

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Acrylsäure (Status: „interim“, Stand: 08/2005)

Acrylsäure ist eine klare, farblose und ätzende Flüssigkeit von stechendem Geruch. Der Hauptanwendungsbereich von Acrylsäure, der etwa zwei Drittel der Gesamtverwendung ausmacht, ist die Herstellung von Acrylsäureestern und -harzen, die vor allem in Lacken, Farben, Kunststoffen und Klebstoffen verwendet werden. Acrylsäure wird auch bei Chemikalien zur Ölbehandlung, der Detergenzienproduktion und chemischen Wasseraufbereitung verwendet.

Abgesehen von Studien zum Geruchsschwellenwert (Hellman and Small, 1974) und einer persönlichen Mitteilung zu Reizwirkungen beim Menschen (Renshaw, 1988), liegen keine Untersuchungen zu den Wirkungen beim Menschen vor. Reizwirkungen, die insbesondere die Nasenschleimhaut und die Augen betrafen, wurden bei Kaninchen, Ratten und Mäusen nach wiederholter Exposition gegenüber Acrylsäuredampf für 6 Stunden beschrieben. Hierbei waren histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut (ausgewertet am Ende der Exposition) durchgängig ein sensitiverer toxikologischer Endpunkt als das Auftreten klinischer Anzeichen für eine Reizwirkung (beobachtet während des ersten Tages oder der ersten Woche der Exposition): die niedrigste Konzentrationen, die klinische Anzeichen für Reizeffekte verursachten (Konzentrationen ohne Effekt in Klammern), lagen bei 129 (77) ppm bei Kaninchen (Blepharospasmus, perinasale und periorale Nässe), 218 (114) ppm bei Ratten (Lidschluss, Augenausfluss) und 223 (72) ppm bei Mäusen (Kratzen der Nase). Die wiederholte Exposition über 1-2 Wochen führte bei der niedrigsten getesteten Konzentration, die für Kaninchen bei 34 ppm, für Ratten bei 74 ppm und für Mäuse bei 25 ppm lag, zu histopathologischen Veränderungen der Nasenschleimhaut. Bei Mäusen wurden Effekte nach einer 2-wöchigen Exposition gegenüber 5 ppm für 22 Stunden/Tag, nicht jedoch bei 6 Stunden/Tag, beobachtet. Ähnliche histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut wurden in Ratten nach einmaliger 3- oder 6-stündiger Exposition gegenüber 75 ppm (Frederick et al., 1998) und in Affen nach einmaliger 3- oder 6-stündiger Exposition gegenüber 75 ppm (Rohm and Haas Co., 1955; Harkema, 2001; Harkema et al., 1997) festgestellt. Eine Reihe von Studien beschrieb letale Effekte in Ratten. Bei einer Untersuchung, in der Ratten gegenüber Acrylsäureaerosol exponiert wurden (Hagan und Emmons, 1988), wurden LC50-Werte von 1890 mg/m³ (5670 ppm), 1268 mg/m³ (3804 ppm) und 851 mg/m³ (2553 ppm) für 30 Minuten, 1 Stunde bzw. 2 Stunden, berichtet. Studien zur akuten Toxizität von Acrylsäuredampf benutzten eine sehr geringe Anzahl von Tieren oder wurden nicht detailliert referiert und ergaben etwas unterschiedliche Resultate. Zusammenfassend weisen die vorliegenden Untersuchungen nicht auf große Unterschiede in der Toxizität von Acrylsäuredampf und -aerosol hin. In mehreren Inhalationsstudien wurden keine Entwicklungsschädigenden Effekte von Acrylsäure festgestellt. Acrylsäure verursachte keine Genmutationen in bakteriellen oder Säugerzellen. Die Substanz verursachte klastogene Wirkungen in vitro im Maus-Lymphoma-Assay und im test auf Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen. In vivo wurden keine mutagene Wirkungen im Knochenmark von Mäusen (Mikronukleus-Test) sowie im Dominant-Letal-Test an Mäusen beobachtet. Kanzerogene Wirkungen wurden nach Applikation von Acrylsäure mit dem Trinkwasser nicht gefunden, während nach subkutaner und dermaler Applikation Tumore aufraten (vermutlich auf wiederholte lokale Reizwirkung zurückzuführen).

Die AEGL-1-Werte basieren auf Reizwirkungen beim Menschen. Die von Renshaw (1988; persönliche Mitteilung) berichteten Daten zu Reizwirkungen beim Menschen wurden als Basisstudie verwendet, weil Humandaten für die Ableitung von AEGL-Werten als am relevantesten angesehen wurden. Renshaw (1988) berichtete, dass Augenreizungen nach einer Exposition gegenüber 4,5-23 ppm über 30 Minuten beobachtet wurden. Für die Ableitung der AEGL-1-Werte wurde der untere Wert von 4,5 ppm verwendet. Da die Studie von Renshaw (1988) offensichtliche Mängel aufweist, beispielsweise die geringe Anzahl exponierter Personen sowie eine fehlende Charakterisierung der genauen Expositionsduer und Expositionskonzentration, wurde die Untersuchung von Lomax et al. (1994) als unterstützender Hinweis herangezogen. Diese

berichtete eine Exposition von 5 ppm über 6 Stunden als NOEL für histopathologische Veränderungen in Mäusen. Für die Intraspeziesvariabilität wurde ein Faktor 3 verwendet. Der Intraspeziesfaktor wird zur Berücksichtigung sowohl toxikokinetischer als auch toxikodynamischer Unterschiede zwischen Individuen verwendet. Für lokale Effekte sind die toxikokinetischen Unterschiede zwischen Individuen in der Regel sehr viel geringer als bei systemischen Effekten. Daher wurde ein reduzierter Faktor von 3 zur Berücksichtigung toxikodynamischer Unterschiede zwischen Individuen beibehalten. Da sehr leichte Reizwirkungen vor allem von der tatsächlichen Expositionskonzentration und nicht so sehr von der Expositionszeit abhängen, wurde es als angemessen erachtet, die gleiche Expositionskonzentration für alle Expositionsdauern zwischen 10 Minuten und 8 Stunden zu verwenden (d.h. keine Wirkungsverstärkung mit der Zeit).

Ein "level of distinct odor awareness" (LOA) von 0,20 ppm wurde für Acrylsäure auf Basis des Schwellenwertes zur geruchlichen Wahrnehmung aus der Studie von Hellman und Small (1974) abgeleitet. Der LOA stellt die Konzentration dar, oberhalb derer für mehr als die Hälfte der expierten Population die Wahrnehmung einer mindestens deutlichen Geruchsintensität und für etwa 10% der Population die Wahrnehmung einer starken Geruchsintensität vorhergesagt wird. Der LOA soll den mit Chemikalienstörfällen befassten Personen helfen, das öffentliche Bewusstsein einer Exposition aufgrund einer geruchlichen Wahrnehmung zu bewerten.

In Studien an Affen, Kaninchen, Ratten und Mäusen erwiesen sich histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut durchgängig als sensitiverer toxikologischer Endpunkt als das Auftreten klinischer Anzeichen für eine Reizwirkung. Daher wurde es als angemessen erachtet, die Untersuchungen an Affen mit einmaliger inhalativer Exposition (Rohm and Haas Co., 1995; Harkema, 2001; Harkema et al., 1997) als Basisstudien für die Ableitung der AEGL-2-Werte heranzuziehen. Die Exposition gegenüber 75 ppm über 6 Stunden führte zu schweren histopathologischen Veränderungen des Nasenepithels (Degeneration von Zellen des olfaktorischen Epithels und Nekrose der Stützzellen), während die Exposition über 3 Stunden zu weniger schweren Veränderungen führte und einen geringeren Anteil des olfaktorischen Epithels betraf. Offensichtliche klinische Symptome wurde nicht berichtet. Das NAC/AEGL-Komitee hat die histologischen Schäden bewertet und erachtete die Effekte nach Exposition über 6 Stunden für schwer und vermutlich irreversibel, während die Veränderungen nach 3-stündiger Exposition als reversibel angesehen wurden. Daher wurden die AEGL-2-Werte auf Basis der 3-stündigen Exposition gegenüber 75 ppm abgeleitet. In unterstützenden Tierstudien erwies sich diese Expositionshöhe als NOEL für Blepharospasmus und unfreiwilligen Lidschluss. Es wurde ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 verwendet. Für die Intraspeziesvariabilität wurde ein Faktor 1 veranschlagt. Für die toxikokinetische Komponente wurde ein Faktor von 1 verwendet, da eine Inhalationsstudie an Affen verwendet wurde und da Acrylsäure ein lokal wirkender Reizstoff ist, der keiner metabolischen Aktivierung bedarf. Die toxikodynamische Komponente des Unsicherheitsfaktors wurde auf 1 reduziert, da die einmalige inhalative Exposition von Affen zu ähnlichen olfaktorischen Schädigungen führte wie in Ratten (Rohm and Haas Co., 1995; Harkema, 2001; Harkema et al., 1997). Ein Faktor von 3 kam für die Intraspeziesvariabilität zur Anwendung, weil Gewebeschäden der Nasenschleimhaut durch lokale Zytotoxizität nicht beträchtlich zwischen Individuen variieren sollten. Die anderen Expositionsdauer-spezifischen Werte wurden mittels Zeitscaling nach der Dosis-Wirkungs-Regressionsgleichung $C^n \times t = k$ abgeleitet. Hierbei wurde aufgrund des Fehlens geeigneter experimenteller Daten für die Ableitung des Konzentrationsexponenten ein Standardwert von $n=3$ für kürzere Expositionzeiten und von $n=1$ für längere Expositionzeiten verwendet. Die Zeitextrapolation wurde bis zu einer Dauer von 10 Minuten fortgeführt, da der resultierende 10-Minuten AEGL-2-Wert immer noch unter dem Schwellenwert für Blepharospasmus beim Kaninchen lag.

Für die Ableitung von AEGL-3-Werten wurden die Tierstudien mit Dampf-Exposition als relevanter angesehen als solche mit Aerosol-Exposition, da für den Störfall eine Dampf-Exposition für wahrscheinlicher erachtet wurde als eine Aerosol-Exposition. Die Ableitung basiert auf einer Studie von BASF (1980), die keine Todesfälle bei Ratten berichtete, die 4 Stunden klang

gegenüber 1705 ppm exponiert waren. Dieses Ergebnis wird durch die Studie von Hagan und Emmons (1988) unterstützt, die keine Letalität bei Ratten nach Exposition gegenüber 2142 ppm für 1 Stunde fanden. Während diese Untersuchungen keinen LOEL für letale Effekte nach Exposition gegenüber Acrylsäuredampf berichteten, wiesen die Ergebnisse der Studie von Carpenter et al. (1974) darauf hin, dass eine Exposition gegenüber etwa 4000 ppm für 4 Stunden deutlich oberhalb des LOEL lag. Es wurde ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 veranschlagt. Ein Faktor 3 für die Interspeziesvariabilität sowie ein weiterer Faktor 3 für die Intraspeziesvariabilität wurden aufgrund der folgenden Argumentation verwendet: Acrylsäure verursacht letale Wirkungen durch eine lokale Zerstörung des Lungengewebes mit begrenztem Einfluss der systemischen Verteilung, Metabolismus und Elimination. Daher sind die toxikokinetischen Unterschiede zwischen den Spezies und innerhalb einer Spezies nicht stark ausgeprägt. Gleichermaßen wird auch für die toxikodynamischen Unterschiede angenommen, weil Acrylsäure Zellnekrose durch eine Erniedrigung des pH-Werts und Zerstörung von Mitochondrien verursacht. Ein Einfluss von spezies-spezifischen Unterschieden auf diese Wirkungen ist unwahrscheinlich. Insgesamt unterstützen diese Argumente die Verwendung reduzierter Unsicherheitsfaktoren von jeweils 3 für die Interspezies- und die Intraspeziesextrapolation. Die anderen Expositionsduar-spezifischen Werte wurden mittels Zeitscaling nach der Dosis-Wirkungs-Regressionsgleichung $C^n \times t = k$ abgeleitet. Hierbei wurde aufgrund des Fehlens geeigneter experimenteller Daten für die Ableitung des Konzentrationsexponenten ein Standardwert von $n=3$ für kürzere Expositionszeiten und von $n=1$ für längere Expositionszeiten verwendet. Für den 10-Minuten AEGL-3-Wert wurde der 30-Minuten-Wert verwendet, da die Ableitung der AEGL-Werte auf einer langen experimentellen Expositionsduar basiert und keine unterstützenden Kurzzeitstudien vorliegen, die eine Charakterisierung der Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung erlauben.

Die abgeleiteten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR ACRYLSÄURE						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	1,5 ppm (4,5 mg/m³)	1,5 ppm (4,5 mg/m³)	1,5 ppm (4,5 mg/m³)	1,5 ppm (4,5 mg/m³)	1,5 ppm (4,5 mg/m³)	Augenreizzungen beim Menschen (Renshaw, 1988) und histopathologische Effekte auf die Nasenschleimhaut bei Mäusen (Lomax et al., 1994)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	66 ppm (200 mg/m³)	45 ppm (140 mg/m³)	36 ppm (110 mg/m³)	19 ppm (56 mg/m³)	9,4 ppm (28 mg/m³)	Histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut bei Affen (Rohm and Haas Co., 1995; Harkema, 2001; Harkema et al., 1997)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	340 ppm (1000 mg/m³)	340 ppm (1000 mg/m³)	270 ppm (810 mg/m³)	170 ppm (510 mg/m³)	85 ppm (260 mg/m³)	LC ₀₁ für Letalität bei Ratten (Hagan and Emmons, 1988)

Literatur

Frederick C.B., M.L. Bush, L.G. Lomax, K.A. Black, L. Finch, J.S. Kimbell, K.T. Morgan, R.P. Subramaniam, J.B. Morris and J.S. Ultman, 1998. Application of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for interspecies dosimetry extrapolation of acidic vapors in the upper airways. *Toxicology and Applied Pharmacology* 152, 211-231.

Hellman, T.M. and F.H. Small, 1974. Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *Journal of the Air Pollution Control Association* 24, 979-982.

Hagan, J.V. and H.F. Emmons, 1988. Acrylic acid - acute inhalation toxicity study in rats. Unpublished report No. 87R-106, Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA, 1988.

Harkema, 2001. Single Dose Inhalation Toxicity Study of Ethyl Acrylate And Acrylic Acid in Nonhuman Primates: Histopathology Report. Letter of Dr. Jack R. Harkema, Michigan State University, East Lansing to BAMM, dated November 26, 2001.

Harkema, J.R., J.K. Lee, K.T. Morgan and C.B. Frederick, 1997. Olfactory Epithelial Injury in Monkeys After Acute Inhalation Exposure to Acrylic Monomers, *The Toxicologist*, 36, No. 1, Part 2, abstract No. 576.

Lomax, L.G., D.W. Brown and C.B. Frederick, 1994. Regional histopathology of the mouse nasal cavity following two weeks of exposure to acrylic acid for either 6 or 22 h per day. Abstract presented at a Meeting on Nasal Toxicity and dosimetry of Inhaled Xenobiotics: Implications for human health, Durham, North Carolina, 20-22 September 1993, *Inhalation Toxicology*, 6 (Suppl.), 445-449.

Renshaw, F.M., 1988. F.M. Renshaw, Rohm & Haas Company, *personal communication* cited in *Emergency Response Planning Guidelines*, Acrylic acid. AIHA, American Industrial Hygiene Association, Akron, OH, USA, 1991 and provided by fax by Dr. J.E. McLaughlin, Rohm & Haas Co. on 18 July 2000.

Rohm and Haas Co., 1995. Single Dose Inhalation Toxicity Study of Ethyl Acrylate (EA) And Acrylic Acid (AA). Unpublished study report, dated September 12, 1995.