

MvP Hefte

MAX-VON-
PETTENKOFER-
INSTITUT DES
BUNDES-
GESUNDHEITS-
AMTES

Monomere in Kunststoffen mit Lebensmittelkontakt

Datenübersicht zur gesundheitlichen
Beurteilung wichtiger Monomere

Herausgegeben von Chr. Böhme und W. Grunow

2 / 1993

ACRYLAMID

1. CHARAKTERISIERUNG

CAS-Nummer: 79-06-1

Synonyma: Propenamid

Stoffeigenschaften: Farblose bis weiße Kristalle.
F. 84-85 °C, Kp. 125 °C bei 25 mm Hg.
Dampfdruck bei 25 °C 0,007 mm Hg.
Sehr gut löslich in Wasser,
löslich in Alkohol,
unlöslich in Heptan.

Strukturformel: $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH}_2$

2. VERWENDUNG

Kunststoffe

Acrylamid wird als Comonomer in Acryl- und Methacrylsäureester-Polymerisaten eingesetzt. Diese Polymeren werden auch in Form von Dispersionen zur Herstellung von Überzügen benutzt. Es dient ferner als Monomer und Comonomer zur Herstellung von Retentionsmitteln für Papier.

Einsatzbereiche mit Lebensmittelkontakt

Die Acryl- und Methacrylsäureesterpolymerisate können mit allen Arten von Lebensmitteln in Berührung kommen, die polymeren Retentionsmittel in Papier und Pappe allenfalls mit feuchten und fettenden Lebensmitteln.

3. EXPOSITIONSDATEN

Restgehalt im Kunststoff und Migration

Über die Restgehalte an Acrylamid in Acryl- und Methacrylsäure-ester-Polymerisaten liegen keine Angaben vor. Für Dispersionen betragen nach Auskunft einer Arbeitsgruppe des APME (Association of Plastics Manufacturers in Europe) die Restgehalte im Film weniger als 50 mg/kg.

In der "Empfehlung XXXVI. Papiere, Kartons und Pappen" des Bundesgesundheitsamtes ist der Restgehalt in den Retentionsmitteln zur Papierherstellung auf 0,1 % begrenzt und die Einsatzmenge der Retentionsmittel im Papier auf 0,1 %. Damit ergibt sich ein Acrylamid-Höchstgehalt im fertigen Papier von 1 mg/kg.

Migrationsergebnisse mit Acrylamid-haltigen Polymeren liegen nicht vor. Die derzeit erreichbare Nachweisgrenze von 1 mg/kg in Lebensmittel-Simulantien ist im vorliegenden Falle auch keinesfalls ausreichend. Es bleibt somit nur die Möglichkeit, auf der Basis einer 100 %igen Migration aus den Restgehalten den Übergang auf Lebensmittel abzuschätzen. Die so erhaltenen maximalen Acrylamidmengen in Lebensmitteln betragen 0,05 mg/kg im Falle von Dispersionen bzw. 0,01 mg/kg für Papier (Annahmen: Schichtdicke des Dispersionsfilms 10 μm , Papiergewicht 100 g/m², 1 kg Lebensmittel im Kontakt mit 10 dm² Verpackungsmaterial).

Exposition

Unter der ungünstigsten Annahme, daß eine 100 %ige Migration des vorhandenen Restmonomeren stattfindet und daß täglich 1 kg Lebensmittel verzehrt wird, das mit Materialien auf Basis von Acrylamid in Kontakt war, ergäbe sich eine tägliche Aufnahme von 0,05 bzw. 0,01 mg Acrylamid. Das entspräche bei einem Erwachsenen mit 60 kg Körpergewicht einer Dosis von 0,0008 bzw. 0,00017 mg/kg Körpergewicht. In Wirklichkeit ist jedoch mit einer wesentlich geringeren Aufnahmemenge zu rechnen, weil z.B. in Deutschland im Durchschnitt nur etwa 25 g feuchte bzw. fettende Lebensmittel/Person/Tag verzehrt werden, die mit Papier im Kontakt waren und weil der Acrylamid-Übergang sicher weniger als 100 % betragen wird.

4. TOXIKOLOGISCHE DATEN

Akute und subchronische Toxizität

Acrylamid ist bei einmaliger oraler Aufnahme nur mäßig toxisch. Die orale LD₅₀ liegt bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen im Bereich von 150-180 mg/kg Körpergewicht (McCollister et al., 1964). Bei den letalen Dosen wurden Organschäden an Leber, Lunge und Nieren beobachtet.

Bei wiederholter Aufnahme entsprechender Dosen treten bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen neurotoxische Wirkungen auf (distale Axonopathie der peripheren und zentralen Nerven). Von Katzen wurden orale Dosen unterhalb von 1 mg/kg/Tag über 1 Jahr ohne neurotoxische Wirkung toleriert (McCollister et al., 1964). Vergleichbare Studien an Affen zeigten Dosen ohne Wirkung im Bereich von 1-3 mg/kg/Tag (McCollister et al., 1964) bzw. erst bei 0,5 mg/kg/Tag (Spencer, 1979). In einer 90-Tage-Studie mit Acrylamid im Trinkwasser zeigten sich bei Ratten schon ab 1 mg/kg/Tag elektronenmikroskopisch erkennbare Veränderungen des Nervengewebes, die allerdings reversibel waren (Burek et al., 1980).

Chronische Toxizität und Cancerogenität

In einem 2-Jahresversuch mit Ratten, in dem Acrylamid in Dosen von 0,01, 0,1, 0,5 und 2 mg/kg Körpergewicht/Tag im Trinkwasser verabreicht wurde, war in der höchsten Dosis die Häufigkeit von Tumoren verschiedener Organe signifikant erhöht: gutartige und bösartige Mammatumoren, Tumoren bzw. Proliferationen der Glia in Gehirn und Rückenmark, follikuläre Adenome und Carcinome der Schilddrüse, Papillome im Rachenraum, Adenome der Klitoris und Adenocarcinome des Uterus bei weiblichen Tieren sowie follikuläre Adenome der Schilddrüse, Mesotheliome des Skrotums und Phäochromocytome in der Nebenniere bei männlichen Tieren (Johnson et al., 1986).

In einer weiteren Cancerogenitätsstudie an Ratten wurde Acrylamid im Trinkwasser in Dosierungen von 0,1, 0,5 und 2 mg/kg Körpergewicht/Tag an Männchen und von 1 und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag an Weibchen verabreicht. Bei Dosierungen von 1 mg/kg und mehr waren die Inzidenzen von Mesotheliomen des Skrotums, von Follikelzell-Neoplasmen der Schilddrüse, von Mammatumoren und von Astrocytomen (nicht aber die Gesamtzahl der Gliatumoren) gegenüber den Kontrollgruppen signifikant erhöht (American Cyanamid, 1989).

Nach intragastrischer und intraperitonealer Gabe an A/J Mäuse erhöhten sich Häufigkeit und Multiplizität von Lungenadenomen (Bull et al., 1984a). In Initiations-Promotions-Experimenten mit TPA (12-O-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetat) als Tumorpromotor zeigte Acrylamid bei Sencar-Mäusen nach oraler, cutaner und intraperitonealer sowie bei Swiss-ICR-Mäusen nach oraler Verabreichung initiierende Wirkung an der Haut. Bei den Swiss-Mäusen wurde außerdem eine erhöhte Inzidenz von Lungenadenomen und -carcinomen - auch ohne TPA-Applikation - beobachtet (Bull et al., 1984a; Bull et al., 1984b).

Genotoxizität

Im Ames-Test mit *Salmonella typhimurium* TA 1535, 1537, 1538, 98 und 100 mit und ohne metabolische Aktivierung zeigte Acrylamid keine mutagene Wirkung (Lijinski und Andrews, 1980; Bull et al., 1983; Mast et al., 1983; Bull et al., 1984a; Hashimoto und Tanii, 1985; Knaap et al., 1988). Auch bei *Salmonella typhimurium* TA 102 war Acrylamid nicht genotoxisch (Jung et al., 1992). Deutlich positiv im Ames-Test war hingegen Glycidamid, das Epoxid des Acrylamids (Hashimoto und Tanii, 1985), dessen intermediäre Bildung wahrscheinlich gemacht wurde (Calleman et al., 1990).

Acrylamid war negativ im CHO/HPRT-Test (Mast et al., 1983), während positive Effekte im Test mit Maus-Lymphom-Zellen beobachtet wurden (Moore et al., 1987; Knaap et al., 1988). Im recessiven Letal-Test und im Test auf somatische Mutation und Recombination bei *Drosophila melanogaster* gab es widersprüchliche Ergebnisse (zitiert von Dearfield et al., 1988; Knaap et al., 1988; Tripathy et al., 1991).

Chromosomale Effekte von Acrylamid wurden zuerst von Shiraishi (1978) beschrieben (Anstieg in Chromatidaustausch und Chromosomenbrüchen der Spermatogonien und Steigerung der Polyploidie- und Aneuploidie-Rate in Knochenmarkszellen und Spermatogonien).

Acrylamid induziert Chromosomen-Aberrationen in vitro (in V 79-Zellen des Chinesischen Hamsters) und in vivo (in Knochenmarkszellen und in Keimzellen). Die cytogenetische Untersuchung der Keimzellen männlicher Mäuse zu verschiedenen Zeitpunkten nach der i.p.-Applikation zeigte, daß Spermatozyten sehr empfindlich auf Acrylamid reagieren, Spermatozyten auch beeinflußt werden und Spermatogonien unempfindlich gegenüber der klastogenen Wirkung von Acrylamid sind (Adler et al., 1988; Knaap et al., 1988; Adler, 1990).

Die SCE-Frequenz (sister chromatid exchange) in Knochenmarkszellen und in Spermatogonien von Mäusen wird durch Acrylamid nicht erhöht (Shiraishi, 1978), eine leichte Erhöhung ist aber in V 79-Zellen des Chinesischen Hamsters zu beobachten (Knaap et al., 1988).

Bei Dearfield et al. (1988) sind die Ergebnisse von 2 negativen Mikronucleus-Tests mit Acrylamid beschrieben, während andere Autoren eine klastogene Wirkung von Acrylamid im Mikronucleus-Test an Knochenmarks-Erythrocyten und auch an Spermatiden beschreiben (Mast et al., 1983; Adler et al., 1988; Cihak und Vontorkova, 1988; Knaap et al., 1988; Cihak und Vontorkova, 1990; Collins et al., 1992).

Acrylamid hat keinen oder nur einen sehr schwachen Einfluß auf die DNA-Reparatursyntheserate von primären Ratten-Hepatocytenkulturen (Miller und McQueen, 1986; Barfknecht et al., 1987; Barfknecht et al., 1988) oder von Hepatocyten Acrylamid-behandelter Ratten und einen ebenfalls schwachen Einfluß auf die DNA-Synthese bei menschlichen Mamma-Epithelzellen, während Glycidamid, ein wahrscheinlicher Metabolit des Acrylamids, in allen drei Fällen eine positive Wirkung zeigte (Eldridge et al., 1992). In Spermatocyten von F344-Ratten, die mit Acrylamid behandelt wurden, war die DNA-Synthese ebenfalls erhöht (Hurtt, 1987).

Bei der Untersuchung an Sperma verschiedener Stadien nach einmaliger i.p.-Verabreichung von Acrylamid an Mäuse wurde eine hohe Rate an DNA-Strangbrüchen in Spermatiden und Spermatozoen festgestellt (Sega und Generoso, 1990).

Mehrere Dominant-Letal-Tests an Mäusen und Ratten mit unterschiedlicher Art der Verabreichung (mit der Schlundsonde, im Trinkwasser, dermal, i.p.) und Dauer der Applikation waren positiv (Shelby et al., 1986; Smith et al., 1986; Shelby et al., 1987; Working et al., 1987; Sublet et al., 1989; Bishop et al., 1991; Gutierrez-Espeleta et al., 1992).

Acrylamid war auch positiv im Translokationstest bei Mäusen (Shelby et al., 1987; Adler, 1990).

In verschiedenen Organen der Maus (Lunge, Leber, Testes, Magen, Haut) wurde nach oraler, dermaler und i.p.-Applikation von Acrylamid in unterschiedlichem Ausmaß eine Bindung an DNA, RNA und Proteine (z.B. Protamin) beobachtet (Carlson und Weaver, 1985; Sega et al., 1989).

Acrylamid ist in der Lage, BALB/3T3- und NIH/3T3-Zellen zu transformieren, während an C3H/10T1/2-Zellen der Transformationstest widersprüchliche Ergebnisse erbrachte (Mast et al., 1983; Banerjee und Segal, 1986; Abernethy und Boreiko, 1987).

Die Untersuchungen zur Genotoxizität bis 1987 sind ausführlich von Dearfield et al. (1988) zusammengefaßt worden.

Reproduktionstoxizität

Der Übergang von ¹⁴C-Acrylamid auf den männlichen Reproduktionstrakt (Bindung an Spermatiden) bei Swiss-Webster-Mäusen (Marlowe et al., 1986) und auf die Testes bei Ratten (Miller et al., 1982) wurde nachgewiesen.

Ali et al., 1983, beobachteten nach Behandlung von männlichen F344-Ratten (20 Tage, 20 mg/kg/Tag, i.p.) mit Acrylamid u.a. eine Erniedrigung des Plasma-Levels von zirkulierendem Testosteron.

Behandlung mit Acrylamid (zweimal wöchentlich 35,5 mg/kg, oral) führte bei Mäusen zu testikulärer Toxizität (Hashimoto et al., 1981), parallel wurden neurotoxische Effekte beobachtet.

Nach vierwöchiger Exposition männlicher Mäuse gegenüber Acrylamid im Trinkwasser war in der höchsten Dosisgruppe (1,2 mM) die Fertilität beeinträchtigt sowie die Spermienzahl erniedrigt, jedoch wurden nur 3-4 Tiere pro Gruppe untersucht. Neurotoxische Befunde wurden nicht beobachtet, die relativen Leber- und Testesgewichte waren nicht erniedrigt. Aus dieser Untersuchung ergab sich ein NOEL von 0,3 mM entsprechend 4,2 mg/kg/Tag (Sakamoto und Hashimoto, 1986).

Effekte auf die männliche und weibliche Reproduktion wurden nach Gabe von Acrylamid im Trinkwasser (10 Wochen lang 0, 25, 50, 100 bzw. 200 ppm) bei Long-Evans-Ratten untersucht (Zenick et al., 1986). Ein NOEL für maternale und fetale Effekte wurde mit 25 ppm abgeleitet (Dearfield et al., 1988).

Bei Hühnerembryonen wurden auch bei embryoletaler Dosierung makroskopisch keine Mißbildungen beobachtet (Kankaanpää et al., 1979). Für den plazentaren Übergang von Acrylamid bzw. Metaboliten gibt es experimentelle Belege mit ¹⁴C-markierter Substanz bei Ratten, Kaninchen, Beagles und Miniaturschweinen (Edwards, 1975; Edwards, 1976; Ikeda et al., 1983; Ikeda et al., 1985).

Nach Exposition von Ratten mit Acrylamid (400 ppm im Futter während der Gestation) wurden zwar maternal-toxische Effekte (Ataxie, reduzierte Futteraufnahme), bei den Feten nur Gewichtsreduktionen, aber keine äußerlich sichtbaren Anomalien registriert. Es wurden nur 6 Tiere pro Dosisgruppe untersucht und es wurde nicht auf Skelettanomalien untersucht (Edwards, 1976).

Im Rahmen eines Spot-Mutagenitätstests bei Mäusen wurde von durch Acrylamid ausgelösten teratogenen Effekten berichtet (Neuhäuser-Klaus und Schmahl, 1989). Die Muttertiere wurden an den Gestationstagen 10, 11 und 12 mit je 75 mg/kg i.p. behandelt. Es wurden Embryoletalität, fetale Gewichtsreduktion, äußerlich sichtbare und histologische Anomalien registriert. Auf Skelettanomalien wurde nicht untersucht, es wurden keine Hinweise zur maternalen Toxizität gegeben.

Eine nach heutigen Maßstäben durchgeführte Teratogenitätsstudie wurde an CD-1 Mäusen (0, 3, 15 bzw. 45 mg/kg/Tag, oral, Tag 6-17 der Gestation) und an Sprague-Dawley-Ratten (0, 2,5, 7,5 bzw. 15 mg/kg/Tag, oral, Tag 6-20 der Gestation) durchgeführt. Maternale Toxizität (signifikant reduzierte Gewichtszunahme abzüglich Uterusgewicht) trat ab 7,5 mg/kg (Ratte) bzw. 15 mg/kg (Maus) auf. Es wurde keine Embryoletalität beobachtet, aber fetale Gewichtsreduktion bei Mäusen bei der Dosis 45 mg/kg/Tag. Mißbildungen traten nicht auf, jedoch wurde ein dosisabhängiger Anstieg von Variationen beobachtet. Daraus wurde für Mäuse ein NOEL für die maternale und fetale Toxizität von 15 mg/kg/Tag abgeleitet, für Ratten ein NOEL der maternalen Toxizität von 2,5 mg/kg/Tag, für die Embryo-/Fetotoxizität von 15 mg/kg (Field et al., 1990).

Kein Einfluß pränataler Exposition mit Acrylamid auf die postnatale Entwicklung von vier Ratten wurde nach i.v.-Gabe von 100 mg/kg Acrylamid beobachtet (Edwards, 1976). Nach oraler Behandlung von Ratten mit 20 mg/kg/Tag von Tag 6-17 der Gestation wurden keine maternal-toxischen Effekte (Gewichte), postnatal kein Einfluß auf die Wurfgröße und die Fetengewichte beobachtet, jedoch nach 2 Wochen eine Reduktion der Spiroperidol-Bindung in striatalen Membranen im Gehirn der Jungtiere ermittelt (Agrawal und Squibb, 1981). Nach Exposition von Long-Evans-Ratten mit 50 ppm Acrylamid während Gestation und Lactation konnte durch cross-fostering gezeigt werden, daß die nur pränatale Exposition keinen toxischen Effekt ausübte (George et al., 1986).

Eine zusammenfassende Darstellung u.a. der Reproduktionstoxizität von Acrylamid liegt seit 1988 vor (Dearfield et al., 1988).

Kinetik und Metabolismus

Bei der Ratte erfolgt schnelle Resorption und Verteilung von Acrylamid im Organismus. 6 % einer Dosis von 140 mg/kg Körpergewicht wurden mit einer Halbwertszeit von 4 Stunden als CO₂ abgeatmet (Hashimoto und Aldridge, 1970). Im Harn von Ratten wurden 62 % einer oralen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden ausgeschieden. 15 % einer Dosis erschienen in 6 Stunden in der Galle. Da nach 7 Tagen nur 6 % mit den Faeces eliminiert wurden, wird auf einen enterohepatischen Kreislauf geschlossen. Die Radioaktivität im Gewebe folgt einer biphasischen Kinetik mit Halbwertszeiten von 5 Stunden bzw. 8 Tagen (Miller et al., 1982). Im Dosisbereich von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht soll Acrylamid bei Ratten nach einer Kinetik 1. Ordnung metabolisiert und eliminiert werden. Die Halbwertszeit für den Blutspiegel beträgt 8 Stunden (Miller et al., 1982). In den Erythrocyten wird Acrylamid längere Zeit gebunden. In vitro erfolgt eine kovalente Bindung an Hämoglobin (Hashimoto und Aldridge, 1970). Acrylamid senkt den Glutathionspiegel in Haut und Leber von Mäusen (Mukhtar et al., 1981). Bei der Ratte kommt es zur Depletion des Glutathions in der Leber und zur Ausscheidung von Glutathionkonjugaten in der Galle (Edwards, 1975). Hauptmetabolit im Harn (48 % der ausgeschiedenen Dosis) ist N-Acetylcystein-S-β-propionamid (Miller et al., 1982).

Der Nachweis von S-(2-Carboxy-2-hydroxyethyl)-cystein in hydrolysiertem Hämoglobin von Acrylamid-behandelten Ratten wird als deutlicher Hinweis auf die metabolische Umwandlung von Acrylamid in sein Epoxid, das Glycidamid, gedeutet (Calleman et al., 1990).

Erfahrungen beim Menschen

Am Menschen sind etwa 60 Fälle von Acrylamid-Intoxikation beschrieben (nach Henschler, 1987). Nach Kontakt mit Acrylamid wurden Reizerscheinungen an Haut, Schleimhäuten und Augen beobachtet. Nach wiederholter Exposition traten auch neurotoxische Wirkungen auf, die jedoch meist reversibel waren. Daten über eine krebserzeugende Wirkung liegen nicht vor, auch keine entsprechenden Hinweise aus arbeitsmedizinischen Erfahrungen.

5. GESUNDHEITLICHE BEURTEILUNG

a) Wirkprofil

Acrylamid ist bei einmaliger Applikation nur mäßig toxisch; es wirkt haut- und schleimhautreizend. Die wiederholte Aufnahme von Acrylamid führt bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen zu

neurotoxischen Wirkungen. Außerdem bestehen Hinweise auf reproduktionstoxische Effekte.

In Langzeitversuchen erzeugt Acrylamid bei Ratten und Mäusen Tumoren unterschiedlicher Lokalisation. Acrylamid zeigt genotoxische Aktivität in verschiedenen Testsystemen, wobei die klastogene Wirkung im Vordergrund steht

Daten über eine krebserzeugende Wirkung von Acrylamid beim Menschen liegen nicht vor.

b) Einstufung durch wissenschaftliche Gremien

Die International Agency for Research on Cancer (IARC, 1987) hat Acrylamid aufgrund der vorliegenden Daten (inadequate evidence for carcinogenicity to humans, sufficient evidence for carcinogenicity to animals) in die Gruppe 2B (possibly carcinogenic to humans) eingestuft.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, 1992) hat Acrylamid in die Gruppe der krebserzeugenden Arbeitsstoffe aufgenommen, und zwar in die Gruppe A 2 (Stoffe, die sich bislang nur im Tierversuch als krebserzeugend erwiesen haben, und zwar unter Bedingungen, die der möglichen Exponierung des Menschen am Arbeitsplatz vergleichbar sind bzw. aus denen Vergleichbarkeit abgeleitet werden kann).

c) Bewertung der Verwendung in Kunststoffen im Kontakt mit Lebensmitteln

Bei der gesundheitlichen Beurteilung der Verwendung von Acrylamid in Kunststoffen im Kontakt mit Lebensmitteln ist neben den neurotoxischen Wirkungen vor allem sein cancerogenes Potential von Bedeutung. Da für einen solchen Stoff keine gesundheitlich unbedenkliche Aufnahmemenge begründet werden kann, gilt das Minimierungsprinzip und es ist zu fordern, daß kein meßbarer Übergang auf Lebensmittel stattfinden darf. Derzeit steht jedoch keine Analysenmethode zur Verfügung, mit der dies mit hinreichender Empfindlichkeit bestimmt werden könnte. Wie im Abschnitt 3 erläutert wurde, zeigen theoretische Überlegungen, daß die Aufnahme nicht mehr als 0,0008 mg/kg Körpergewicht/Tag betragen kann.

Eine solche hypothetische Exposition liegt um einen Faktor von 1.200 unter der über 2 Jahre täglich verabreichten Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht, die bei Ratten cancerogene Wirkungen erkennen läßt. Da die durchschnittliche Aufnahme über Lebensmittel unter Praxisbedingungen wesentlich tiefer anzusiedeln ist, hat die Kunststoff-Kommission der weiteren Verwendung von Acrylamid in Kunststoffen im Kontakt mit Lebensmitteln zugestimmt. Das entspricht auch der Auffassung des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der Europäischen Gemeinschaften, der Acrylamid in die Liste der Stoffe eingeordnet hat, für die kein ADI- oder TDI-Wert festgelegt werden konnte, die jedoch verwendet werden können, sofern der in die Lebensmittel übergehende Stoff durch eine Methode mit anerkannt großer Empfindlichkeit nicht nachweisbar ist (Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 1991).

6. GESETZLICHE REGELUNGEN UND EMPFEHLUNGEN

Nach Anhang VI der Gefahrstoffverordnung vom 26. August 1986 (BGBl. I S. 1470) ist Acrylamid als giftig eingestuft und mit den Gefahrenhinweisen

"Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut;
Gefahr kumulativer Wirkungen"

zu versehen.

In Anhang II ist Acrylamid unter den krebserzeugenden Gefahrstoffen aufgeführt.

In der Bedarfsgegenständeverordnung vom 10. April 1992 ist Acrylamid in Abschnitt B (Monomere, für die noch Begrenzungen festgelegt werden müssen) aufgeführt.

Acrylamid ist außerdem in der noch nicht von der Bedarfsgegenständeverordnung abgelösten

"Empfehlung XXXVI. Papiere, Kartons und Pappen für den
Lebensmittelkontakt"

als Ausgangsstoff zur Herstellung des Retentionsmittels Polyacrylamid genannt; der maximale Gehalt an monomerem Acrylamid darf 0,1 % und die Einsatzmenge ebenfalls 0,1 % betragen.

7. LITERATUR

- ABERNETHY, D.J. AND BOREIKO, C.J. (1987). Acrylonitrile and acrylamide fail to transform C3H/10T1/2 cells. *Environ.Mutagen.* **9** (Suppl.8), 2.
- ADLER, I.D., INGWERSEN, I., KLIESCH, U. AND EL TARRAS, A. (1988). Clastogenic effects of acrylamide in mouse bone marrow cells. *Mutat.Res.* **206**, 379-385.
- ADLER, I.D. (1990). Clastogenic effects of acrylamide in different germ-cell stages of male mice. *Banbury Report: Biology of mammalian germ cell mutagenesis* **34**, 115-131.
- AGRAWAL, A.K. AND SQUIBB, R.E. (1981). Effects of acrylamide given during gestation on dopamine receptor binding in rat pups. *Toxicol.Lett.* **7**, 233-238.
- ALI, S.F., HONG, J.-S., WILSON, W.E., UPHOUSE, L.L. AND BONDY, S.C. (1983). Effect of acrylamide on neurotransmitter metabolism and neuropeptide levels in several brain regions and upon circulating hormones. *Arch.Toxicol.* **52**, 35-42.
- AMERICAN CYANAMID (1989). A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Final Report*.
- BANERJEE, S. AND SEGAL, A. (1986). In vitro transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by acrylonitrile and acrylamide. *Cancer Lett.* **32**, 293-304.
- BARFKNECHT, T.R., MECCA, D.J. AND NAISMITH, R.W. (1987). Evaluation of acrylamide in rodent hepatocyte DNA/repair assays. *Environ.Mutagen.* **9** (Suppl.8), 23.
- BARFKNECHT, T.R., MECCA, D.J. AND NAISMITH, R.W. (1988). The genotoxic activity of acrylamide. *Environ.Mol.Mutagen.* **9**, 18.
- BISHOP, J.B., CHAPIN, R.E., FAIL, P., GEORGE, J.D., GRIZZLE, T., SADLER, B.M. AND HEINDEL, J.J. (1991). Acrylamide induced dominant lethality in mice following low dose chronic administration in drinking water. *Environ.Mol.Mutagen.* **19** (Suppl.0), 25.
- BULL, R.J., MEIER, J.R. AND ROBINSON, M. (1983). Evidence of genotoxic effects with acrylamide. *Pharmacologist* **25**, 255.

- BULL, R.J., ROBINSON, M., LAURIE, R.D., STONER, G.D., GREISIGER, E., MEIER, J.R. AND STOBBER, J. (1984). Carcinogenic effect of acrylamide in Sencar and A/J mice. *Cancer Res.* **44**, 107-111.
- BULL, R.J., ROBINSON, M., AND STOBBER, J.A. (1984). Carcinogenic activity of acrylamide in the skin and lung of Swiss-ICR mice. *Cancer Lett.* **24**, 209-212.
- BUREK, J.D., ALBEE, R.R., BEYER, J.E., BELL, T.J., CARREON, R.M., MORDEN, D.C., WADE, C.E., HERMANN, E.A. AND GORZINSKI, S.J. (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.
- CALLEMAN, C.J., BERGMARK, E. AND COSTA, L.G. (1990). Acrylamide is metabolized to glycidamide in the rat: Evidence from hemoglobin adduct formation. *Chem. Res. Toxicol.* **3**, 406-412.
- CARLSON, G.P. AND WEAVER, P.M. (1985). Distribution and binding of [¹⁴C]acrylamide to macromolecules in Sencar and Balb/C mice following oral and topical administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **79**, 307-313.
- CIHAK, R. AND VONTORKOVA, M. (1988). Cytogenetic effects of acrylamide in the bone marrow of mice. *Mutat. Res.* **209**, 91-94.
- CIHAK, R. AND VONTORKOVA, M. (1990). Activity of acrylamide in single-, double-, and triple-dose mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat. Res.* **234**, 125-127.
- COLLINS, B.W., HOWARD, D.R. AND ALLEN, J.W. (1992). Kinetochore-staining of spermatid micronuclei: Studies of mice treated with x-radiation or acrylamide. *Mutat. Res.* **281**, 287-294.
- DEARFIELD, K.L., ABERNATHY, C.O., OTTLEY, M.S., BRANTNER, J.H. AND HAYES, P.F. (1988). Acrylamide: Its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity, and carcinogenicity. *Mutat. Res.* **195**, 45-77.
- DFG (1992). MAK- und BAT-Werte-Liste 1992. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 28. *Deutsche Forschungsgemeinschaft*.
- EDWARDS, P.M. (1975). The distribution and metabolism of acrylamide and its neurotoxic analogues in rats. *Biochem. Pharmacol.* **24**, 1277-1282.

- EDWARDS, P.M. (1976). The insensitivity of the developing rat foetus to the toxic effects of acrylamide. *Chem.Biol.Interact.* **12**, 13-18.
- EDWARDS, P.M. (1981). The distribution and metabolism of acrylamide and its neurotoxic analogues in rats. *Biochem.Pharmacol.*, **24**, 1277-1282.
- ELDRIDGE, S.R., SPRANKLE, C.S. AND BUTTERWORTH, B.E. (1992). Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and glycidamide. *Environ.Mol.Mutagen.* **20**(Suppl.0), 17.
- FIELD, E.A., PRICE, C.J., SLEET, R.B., MARR, M.C., SCHWETZ, B.A. AND MORRISSEY, R.E. (1990). Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundam.Appl.Toxicol.* **14**, 502-512.
- GEORGE, E.L., SMITH, M.K., ZENICK, H. AND HASTINGS, L. (1986). Developmental toxicity associated with acrylamide (ACR) exposure in Long-Evans rats. *Soc.Toxicol.Abstr.* **6**, 90.
- GUTIERREZ-ESPELETA, G.A., HUGHES, L.A., PIEGORSCH, W.W., SHELBY, M.D. AND GENEROSO, W.M. (1992). Acrylamide: Dermal exposure produces genetic damage in male mouse germ cells. *Fundam.Appl.Toxicol.* **18**, 189-192.
- HASHIMOTO, K. AND TANII, H. (1985). Mutagenicity of acrylamide and its analogues in *Salmonella thyphimurium*. *Mutat.Res.* **158**, 129-133.
- HASHIMOTO, K., SAKAMOTO, J. AND TANII, H. (1981). Neurotoxicity of acrylamide and related compounds and their effects on male gonads in mice. *Arch.Toxicol.* **47**, 179-189.
- HASHIMOTO, K. AND ALDRIDGE, W.N. (1970). Biochemical studies on acrylamide, a neurotoxic agent. *Biochem.Pharmacol.* **19**, 2591.
- HENSCHLER, D. (1987). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag Chemie Weinheim.
- HURTT, M.E., BENTLEY, K.S. AND WORKING, P.K. (1987). Effects of acrylamide and acrylonitrile on unscheduled DNA synthesis (UDS) in rat spermatocytes. *Environ.Mutagen.* **9**(Suppl.8), 49.

- IARC (1987). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *International Agency for Research on Cancer Suppl.*7.
- IKEDA,G.J., MILLER,E., SAPIENZA,P.P., MICHEL,T.C., KING,M.T. AND SAGER,A.O.(1985). Maternal-foetal distribution studies in late pregnancy. II. Distribution of [¹⁻¹⁴C] acrylamide in tissues of beagle dogs and miniature pigs. *Food Chem.Toxicol.*23, 757-761.
- IKEDA,G.J., MILLER,E., SAPIENZA,P.P., MICHEL,T.C., KING,M.T., TURNER,V.A., BLUMENTHAL,H., JACKSON,W.E. AND LEVIN,S.(1983). Distribution of ¹⁴C-labelled acrylamide and betaine in foetuses of rats, rabbits, beagle dogs and miniature pigs. *Food Chem.Toxicol.*21, 49-58.
- JOHNSON,K.A., GORZINSKI,S.J., BODNER,K.M., CAMPBELL,R.A., WOLF,C.H., FRIEDMAN,M.A. AND MAST,R.W.(1986). Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*85, 154-186.
- JUNG,R., ENGELHART,G., HERBOLT,B., JÄCKH,R. AND MÜLLER,W.(1992). Collaborative study of mutagenicity with Salmonella typhimurium TA102. *Mutat.Res.*278, 265-270.
- KANKAANPÄÄ,J., ELOVAARA,L., HEMMINKI,K. AND VAINIO,H.(1979). Embryotoxicity of acrolein, acrylonitrile and acrylamide in developing chick embryos. *Toxicol.Lett.*4, 93-96.
- KNAAP,A.G.A.C., KRAMERS, P.G.N., VOOGD,C.E., BERGKAMP,W.G.M, GROOT,M.G., LANGEBROEK,P.G., MOUT,H.C.A., VAN DER STEL,J.J. AND VERHAREN,H.S.(1988). Mutagenic activity of acrylamide in eukaryotic systems but not in bacteria. *Mutagenesis* 3, 263-268.
- KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN (1991). Draft Synoptic Document 5 on plastics materials and articles intended to come into contact with foodstuffs (updated to 1 August 1991). III/3141/89-EN (Rev. 5) LR/LR.
- LIJINSKI,W. AND ANDREWS,A.W.(1980). Mutagenicity of vinyl compounds in Salmonella typhimurium. *Teratogenesis Carcinog.Mutagen.*1, 259-267.

- MARLOWE, C., CLARK, M.J., MAST, R.W., FRIEDMANN, M.A. AND WADELL, W.J. (1986). The distribution of (C^{14}) acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* **86**, 457-465.
- MAST, R.W., NAISMITH, R.W., SORG, R.M., GODEK, E.G., PUTMAN, D.L. AND FRIEDMAN, M.A. (1983). Mutagenicity studies on acrylamide. *Toxicologist* **3**, 38.
- MCCOLLISTER, D.D., OYEN, F. AND ROWE, V.K. (1964). Toxicology of acrylamide. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* **6**, 172-181.
- MILLER, M.J., CARTER, D.E. AND SIPES, I.G. (1982). Pharmacokinetics of acrylamide in Fischer-344 rats. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* **63**, 36-44.
- MILLER, M.J. AND McQUEEN, C.A. (1986). The effect of acrylamide on hepatocellular DNA repair. *Environ.Mutagen.* **8**, 99-108.
- MOORE, M.M., AMTOWER, A., DOERR, C., BROCK, K.H. AND DEARFIELD, K.L. (1987). Mutagenicity and clastogenicity of acrylamide in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ.Mutagen.* **9**, 261-267.
- MUKHTAR, H., DIXIT, R. AND SETH, P K. (1981). Reduction in cutaneous and hepatic glutathione contents, glutathione-S-transferase and aryl hydrocarbon hydroxylase activities following topical application of acrylamide to mouse. *Toxicol.Lett.* **9**, 153-156.
- NEUHÄUSER-KLAUS, A. AND SCHMAHL, W. (1989). Mutagenic and teratogenic effects of acrylamide in the mammalian spot test. *Mutat.Res.* **226**, 157-162.
- SAKAMOTO, J. AND HASHIMOTO, K. (1986). Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice-effects on fertility and sperm morphology. *Arch.Toxicol.* **59**, 201-205.
- SEGA, G.A. AND GENEROSO, E.E. (1990). Measurement of DNA breakage in specific germ-cell stages of male mice exposed to acrylamide, using an alkaline-elution procedure. *Mutat.Res.* **242**, 79-87.
- SEGA, G.A., ALCOTA, R.P.V., TANCONGCO, C. AND BRIMER, P.A. (1989). Acrylamide binding to the DNA and protamine of spermiogenic stages in the mouse and its relationship to genetic damage. *Mutat.Res.* **216**, 221-230.

- SHELBY, M.D., CAIN, K.T., CORNETT, C.V. AND GENEROSO, W.M. (1987). Acrylamide: Induction of heritable translocations in male mice. *Environ. Mutagen.* **9**, 363-368.
- SHELBY, M.D., CAIN, K.T., HUGHES, L.A., BRADEN, P.W. AND GENEROSO, W.M. (1986). Dominant lethal effects of acrylamide in male mice. *Mutat. Res.* **173**, 35-40.
- SHIRAIISHI, Y.U. (1978). Chromosome aberrations induced by monomeric acrylamide in bone marrow and germ cells of mice. *Mutat. Res.* **57**, 313-324.
- SMITH, M.K., ZENICK, H., PRESTON, R.J., GEORGE, E.L. AND LONG, R.E. (1986). Dominant lethal effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutat. Res.* **173**, 273-277.
- SPENCER, P.S. (1979). Unpublished final report, NIOSH, Washington, D.C., USA.
- SUBLET, V.H., ZENICK, H. AND SMITH, M.K. (1989). Factors associated with reduced fertility and implantation rates in females mated to acrylamide treated rats. *Toxicology* **55**, 53-67.
- TRIPATHY, N.K., PATNAIK, K.K. AND NABI, M.J. (1991). Acrylamide is genotoxic to the somatic and germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* **259**, 21-27.
- WORKING, P.K., BENTHLEY, K.S., HURTT, M.E. AND MOHR, K.L. (1987). Comparison of the dominant lethal effects of acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats. *Mutagenesis* **2**, 215-220.
- ZENICK, H., HOPE, E. AND SMITH, M.K. (1986). Reproductive toxicity associated with acrylamide treatment in male and female rats. *J. Toxicol. Environ. Health* **17**, 457-472.