische Substanz erwiesen hat, in Form von GAMA langsamer als das AAMA eliminiert wird. Nach der oralen Verabreichung von 0,99 mg d<sub>3</sub>-AA an einen Freiwilligen wurden innerhalb von 46 Stunden 57% der aufgenommenen AA-Dosis in Form der beiden Mercaptursäuren im Urin ausgeschieden [54]. Auch nach 46 Stunden waren beide deuterierten Mercaptursäuren noch im Urin nachweisbar. Während das Ausscheidungsmaximum der AAMA bereits nach 11,5 Stunden erreicht wurde, lag es im Falle der GAMA bei 22,5 h. Es ist davon auszugehen, dass diejenige Acrylamidmenge, die nicht in Form von AA, AAMA oder GAMA im Urin ausgeschie-

den wird, an nukleophile Strukturen des Körpers gebunden wird.

Das wasserlösliche Acrylamid gelangt in die Frauenmilch. In einer bayerischen Untersuchung im Jahr 2005 wurden in 172 Frauenmilchproben Acrylamidgehalte in einem Bereich von 0,1–1,3 µg/kg (Median: 0,11 µg/kg; 95. Perzentil: 0,33 µg/kg) gefunden [55]. Die in der gleichen Studie untersuchte Säuglingsanfangsnahrung ergab vergleichbare Ergebnisse, die durchschnittlich etwas über der mittleren Belastung der Frauenmilch lagen.

Sörgel et al. [56] haben in der Frauenmilch zweier Mütter, die je 100 g Kartoffelchips zu sich nahmen, AA-Konzentrationen von 3,2 und 18,8 µg/l gemessen. Unter der Annahme einer Aufnahme von 500 ml Frauenmilch errechneten diese Autoren, dass die Kinder daher AA-Mengen von 2 bzw. 10 µg AA aufnehmen. Verglichen mit den neueren Studien zur AA-Belastung der Allgemeinbevölkerung [20, 22], erscheinen diese Werte als zu hoch. Da AA leicht mit nukleophilen Substanzen reagiert, tritt freies AA nur in verhältnismäßig geringen Konzentrationen in Körperflüssigkeiten auf. Deshalb ist die AA-Bestimmung in Körperflüssigkeiten auch weniger geeignet, um die innere Belastung zu schätzen. AA überwindet die Plazentaschranke. An 11 Mutter-Kind-Paaren wurde gezeigt, dass der AA-Hb-Adduktspiegel im mütterlichen Blut mit dem des Nabelschnurblutes korreliert. Obwohl sich die Adduktkonzentrationen in beiden Matrices wie 2:1 verhalten, kann davon ausgegangen werden, dass die AA-Dosis (µg/kg/Körpergewicht) in Mutter und Kind ungefähr gleich ist. Dafür spricht unter anderem die geringere Lebensdauer des kindlichen Erythrozyten, die zu einem vergleichsweise geringen AAVal-Gehalt des Blutes führt [57].

### 6.2 Metabolismus

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass ein Teil des aufgenommenen AA durch das Cytochrom-P450-Enzym 2E1 zum Glycidamid (GA) oxidiert wird [58]. Sowohl das AA als auch das GA binden an nukleophile Stellen körpereigener Makromoleküle. Dies sind insbesondere Sulfhydryl- oder Aminogruppen. Das GA ist elektrophiler und reaktionsfähiger als das AA und wird

für die mutagenen und kanzerogenen Wirkungen des AA verantwortlich gemacht [59].

Im Rahmen des Phase-II-Metabolismus wird AA wie GA an Glutathion gebunden und schließlich in Form der Mercaptursäuren AAMA und GAMA im Urin ausgeschieden. Wegen der größeren genotoxischen und kanzerogenen Wirkungen des GA gegenüber dem AA kommt dem Verhältnis der beiden Mercaptursäuren AAMA und GAMA große Bedeutung zu. Bei Ratten liegt dieses Verhältnis bei 5:1, bei Mäusen bei 2:1 [60]. Dieses Ergebnis geht konform mit der Beobachtung, dass Mäuse empfindlicher auf die kanzerogenen Wirkungen des AA reagieren als Ratten [61, 62].

Während eine Reihe tierexperimenteller Untersuchungen zum Metabolismus des AA vorliegen, wurde der menschliche Stoffwechsel dieser Substanz erst in den letzten Jahren untersucht. Bei der bereits erwähnten Studie, bei der deuteriertes AA oral verabreicht wurde, wurden innerhalb von 48 Stunden nach Applikation 52% der Dosis in Form von AAMA und 5% als GAMA ausgeschieden. Das heißt, das Verhältnis zwischen dem weniger und dem stärker genotoxischen Stoffwechselweg liegt beim Menschen etwa bei 10:1 [54]. Ein ähnliches Verhältnis zwischen AAMA und GAMA beobachteten Fuhr und Mitarbeiter nach Verabreichung acrylamidhaltiger Kartoffelchips [53]. Dabei wurden innerhalb von 42 Stunden nach Verabreichung durchschnittlich 50% der AA-Dosis als AAMA und 5,9% als GAMA im Urin ausgeschieden. Diese Arbeitsgruppe hat daneben noch unverändertes AA im Urin gefunden, das aber nur 4,4% der Dosis ausmachte. Etwas anders als nach einmaliger AA-Applikation stellt sich das Verhältnis zwischen den beiden Mercaptursäuren bei der Untersuchung der Allgemeinbevölkerung dar. Das Verhältnis zwischen dem reduktiven und dem oxidativen Stoffwechselweg liegt hier bei der Bevölkerung im Durchschnitt bei 6:1 und kommt dem bei Ratten beobachteten näher als nach einmaliger Applikation. Dies wird darauf zurückgeführt, dass in einer größeren Gruppe von Personen der metabolische Gleichgewichtszustand besser repräsentiert wird als nach einmaliger Applikation einer höheren Dosis [54].

Kürzlich haben Fenell und Friedman einen weiteren Metaboliten des AA im menschlichen Urin identifiziert, das 1,2-Dihydroxypropionamid, das durch Hydrolyse des GA entsteht [63]. Eine vereinfachte Darstellung des Metabolismus des Acrylamids beim Menschen zeigt

■ **Abb. 1.**

**Hb-Addukte.** Elektrophile, mutagene chemische Substanzen sind in der Lage, mit dem Hämoglobin zu reagieren und kovalente Bindungen einzugehen. Eine der Bindungsstellen des Hämoglobins ist die freie Aminogruppe des Valins, die sich am Ende des Hämoglobinmoleküls befindet (N-terminales Valin). Das Reaktionsprodukt des AA mit dem endständigen Valin des Hämoglobins (AAVal) wurde 1997 erstmals bei Personen der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen [64]. Der Mittelwert betrug 31 pmol/g Globin. Bei Tabakrauchern wurden im Mittel 3-fach höhere Adduktspiegel gemessen (arithm. Mittel = 116 pmol/g Globin). Erst durch den Einsatz noch selektiverer Analyseverfahren gelang es nachzuweisen, dass auch die Hämoglobinaddukte des Glycidamids im Blut der Allgemeinbevölkerung auftreten. Diese Erkenntnis ist sehr bedeutsam, weil das Glycidamid, nicht das unveränderte Acrylamid, die eigentlich Krebs erzeugende Noxe darstellt. Bei Nichtrauchern lag das Verhältnis von N-(R,S)-2-hydroxy-2-carbamoylethylvalin (GAVal) zu N-2-Carbamoylethylvalin (AAVal) im Durchschnitt bei 0,96 (Höchstwert: 1,7) [65, 66]. Das Verhältnis der Hb-Addukte GAVal zu AAVal ist damit rund 5-fach höher als das der entsprechenden Mercaptursäuren von GA und AA. Dies deutet auf eine höhere Reaktionsfähigkeit und Wirksamkeit des GA beim Menschen hin, als es durch die Ausscheidung der beiden Mercaptursäuren zum Ausdruck kommt. Die GAVal-/AAVal-Relation bei Mensch und Ratte ist vergleichbar [54].

Bei Rauchern, die deutlich mehr AA aufnehmen als Nichtraucher, lag das Verhältnis GAVal zu AAVal bei 0,7. Dies könnte bedeuten, dass mit sinkender AA-Belastung des Menschen die Bedeutung des oxidativen Metabolismus zunimmt.

Sowohl Acrylamid als auch Glycidamid bilden in vivo Hämoglobin-Ad-

dukte, während DNA-Addukte in vivo ausschließlich von Glycidamid gebildet werden [3, 67]. Die gute Korrelation zwischen der Acrylamidexposition und den Hämoglobinadduktspiegeln bei Ratten und Mäusen beweist, dass Hämoglobinaddukte als Biomarker einer Beanspruchung durch AA geeignet sind [67].

**DNA-Addukte.** Beim Menschen konnten bisher keine Addukte des AA bzw. GA an DNA detektiert werden. Im Tierversuch ist dies bereits gelungen.

Nach Verabreichung von AA an Ratten und Mäuse konnte N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanin in verschiedenen Organen der beiden Spezies in sehr ähnlichen Konzentrationen gefunden werden. Dies deutet daraufhin, dass das Glycidamid (GA) gleichförmig im Körper verteilt wird und dass allein das GA eine mutagene und Krebs erzeugende Potenz aufweist [68]. Addukte des AA an die DNA wurden bisher nicht gefunden. 2003 gelang es, ein weiteres DNA-Addukt des GA zu identifizieren. Das N-3-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)adenin liegt nach AA-Dosierung allerdings hundertfach niedriger als das oben beschriebene Guaninderivat [69]. Bei Mäusen konnte ein Anstieg der DNA-Addukt-Konzentrationen in der Leber bereits 8 Stunden nach Gabe von 0,1 mg/kg Körpergewicht nachgewiesen werden [70]. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang der Hinweis, dass diese Dosis nur 100-fach höher ist als diejenige, die wir üblicherweise mit der Nahrung aufnehmen. Dass wir heute noch nicht in der Lage sind, GA-DNA-Addukte beim Menschen nachzuweisen, hängt mit den für diese Aufgabe immer noch nicht ausreichend empfindlichen analytischen Methoden zusammen.

**GST-Polymorphismen.** Interindividuelle Unterschiede in der Konjugation von Acrylamid an L-Glutathion durch die Glutathion-S-Transferasen M1 und T1 und eine damit verbundene Modulation eines genetischen Risikos gemessen als Chromosomenaberrationen konnten bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden [71]. Ex-vivo-Inkubationen von Acrylamid mit Blutproben unterschiedlicher GSTM1- und GSTT1-Aktivitäten zeigen keinen modulierenden Einfluss auf die

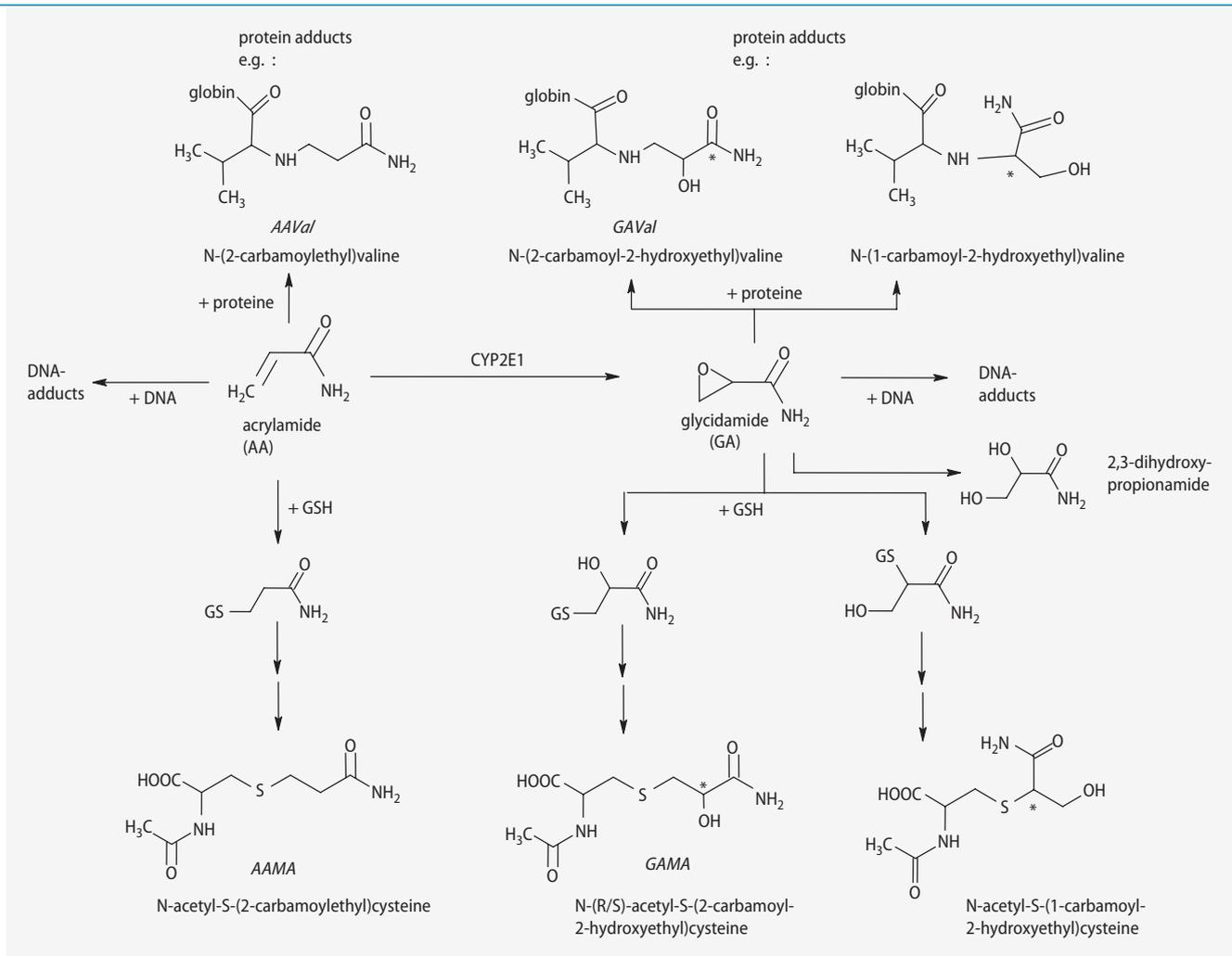


Abb. 1 ▲ Vereinfachter Metabolismus des Acrylamids beim Menschen

gemessenen Hämoglobin-Adduktspiegel [72].

## 7 Human-Biomonitoring

Grundsätzlich stehen für ein biologisches Monitoring acrylamidbelasteter Personen die Hb-Addukte und die Mercaptursäuren des reduktiven und des oxidativen Stoffwechsels zur Verfügung. Diese sind einerseits

N-2-Carbamoylethylvalin (AAVal) und N-Acetyl-S-(2-carbamoyl)cystein (AAMA),

die sich durch direkte Anlagerung des N-terminalen Valins des Hämoglobins bzw. des Glutations an Acrylamid bilden („Michael-Addition“). Andererseits reagiert auch Glycidamid mit Hämoglobin und Glutathion (oxidativer Stoffwechsel) unter Bildung von

N-(R, S)-2-Hydroxy-2-carbamoylethylvalin (GAVal) und N-(R, S)-Acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-L-cystein (GAMA).

Da das Glycidamid die ultimale kanzerogene Noxe des AA darstellt, wären GAVal und GAMA die am besten geeigneten Parameter für die Abschätzung der Belastung/Beanspruchung durch AA. Sie stehen dem kanzerogenen Schadprinzip des AA am nächsten.

Leider sind diese beiden Parameter bisher nur in wenigen Studien zur Untersuchung von Gruppen der Allgemeinbevölkerung herangezogen worden. Belastbare Daten über die Untersuchung beruflich AA-Exponierter liegen bisher nicht vor.

Dagegen wurden umfangreiche Untersuchungen durchgeführt, bei denen das Hb-Addukt des AA im Blut beruflich AA-Exponierter wie auch von Personen

der Allgemeinbevölkerung untersucht worden ist (siehe 5.2.2, 5.2.3, 8). Da zwischen AAVal und GAVal eine enge Beziehung besteht, kann AAVal als geeigneter Parameter für eine Belastung/Beanspruchung herangezogen werden. Im Mittel verhalten sich die Konzentrationen der Hb-Addukte von AA und GA beim Menschen etwa wie 1:1.

Was die Ausscheidung der Mercaptursäure des unveränderten AA anbetrifft, so reichen auch hier die Daten nicht aus, um sie zur Beurteilung einer inneren AA-Belastung beruflich Exponierter oder von Personen der Allgemeinbevölkerung heranzuziehen.

### 7.1 Analytik

Zur Bestimmung des AAVal werden zunächst die Erythrozyten aus dem Vollblut abgetrennt. Nach der Hämolyse der

Erythrozyten spaltet man das Globin aus dem Hämoglobin ab. In einem modifizierten Edmanabbau wird das endständige Valin des Hämoglobins abgespalten und gleichzeitig derivatisiert. An dieses Valin ist das Acrylamid gebunden. Mittels Kapillargaschromatographie wird der Analyt von Begleitstoffen abgetrennt und massenspektrometrisch bestimmt. Zur Kalibrierung dient ein Dipeptid, das N-2-Carbamoylethylvalin-leucin-anilid [66]. Verfahren wie dieses, die der Bestimmung von Hb-Addukten Krebs erzeugender Substanzen dienen, sind relativ aufwendig, werden aber heute in entsprechend eingerichteten Laboratorien routinemäßig und mit zuverlässigen Ergebnissen durchgeführt.

## 7.2 Datenlage zur inneren Exposition der Allgemeinbevölkerung

Im Folgenden werden die AAVal-Werte in µg/l angegeben. Auf diese Weise können sie besser mit Angaben in der Literatur verglichen werden. Zur Umrechnung von pmol AAVal/g Globin auf µg AAVal/l wird ein Faktor von 1:36,90 angewandt, d. h. 1 µg AAVal/l entspricht 36,90 pmol AAVal/g Globin.

Es liegt eine Reihe von Untersuchungen vor, bei denen die AA-Hb-Addukte in Blutproben der Bevölkerung gemessen wurden (■ **Tabelle 3**). 1997 beschrieb Bergmark erstmals, dass praktisch in allen Blutproben der Allgemeinbevölkerung AAVal nachzuweisen ist [64]. Bei 8 Nichtrauchern beobachtete die Autorin AAVal-Konzentrationen zwischen 0,7 und 1,3 µg/l (arithmetisches Mittel 0,8 µg/l). Raucher (n=10) dagegen wiesen im Mittel mit 3,1 µg/l rund 4-mal so hohe AAVal-Konzentrationen auf. Bei 10 Nichtrauchern fanden Hagmar und Mitarbeiter 2001 AAVal-Werte zwischen 0,57 und 2,0 µg/l [46]. Bei der Untersuchung von 62 Personen, die keiner beruflichen Belastung durch AA ausgesetzt waren, wurden bei Nichtrauchern AAVal-Konzentrationen zwischen <0,3 und 1,4 µg/l gemessen (95%: 1,2). Auch bei diesem Kollektiv wiesen Raucher bis zu 6-fache AAVal-Konzentrationen im Blut auf. Die Werte lagen zwischen 0,4 und 7,9 µg/l (95. Perzentil: 4,3 µg/l) [19]. In

einer größeren Studie der deutschen Allgemeinbevölkerung (n=395) [22] wiesen die Nichtraucher (n=296) mittlere AAVal-Spiegel von 0,4±0,2 µg/l auf (Bereich <0,3–1,2 µg/l), auch hier lag der entsprechende Mittelwert der Raucher (n=99) mit 1,5±1,4 µg/l (Bereich: <0,3–12 µg/l) zirka 4-mal so hoch. Bei der Untersuchung einer bayerischen Bevölkerungsgruppe von insgesamt 1008 Personen fand man bei Nichtrauchern (n=857) einen Medianwert von 0,7 µg AAVal/l Blut. Die Raucher (n=148) wiesen einen Medianwert von 1,8 µg/l auf. Die Maximalwerte für Nichtraucher und Raucher waren 2,8 und 9,0 µg/l, die 95. Perzentile lagen bei 1,3 und 5,4 µg/l [20].

In dieser Studie wiesen Kinder ≤15 Jahren signifikant höhere AAVal-Spiegel auf als die höheren nicht rauchenden Altersgruppen. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die pro kg Körpergewicht größere Nahrungsmittelaufnahme zurückzuführen. Auch unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten könnten eine Rolle spielen.

Bei der Untersuchung von 70 Nichtrauchern fanden schwedische Wissenschaftler AAVal-Konzentrationen zwischen 0,5 und 2,7 µg/l [73].

In einer amerikanischen Studie [74], bei der die Auswertung nicht zwischen Rauchern und Nichtrauchern trennte, wurden AAVal-Werte zwischen 0,7 und 12,3 µg/l gefunden.

## 8 Hintergrundbelastung der Bevölkerung

Für die Ableitung von Referenzwerten [75] für AAVal im Blut der deutschen Bevölkerung liegen derzeit keine Daten aus bevölkerungsrepräsentativen Studien vor. Von der Kommission werden aber sowohl die Daten von Bader et al. [22] als auch die Arbeiten von Kütting et al. [20] als prinzipiell geeignet betrachtet, die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung zu beschreiben. Bader et al. [22] ermittelten bei 296 Nichtrauchern Werte zwischen <0,3 und 1,2 µg/l. Der Mittelwert lag bei 0,42 µg/l und das 95. Perzentil bei 0,8 µg AAVal/l Blut. Die Untersuchungen von Kütting et al. [20] ergaben bei 857 Nichtrauchern Konzentrationen zwischen 0,08 und 2,8 µg/l Blut, der Median wird mit

0,72 µg/l und das 95. Perzentil mit 1,3 µg AAVal/l Blut angegeben.

In dieser Arbeit [20] zeigte sich, dass Kinder (≤15 Jahre; n=88) höhere AAVal-Gehalte im Blut aufweisen als Erwachsene (≥18 Jahre; n=730). Für diese beiden Gruppen werden Medianwerte und 95. Perzentile ermittelt. Bei Kindern lagen diese Werte bei 0,91 bzw. 1,75 µg/l, für Erwachsene bei 0,69 und 1,18 µg/l.

Aus diesen in Deutschland erhobenen Daten werden folgende Werte für Nichtraucher zur Beschreibung der Hintergrundbelastung angegeben:

- 1,8 µg AAVal/l Blut für nichtrauchende Kinder,
- 1,2 µg AAVal/l Blut für nichtrauchende Erwachsene.

Raucher weisen im Durchschnitt 4- bis 5-fach höhere AAVal-Werte im Blut auf.

## 9 Zur Frage von HBM-Werten

Die Kommission sieht sich derzeit nicht in der Lage, toxikologisch begründete HBM-Werte für Acrylamid (AA) abzuleiten. Der wesentliche Grund liegt darin, dass AA eine Substanz ist, von der angenommen werden muss, dass sie beim Menschen Krebs erzeugend wirkt.

## 10 Maßnahmen zur Reduzierung einer korporalen Belastung mit Acrylamid

Das Tabakrauchen stellt die wichtigste Quelle der AA-Aufnahme dar. Von Nichtrauchern wird AA praktisch ausschließlich über die Nahrung aufgenommen. Insbesondere sind es die folgenden Nahrungsmittel, die besonders acrylamidhaltig sind: Chips, Kracker und Salzstangen, Knäckebrot, Pommes frites, Erdnussflips, Kekse und Waffeln, Bratkartoffeln, Cornflakes und Müsli, Müsliriegel, Toastbrot, Erdnüsse und Kaffee [76]. In der Reihenfolge dieser Aufzählung sinkt die AA-Konzentration in diesen Nahrungsmitteln, d. h. Chips weisen die höchsten und Kaffee die niedrigsten AA-Gehalte auf. Durch eine Verminderung des Verzehrs solcher besonders AA-haltiger Nahrungsmittel ist also jeder selbst in der Lage, sein Gesundheitsrisiko durch Acrylamid zu verringern. Das BfR stellt im World Wide

Web (www) ein Programm zur Verfügung [77], mit dem jeder seine persönliche AA-Aufnahme berechnen und mit der mittleren AA-Aufnahme der Bevölkerung vergleichen kann (<http://www.bfr.bund.de/cd/8616acrylamidrechner.xlf>). Das BfR weist die mittlere AA-Aufnahme der Bevölkerung mit 0,81 µg/kg Körpergewicht und Tag aus. Dies entspricht einem Acrylamid-Hämoglobin-Adduktgehalt im Blut von 0,54 µg AAVal/l Blut. Dieser Mittelwert ist selbstverständlich deutlich niedriger als die Hintergrundbelastung für AAVal-Gehalte im Blut der Allgemeinbevölkerung, da Letztere die 95. Perzentile und nicht den Durchschnittswert der Bevölkerung wiedergibt. Im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollte deshalb angestrebt werden, den Mittelwert von 0,54 µg AAVal/l Blut zu unterschreiten, zumal dies durch eine gezielte Auswahl der Nahrungsmittel jederzeit möglich ist. Dies gilt umso mehr, als es sich bei Chips, Pommes frites, Erdnussflips etc. um Nahrungsmittel handelt, auf die man unschwer verzichten kann. Bei selbst zubereiteten Speisen, wie z. B. Toastbrot oder Bratkartoffeln, gilt die Devise „vergolden statt verkohlen“, um so den Acrylamidgehalt in diesen Nahrungsmitteln zu senken.

Vor diesem Hintergrund sollte bei AA-Addukt-Gehalten im Blut, die über der Hintergrundbelastung liegen, unverzüglich damit begonnen werden, die Aufnahme besonders AA-haltiger Nahrungsmittel zu reduzieren. Rauchen wird grundsätzlich empfohlen, neben der Reduzierung der nahrungsbedingten AA-Aufnahme auf das Tabakrauchen überhaupt zu verzichten.

## Literatur

- Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der GdCh, 1993. BUA – Stoffbericht 103: Acrylamid. S. Hirzel, Stuttgart
- US EPA (US Environment Protection Agency) (1993) Acrylamide (CASRN 79-06-1), <http://www.epa.gov/iris/subst/0286.htm>
- IARC (1994) Acrylamide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 60:389–434
- IPCS INCHEM (International Programme on Chemical Safety) (1999) Pesticide Information Monograph on Acrylamide. <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim652.htm>
- NTP (National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services) (2005) 11th Report on Carcinogens. <http://ntp.niehs.nih.gov/>
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2006) Acrylamid. In: Henschler D, Greim H (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Wiley-VCH, Weinheim
- European Union Risk Assessment Report (2002) Acrylamide. Office for Official Publications of the European Communities. <http://europa.eu.int>
- EU Richtlinie 88/379/EEC (1988) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31988L0379:EN:HTML>
- Tareke E, Rydberg P, Karlsson P et al. (2002) Acrylamide – a cooking carcinogen? *Chem Res Toxicol* 13:517–790
- Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT (2002) Food chemistry: acrylamide is formed in the maillard reaction. *Nature* 419:448–449
- Stadler RH, Blank I, Varga N, et al. (2002) Food chemistry: acrylamide from Maillard reaction products. *Nature* 419(6906):449–450
- Zyzak DH, Sanders RA, Stojanovic M, et al. (2003) Acrylamide formation mechanism in heated foods. *J Agric Food Chem* 51:4782–4787
- Bundesinstitut für Risikobewertung (2002) Acrylamidgehalte in Lebensmitteln, sortiert nach Warengruppen. Präsentation des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit vom 4.12.2002. <http://www.bfr.bund.de/cd/1857>
- Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2006) Untersuchungsergebnisse: Acrylamid in Lebensmitteln. <http://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/acrylamid/acrylamidwerte.htm>
- Madle S, Broschinski L, Mosbach-Schulz O, et al. (2003) Zur aktuellen Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmitteln. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 46:405–415
- Mosbach-Schulz O, Seiffert J, Sommerfeld C (2003) Abschätzung der Acrylamid-Aufnahme durch hochbelastete Nahrungsmittel in Deutschland. <http://www.bfr.bund.de>
- World Health Organization (2002) Health implications of acrylamide in food. Report of a Joint FAO/WHO consultation, WHO headquarters, Geneva, Switzerland 25–27. June 2002.: [http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/acrylamide\\_full.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/acrylamide_full.pdf)
- Calleman CJ (1996) The metabolism and pharmacokinetics of acrylamide: implications for mechanisms of toxicity and human risk estimation. *Drug Metab Rev* 28(4):527–590
- Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H (2002) Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile and acrylamide – biomarkers in occupational and environmental medicine. *Toxicol Letters* 134:65–70
- Kütting B, Schettgen T, Angerer J, Drexler H (2006) Abschlussbericht des Forschungsvorhabens „Belastung und Beanspruchung der Bevölkerung durch Acrylamid – Quellen und Gesundheitsrisiko“.
- JECFA (2005) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Sixty-fourth meeting; Rome, 8–17 February [http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary\\_report\\_64\\_final.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf)
- Bader M, Hecker H, Wrbitzky R (2005) Querschnittsstudie zur ernährungs- und tabakrauchbedingten Belastung mit Acrylamid. *Dtsch Arztebl* 102(39):A2640–A2643
- Kütting B, Schettgen T, Beckmann MW, et al. (2005) Influence of diet on exposure to acrylamide – reflections on the validity of a questionnaire. *Ann Nutr Metabol* 49(3):173–177
- Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA, et al. (2000) „IARC Group 2A Carcinogens“ reported in cigarette mainstream smoke, *Food Chem Toxicol* 38: 371–383
- European Chemicals Bureau (2002) European Union Risk Assessment Report. <http://eccb.jrc.it>
- Rice JM (2005) The carcinogenicity of acrylamide. *Mutat Res* 580(1–2):3–20
- McCollister DD, Oyen F, Rowe VK (1964) Toxicology of acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 6(2): 172–181
- Thomann P, Koella WP, Krinke G, et al. (1974) The assessment of peripheral neurotoxicity in dogs: comparative studies with acrylamide and cloquinal. *Agents Actions* 4(1):47–53
- Hopkins A (1970) The effect of acrylamide on the peripheral nervous system of the baboon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33(6):805–816
- Sickles DW, Welter DA, Friedman MA (1995) Acrylamide arrests mitosis and prevents chromosome migration in the absence of changes in spindle microtubules. *J Toxicol Environ Health* 44(1):73–86
- Burek JD, Albee RR, Beyer JE, et al. (1980) Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery. *J Environmental Pathol Toxicol* 4(5–6): 157–182
- Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner RA, et al. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 85(2): 154–168
- Friedman MA, Dulak LH, Stedham MA (1995) A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam Appl Toxicol* 27:95–105
- Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, et al. (2000) Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. *Reproductive Toxicol* 14:385–401
- Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE (1986) Acrylamide cohort mortality study. *Br J Ind Med* 43(11):785–788
- Collins JJ, Swaen GM, Marsh GM, et al. (1989) Mortality patterns among workers exposed to acrylamide. *J Occup Med* 31:614–617
- 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
- Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, et al. (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(1):84–89
- Mucci LA, Lindblad P, Steineck G, Adami HO (2004) Dietary acrylamide and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 109:774–776
- Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, et al. (2003) Fried potatoes and human cancer. *Int J Cancer* 105(4): 558–560
- World Health Organization (1985) Acrylamide. Environmental Health Criteria 49. Eigenverlag, Genf
- Hashimoto K (1980) The toxicity of acrylamide (author's transl). *Sangyo Igaku* 22(4):233–248
- Auld RB, Bedwell SF (1967) Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide. *Can Med Assoc J* 96:652–654
- Davenport JG, Farrell DF, Sumi M (1976) Giant axonal neuropathy caused by industrial chemicals: neurofilamentous axonal masses in man. *Neurology* 26(10):919–923
- Igisu H, Goto I, Kawamura Y, et al. (1975) Acrylamide encephaloneuropathy due to well water pollution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38(6):581–584

46. Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, et al. (2001) Health effects of occupational exposure to acrylamide using haemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health* 27: 219–226
47. Calleman CJ, Wu Y, He F, et al. (1994) Relationship between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 126(2):361–371
48. Sickles DW, Stone JD, Friedman MA (2002) Fast axonal transport: a site of acrylamide neurotoxicity? *Neuro Toxicol* 23:223–251
49. LoPachin RM (2002) The role of fast axonal transport in acrylamide pathophysiology: Mechanism or epiphenomenon? *Neuro Toxicol* 23:253–257
50. Friedman MA (2003) Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *J Agric Food Chem* 51:4504–4526
51. Bergmark E, Calleman CJ, He F, Costa LG (1993) Determination of haemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 120:45–54
52. Miller MJ, Carter DE, Sipes LG (1982) Pharmacokinetics of acrylamide in fisher 334 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 63:36–64
53. Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, et al. (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
54. Boettcher MI, Schettgen T, Kütting B, et al. (2005) Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. *Mutation Res* 580:167–176
55. Holtmannspötter H (2006) Acrylamidgehalte in der Frauenmilch und ihre gesundheitliche Bedeutung. Beitrag zur wissenschaftlichen Tagung Muttermilchuntersuchungen im Rahmen des Human-Biomonitorings: Erkenntnisse und künftige Entwicklungen. Würzburg, 27./28. Juni
56. Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, et al. (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
57. Schettgen T, Kütting B, Hornig M, et al. (2004a) Trans-placental exposure of neonates to acrylamide – a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 77:213–216
58. Sumner SC, Fennell TR, Moore TA, et al. (1999) Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem Res Toxicol* 12:1110–1116
59. Besaratinia A, Pfeifer GP (2004) Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. *J Natl Cancer Inst* 96: 1023–1029
60. Sumner SC, MacNeela JP, Fennell TR (1992) Characterization and quantitation of urinary metabolites of [1,2,3-<sup>13</sup>C]acrylamide in rats and mice using <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 5:81–89
61. Paulsson B, Granath F, Grawe J, et al. (2001) The multiplicative model for cancer risk assessment: Applicability to acrylamide. *Carcinogenesis* 22: 817–819
62. Paulsson B, Grawe J, Törnqvist M (2002) Hemoglobin adducts and micronucleus frequencies in mouse and rat after acrylamide or N-methylolacrylamide treatment. *Mutat Res* 516(1-2):101-111
63. Fennell TR, Friedman MA (2005) Comparison of acrylamide metabolism in humans and rodents. *Adv Exp Med Biol* 561:109–116
64. Bergmark E (1997) Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers and nonsmokers. *Chem Res Toxicol* 10: 78–84
65. Paulsson B, Athanassiadis I, Rydberg P, Törnqvist M (2003) Hemoglobin adducts from glycidamide: acetonization of hydrophilic groups for reproducible gas chromatography/tandem mass spectrometric analysis. *Rapid Commun Mass Spectrom* 17: 1859–1865
66. Schettgen T, Rossbach B, Kütting B, et al. (2004b) 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
67. JIFSAN (2004) Acrylamid in food workshop: update – scientific issues, uncertainties and research strategies; toxicology and metabolic consequences working group; April 13–15
68. Segerbeck D, Calleman CJ, Schroeder JL, et al. (1995) Formation of N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of the mouse and the rat following intraperitoneal administration of [<sup>14</sup>C] acrylamide. *Carcinogenesis* 16:1161–1165
69. Da Costa GG, Churchwell MI, Hamilton LP, et al. (2003) DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice. *Chem Res Toxicol* 16:1328–1337
70. Doerge DR, Young JF, MacDaniel LP, et al. (2005) DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutat Res* 580:131–141
71. Kjuus H, Hansteen IL, Ryberg D, et al. (2005) Chromosome aberrations in tunnel workers exposed to acrylamide and N-methylolacrylamide. *Scand J Work Environ Health* 31(4):300–306
72. Paulsson B, Warholm M, Rannug A, Törnqvist M (2005) In vitro studies of the influence of certain enzymes on the detoxification of acrylamide and glycidamide in blood. *Adv Exp Biol* 561:127–133
73. Hagmar L, Wirfält W, Paulsson B, Törnqvist M (2005) Differences in hemoglobin adduct levels of acrylamide in the general population with respect to dietary intake, smoking habits and gender. *Mutation Res* 580:157–165
74. Vesper HW, Ospina M, Meyers T, et al. (2006) Automated method for measuring globin adducts of acrylamide and glycidamide at optimized Edman reaction conditions. *Rapid Commun Mass Spectrom* 20:959–964
75. HBM-Kommission (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundhbl* 39:221–224
76. Bundesinstitut für Risikobewertung (2006) Acrylamidgehalte ausgewählter Lebensmittel. Information Nr. 048/2006 vom 31. Oktober, [http://www.bfr.bund.de/cm/208/acrylamidgehalte\\_ausgewaehelter\\_lebensmittel.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/208/acrylamidgehalte_ausgewaehelter_lebensmittel.pdf)
77. Bundesinstitut für Risikobewertung. BfR-Programm zur Bestimmung der Acrylamid-aufnahme. <http://www.bfr.bund.de/cd/8616acrylamidrechner.xlf>
78. Perez HL, Cheong HK, Yang JS, Osterman-Golkar S (1999) Simultaneous analysis of haemoglobin adducts or acrylamide and glycidamide by gas chromatography – mass spectrometry. *Anal Biochem* 274:59–68
79. Schettgen T, Weiss T, Drexler H, Angerer J (2003) A first approach to estimate the internal exposure to acrylamide in smoking and non-smoking adults from Germany. *Int J Hyg Environ Health* 206:9–14
80. Urban M, Kavvadias D, Riedel K, Scherer G (2006) Urinary mercapturic acids and a hemoglobin adduct for the dosimetry of acrylamide exposure in smokers and nonsmokers. *Inhal Toxicol* 18: 831–839