

Umweltmedizinische Leitlinie Acrylamid

Vorbemerkung:

Beachten Sie bitte auch die für das arbeitsmedizinische Leitlinienprinzip geltenden Besonderheiten sowie die sonstigen fachgebietsrelevanten Handlungsempfehlungen.

Stoffeigenschaften

Acrylamid liegt bei Normaltemperatur als weißes, kristallines Pulver vor. Oberhalb seines Schmelzpunktes von ca 84°C hat Acrylamid die Tendenz zu polymerisieren (Madle et al. 2003). Acrylamid ist sehr gut wasserlöslich (2,1555 g/l bei 30 °C; IARC 1994).

Exposition und Belastung

1. Arbeitsmedizin

Seit 1954 wird Acrylamid kommerziell in vielen unterschiedlichen Berufsbranchen weltweit eingesetzt.

Eine berufliche Exposition mit Acrylamid ist beispielsweise in der chemischen Industrie möglich. Eine potentielle Belastung mit Acrylamid kann sowohl bei der Herstellung des Monomers als auch bei der Polymerisation von Acrylamid zu Polyacrylamid in der Kunststoffherstellung gegeben sein, ebenso können Polyacrylamide chemisch für verschiedene Zwecke modifiziert werden und unter anderem als Ionentauscher, Verdickungsmittel oder Hilfsmittel in der Papier- und Zellstoffverarbeitung eingesetzt werden. Acrylamid wird auch bei der Synthese von Farben verwandt. Polyacrylamid wird bei der Trink- und Abwasseraufbereitung als Flockungsmittel verwandt (EPA 1988). Im Tunnelbau werden mit Acrylamid wasserdurchlässige Steine abgedichtet. Seit Beginn der 90er Jahre wird hierfür sein weniger neurotoxisches Derivat N-Methylacrylamid eingesetzt (Kjuus 2001; Kjuus et al. 2004). In Forschungslaboren wird Polyacrylamid bei der Gel-Elektrophorese (PAGE) eingesetzt (EPA 1988, Bergmark 1997). Auch in der Mineralaufbereitung wird Acrylamid verwandt (Madle et al. 2003).

Derzeit werden weltweit jährlich mehr als 20 Millionen kg Acrylamid hergestellt (Doerge et al. 2005). Im Vergleich zu Acrylamid hat Polyacrylamid eine geringere Toxizität, toxische Effekte dieser Verbindung können nur durch nicht reagierte Restmonomere verursacht werden (Kjuus 2001).

2. Umweltmedizin

> Rauchen: Raucher haben im Durchschnitt 3-4fach höhere Hb-Adduktspiegel als Nichtraucher (Bader et al. 2005; Bergmark 1997; Schettgen et al. 2002). Es besteht eine hohe Korrelation zwischen den Hb-Adduktspiegeln des Acrylamids und der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten (Kütting 2006). Der Faktor Rauchen stellt die umweltmedizinisch bedeutendste Belastungsquelle dar.

> Ernährung: Stärkereiche Lebensmittel wie z. B. Pommes frites, Rote Bete und Kartoffelchips können in Abhängigkeit vom Zubereitungsprozess große Mengen an Acrylamid enthalten, eiweißreiche Produkte hingegen nur sehr geringe Mengen. Sowohl rohe als auch gekochte stärkereiche Produkte enthalten kaum Acrylamid (Tareke et al. 2002). Weitere Acrylamidquellen: Kaffee, insbesondere löslicher Kaffee, Bratkartoffeln, Röstzwiebeln, Cerealien, Kracker, Lebkuchen, schwarze Oliven, Mandeln etc.. Acrylamid entsteht bei der so genannten Maillard-Reaktion aus Aminosäuren (insbesondere aus Asparagin, aber auch aus Methionin) und reduzierenden Zuckern (insbesondere Fruktose) unter Hitzeeinwirkung (Temperaturen $\geq 120^{\circ}\text{C}$) (Mottram et al. 2002; Stadler et al. 2002). Da die Aminosäure Asparagin in freier Form vor allem in Kartoffeln und Getreidearten vorkommt, liefert dies eine schlüssige Erklärung für die relative selektive Belastung bestimmter Lebensmittelgruppen nach dem Erhitzen (Mottram et al. 2002).

> Kosmetika, Trinkwasser und Verpackungsmaterialien: Durch gesetzliche Regularien wie die EU-Kosmetikverordnung (2002), die Bedarfsgegenständeverordnung (BHGBl 1989) und die EU-Trinkwasserverordnung (1998) konnte seit Inkrafttreten dieser Verordnungen eine drastische Reduktion des Acrylamidgehalts in diesen Produkten erreicht werden.

Die Belastung des Menschen durch die Anwendung kosmetischer Produkte, durch die Migration aus kunststoffhaltigen Verpackungsmaterialien mit sekundärer Kontamination von Lebensmitteln oder durch das Trinken von Wasser ist somit sicherlich zu vernachlässigen (BfR: Stellungnahme vom 19.03. 2004; Kütting 2006).

Metabolismus

Der Metabolismus des Acrylamids bietet ein schlüssiges Argument für das Gefährdungspotential dieser Substanz. Zwei konkurrierende Abbauewege des Acrylamids wurden beschrieben:

1. Direkte Konjugation des Acrylamids mit Glutathion und
2. Biotransformation des Acrylamids zum Epoxid Glycidamid.

Der biologischen Transformation von Acrylamid zum Epoxid Glycidamid wird im Hinblick auf die Genotoxizität und Kanzerogenität von Acrylamid große Bedeutung zugesprochen, da die DNA-Addukte des Glycidamids in vitro und in vivo wiederholt als Auslöser von Mutationen charakterisiert worden sind. Die DNA-Addukt-Bildung von Glycidamid ist 100-1000fach stärker als die von Acrylamid (Solomon JJ et al. 1985). Kontrovers wird bisher diskutiert, in welchem quantitativen Ausmaß der Metabolisierungsweg via Glycidamid beim Menschen stattfindet.

Kürzlich konnten Fennell et al. (2005) zeigen, dass im Gegensatz zu Ergebnissen aus Tierversuchen der Abbaueweg von Acrylamid via Glycidamid beim Menschen quantitativ nur eine untergeordnete Rolle spielt, denn 24 Stunden nach oraler Verabreichung von 1,2,3-¹³C₃ markiertem Acrylamid waren 86% der im Urin nachweisbaren Metabolite auf direkte Konjugation von Acrylamid mit Glutathion (Entstehung der Metabolite N-acetyl-S-(3-amino-3-oxypropyl)cystein (72%) und S-(3-amino-3-oxopropyl)cystein (12%)) zurückzuführen. 14% aller nach 24 Stunden im Urin nachgewiesenen Metabolite konnten auf die Biotransformation via Glycidamid zurückgeführt werden. In Tierversuchen spielt dieser Metabolisierungsweg quantitativ mit 41% eine größere Rolle. Des Weiteren konnten Fennell et al. (2005) zeigen, dass nach oraler Gabe von Acrylamid ein dosisabhängiger, linearer Anstieg der Hb-Addukte

sowohl von Acrylamid (N-2-Carbamoyl-ethylvalin) als auch von Glycidamid (N-2-Hydroxy-2-Carbomylethylvalin) vorliegt. Auch die Metabolismusstudie von Fuhr et al. (2006) ist ein weiterer Beleg, dass die Biotransformation des Arylamids via Glycidamid beim Menschen ebenfalls stattfindet.

Ebenfalls gelang es zu zeigen, dass die Biotransformation via Glycidamid auch beim Menschen durchaus von deutlicher Relevanz ist und somit die genotoxische Wirkung der Substanz Acrylamid, die im Tierversuch klar belegt ist, möglicherweise auch beim Menschen von Bedeutung ist. So gelang es einerseits zeigen, dass bei allen Probanden (n=29) sowohl Hb-Addukte von Acrylamid als auch von Glycidamid nachweisbar waren (Schettgen 2004 b), und andererseits, dass der Glycidamidmetabolit N-Acetyl-S-(2-hydroxyl-2-carbamoyl-ethyl)cystein im Urin von fast allen untersuchten Probanden (n=26 von insgesamt 29 Probanden ohne berufliche Exposition) detektiert werden konnte und bei diesen 26 Probanden eine gute Korrelation zwischen Glycidamid-Hb-Addukten und der korrespondierenden Merkaptursäure im Urin bestand ($R^2 = 0,6767$; Boettcher et al., 2005). Auch konnte durch eine Metabolismusstudie an einem freiwilligen Probanden gezeigt werden, dass Glycidamidmetabolite und Acrylamidmetaboliten im Verhältnis 1:10 vorhanden waren (Boettcher et al. 2006).

Diese Beobachtungen (Schettgen et al. 2004 b; Boettcher et al. 2005; Boettcher et al. 2006; Fuhr et al. 2006) implizieren, dass die Biotransformation via Glycidamid auch beim Menschen durchaus von Relevanz ist.

Biologische Effekte beim Menschen

Dosisabhängige toxische Effekte beim Menschen

Diese Effekte sind bei umweltmedizinischer Exposition nicht zu erwarten, denn hier ist für die neurotoxische und reproduktionstoxische Wirkung ein ausreichender Sicherheitsabstand vorhanden, aufgrund des oralen Aufnahmewegs bei umweltmedizinischer Exposition sind dermale Wirkungen ebenfalls nicht zu erwarten.

> Neurotoxizität:

Durch unfallartig hohe Expositionen bei beruflich exponierten Personen weiß man, dass Acrylamid bei Dosen über dem LOAEL von Hb-Adduktspiegeln von 6000 pmol/g Globin eine zentral-periphere Axonopathie hervorruft. Die klinische Symptomatik reicht von einer Ataxie, über eine Schwäche der Skelettmuskulatur bis zu einer symmetrischen peripheren Polyneuropathie.

> Irritationsekzeme und Kontaktekzeme beim Menschen

Diese Symptomatik ist nur nach arbeitsmedizinischer Exposition zu erwarten, bei oraler Aufnahme (umweltmedizinische Exposition!) sind Irritationsekzeme aufgrund des Aufnahmewegs nicht zu erwarten und allergische Kontaktekzeme sind bei oraler Aufnahme nur unter dem klinischen Bild eines hämatogenen Kontaktekzems theoretisch denkbar.

Haut (Beruflich Exponierte)

Acrylamid ruft vor allem Irritationsekzeme an der Haut hervor, in seltenen Fällen kann Acrylamid eine Typ-IV-Allergie (Kontaktallergie) hervorrufen. Symptomatik siehe allergologische Diagnostik.

> Reproduktionstoxizität beim Menschen

Die Reproduktionstoxizität dieser Substanz wurde bisher nur bei männlichen Ratten und nicht bei Männern beobachtet. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass der NOAEL (no observed adverse effect level) für die Reproduktionstoxizität um ein Vielfaches höher ist als der NOAEL für die Neurotoxizität.

Aufgrund dieser Beobachtungen geht man davon aus, dass die Acrylamid-Addukt-Konzentrationen, die als Hintergrundbelastung in der Bevölkerung gemessen wurden, daher beim Menschen mit großer Wahrscheinlichkeit weder zu einer neurologischen Symptomatik führen noch reproduktionstoxisch für den Menschen sind.

Nicht-dosisabhängige Effekte:

> Kanzerogenität beim Menschen:

Dem errechneten potentiell hohen Krebsrisiko - basierend auf der Extrapolation von Daten aus Tierversuchen [in Abhängigkeit vom zugrunde liegendem Modell wurden Risiken – in der Regel basierend auf der Annahme, dass täglich 1 µg/kg KG/Tag an Acrylamid aufgenommen wird - zwischen 700 (WHO), 4500 (EPA) bis 10 000 (Schwedische NFA) Krebsfällen pro 1 000 000 Menschen pro Jahr berechnet] stehen Ergebnisse epidemiologischer Studien gegenüber, die mit Ausnahme des Pankreaskarzinoms (Marsh et al. 1999) in einem beruflich besonders stark exponierten Teilkollektiv bisher keine Anhaltspunkte für eine Assoziation von Tumoren und Acrylamidexposition bei beruflich Exponierten lieferten. Lediglich in einem Kollektiv von Beschäftigten mit der höchsten Acrylamidbelastung war ein signifikant erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome (2,26faches Risiko) zu verzeichnen, jedoch konnten die Autoren keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung herstellen (Marsh et al. 1999).

> Genotoxizität beim Menschen:

Eindeutige mutagene Effekte beim Menschen fehlen. Kürzlich wurden 25 Tunnelarbeiter und ebenso viele Personen der Allgemeinbevölkerung auf Chromsomenbrüche und Anomalien untersucht. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe. In der Gruppe der Exponierten fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Chromatidlücken, dies kann als Hinweis für einen leichten genotoxischen Effekt der Substanz gewertet werden.

Diagnostik

Hb-Adduktbestimmung:

Da freies Acrylamid nur eine kurze biologische Halbwertszeit von ungefähr 4,7 Stunden hat und messbare Plasmaspiegel selbst bei beruflich stark exponierten Personen selten gefunden wurden (Calleman CJ 1996), hat sich als Expositionsmarker die Bestimmung der Hb-Addukte von Acrylamid etabliert. Von praktischer Bedeutung für die Expositionserfassung ist die Reaktion des Acrylamids mit dem N-terminalen Valin des Hämoglobins der Erythrozyten, die zum Acrylamid-Addukt N-2-Carbamoylethylvalin führt. Die Hb-Addukt-Spiegel geben somit, entsprechend der Lebensdauer der Erythrozyten von 120 Tagen, die Exposition für einen Zeitraum von 4 Monaten wieder. Die Validität der Acrylamid-Addukt-Spiegel als reliabler Expositionsmarker kann durch drei unabhängige Forschungsergebnisse gut belegt werden:

1. Studien an beruflich exponierten Personen konnten zeigen, dass das Ausmaß der neurotoxischen Schädigung sehr gut mit den Acrylamid-Addukt-Spiegeln korreliert (Calleman et al. 1994; Hagmar 2001).
2. Zwischen fetalem Hb-Addukt-Spiegel (postpartal aus dem Nabelschnurblut entnommen) und dem mütterlichen Acrylamid-Addukt-Spiegel (entnommen kurz vor der Entbindung) besteht eine hohe Korrelation (Schettgen al. 2004 a).
3. Im Rahmen eines Forschungsprojektes des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg „Acrylamidbelastung in der Allgemeinbevölkerung - Identifizierung von Ursachen und kritische Validierung anamnestischer Angaben durch die Korrelation mit objektiven Befunden“ konnte bei 130 Probanden, die ausschließlich Zigaretten rauchten, gezeigt werden, dass ein dosisabhängiger linearer Anstieg der Hb-Addukt-Spiegel in Abhängigkeit von der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten vorlag (Kütting 2006).

Neben der Bestimmung von HB-Addukten könnten auch die entsprechenden Merkaptursäuren von Acrylamid (Eliminationshalbwertszeit: 17,4 +/- 3,9 h) und Glycidamid (Eliminationshalbwertszeit: 25.1 +/-6.4 h) zur akuten Expositionserfassung herangezogen werden, denn deren Eliminationshalbwertszeiten sind im Vergleich zum freien Acrylamid (Eliminationshalbwertszeit: 2,4 +/-0,4 h) deutlich länger (Fluhr et al. 2006).

Anamnese

Exposition:

Bei Rauchern ist Rauchen die Hauptbelastungsquelle (berufliche Exposition ausgenommen), Ernährung z. B. durch stärke- und getreidereiche Lebensmittel in Abhängigkeit vom Zubereitungsprozess (Temperatur, Wassergehalt, Proteingehalt etc.) und berufliche Tätigkeit (Kunststoffherstellung, Farbsynthese, Mineralaufbereitung, Tätigkeit in Forschungslaboren mit der PAGE, Tunnelbau).

Symptome:

- > Akut: Keine bei umweltmedizinischer Exposition zu erwarten.
- > Chronisch: Kanzerogenität und Mutagenität können nicht sicher ausgeschlossen werden.

Expositionserfassung

durch Bestimmung der Hb-Addukte.

Venöse Blutentnahme (EDTA-Blut) zur gaschromatographischen/massenspektrometrischen Bestimmung des Acrylamid-Addukts N-2-Carbamoylethylvalin. Die Hb-Addukt-Bestimmung erfolgte gemäß der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft empfohlenen Methode (van Sittert 1997).

Prävention

- vorbeugender Gesundheitsschutz
- Nikotinkarenz, Rauchen trägt stärker als Ernährung (Faktor 3-4) zur Acrylamidbelastung bei.
- Einschränkung des Konsums von acrylamidreichen Lebensmitteln wie gebratenen oder frittierten Kartoffelprodukten oder Gebackenem.

Tabelle 1: Referenzwerte der Acrylamidadduktspiel in pmol/g Globin basierend auf einer Untersuchung von 1008 Personen der Allgemeinbevölkerung (Kütting 2006)

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	5. Perzentile	95. Perzentile
Gesamtkollektiv						
N=1008	36	28	3	331	15	100
Raucher						
N=148	83	67	8	331	22	198
Nichtraucher						
N=857	28	27	3	103	14	49

Tabelle 2: Wirkungen von Acrylamid im Tierversuch, bei beruflich Exponierten und daraus abgeleitet die in der Allgemeinbevölkerung erwarteten Wirkungen

Wirkungen	Tierversuch	Beruflich Exponierte	Allgemeinbevölkerung
mutagen	+	Chromatidlücken ↑	?
kanzerogen	+	2,26 fach ↑ Pankreas-Ca	?

reproduktionstoxisch	+	-	-
neurotoxisch	+	+	-
irritativ / allergisch	+	+	-

Legende:

[+] Wirkung vorhanden

[-] Wirkung konnte bisher nicht beobachtet werden

[?] Wirkung ist möglich, wurde aber bislang noch nicht beobachtet

Literatur:

1. Bader M, Hecker H, Wribitzky R: Querschnittsstudie zur ernährungs- und tabakrauchbedingten Belastung mit Acrylamid. Deutsches Ärzteblatt 2005, 102: A2640-A2643.
2. Bergmark E: Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers, and nonsmokers. Chem Res Toxicol 1997, 10: 78 – 84.
3. [BfR Bundesinstitut für Risikobewertung: 2 Jahre Acrylamid – Eine Bilanz aus der Sicht der Risikobewertung](#), Stellungnahme vom 19.3.2004
4. Boettcher MI, Schettgen T, Kütting B, Pieschetsrieder M, Angerer J: Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. Mutat Res. 2005 Feb 7; 580(1-2):167-76.
5. Boettcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J: Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. Arch Toxicol. 2006 Feb; 80(2):55-61.
6. Calleman C J, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S, Deng H, Wang Y, Crofton KM, Fennell T, Costa LG: Relationship between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. Toxicol Appl Pharmacol 1994, 126, 361 – 371.
7. Doerge DR, Gamboa da Costa G, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Beland FA: DNA adducts derived from acrylamide and glycidamide to mice and rats. Mutation Research 2005, 580, 131-141.
8. Environmental Protection Agency (EPA) 1988: Preliminary assessment of Health risks from exposure to acrylamide. Office of Toxic Substances. U.S. EPA, Washington, DC.
9. EU Richtlinie 98/83/EG des Rates vom 03.11.1998 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch. Anon. Council Directive 98/83/EC of November 1998: On the quality of water intended for human consumption. Official Journal of the European Communities. 5.12.98, L330: 32 – 54.
10. EU Directive 2002/34/EC: twenty-sixth commission directive 2002/34/EC of 15 April 2002 adapting to technical progress annexes II, III, VII to the Council DIRECTIVE /&7768/eec on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. Official Journal of the European Communities 18.4. 2002, L102: 19-31.

11. Fennell T R, Sumner S CJ, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE, Friedman MA: Metabolism and haemoglobin Adduct Formation of Acrylamide in Humans. *Toxicological Sciences* 2005, 85: 447 - 459.
12. Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, Weyer A, Jetter A, Lazar A, Taubert D, Tomalik-Scharte D, Pournara P, Jakob V, Harlfinger S, Klaassen T, Berkessel A, Angerer J, Sörgel F, Schoming E: 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* 2006; 15: 266 -271.
13. Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosen I, Bruze M, Kautianinen A, Magnusson AL, Malmberg B, Aprea P, Granath F, Axmon A: Health effects of occupational exposure to acrylamide using haemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scand J Work Environ Health* 2001, 27: 219 – 226.
14. Kütting B: Abschlußbericht (2006) des Forschungsvorhabens des IPASUMS: Belastung und Beanspruchung der Allgemeinbevölkerung durch Acrylamid – Quellen und Gesundheitsrisiko. Förderung durch das Bayerische Staatsministerium für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz.
15. Kjuus H: Acrylamide in tunnel construction – new or old lessons to be learned? *Scand J Work Environ Health* 2001, 27 (4): 217 - 218.
16. Kjuus H, Goffeng L O, Skard Heier M, Söholm H, Steinar Ø, Skaug V, Paulsson B, Törnqvist M, Stein B: Effects on peripheral nervous system of tunnel workers exposed to acrylamide and N-methyloacrylamide. *Scand J Work Environ Health* 2004, 30 (1):21 – 29.
17. Madle S, Broschinski L, Mosbach-Schulz O, Schöning G, Schulte A: Zur aktuellen Risikobewertung von Acrylamid in Lebensmittel. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2003 46: 405 – 415.
18. Manière I, Godard T, Doerge D, Churchwell MI, Guffroy M, Laurentie M, Poul JM: DNA damage and DNA adduct formation in rat tissues following oral administration of acrylamide. *Mutat. Res* 2005, 580: 119 -129.
19. Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC: Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up, *Occup Environ Med* 1999, 56: 181 – 190.
20. Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature* 2002; 419: 448 – 449.
21. Rice JM: The carcinogenicity of acrylamide. *Mut Resear* 2005, 580: 3-20.
22. Richtlinie 98/83/EG des Rates vom 03.11.1998 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch.
23. Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H: Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile and acrylamide – biomarkers in occupational and environmental medicine. *Toxicol Lett* 2002, 134: 65-70.
24. Schettgen T, Weiss T, Drexler H, Angerer J: A first approach to estimate the internal exposure to acrylamide in adults from Germany – smokers and non – smokers. *Int J Hyg Environ Health* 2003, 206 (1): 9-14.
25. Schettgen T, Kütting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J: Trans-placental exposure of neonates to acrylamide – a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 2004 a, 77 (3): 213 – 216.
26. Schettgen T, Rossbach B, Kütting B, Letzel S, Drexler H, Angerer J: Determination of haemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide in smoking and non-smoking persons of the general population. *Int J Hyg Environ Health* 2004 b, 207 (6): 531 – 539.
27. Stadler RH, Blank I, Varga N, Robert F, Hau J, Guy PA, Robert MC, Riediker S: Acrylamide from maillard reaction products. *Nature* 2002; 49: 449.

28. Solomon JJ, Fedyk J, Mukai F, Segal A: Direct alkylation of 2'-deoxynucleosides and DNA following in vitro reaction with acrylamide. *Cancer Research* 1985, 45: 3465 – 3470.
29. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M: Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2002, 50: 4998-5006.
30. Van Sittert NJ: N-2-Cyanoethylvaline, N-2-Hydroxyethylvaline, N-Methylvaline (as evidence of exposure to acrylonitrile, ethylene oxide as well as methylating agents. In: *Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials, Band 5*, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Hrsg. Angerer J and Schaller KH: 181 – 189.

© Copyright und alle Vertriebsrechte: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V.(DGAUM)

Erarbeitet von:

B. Kütting, H. Drexler, Erlangen (2007)

Diskutiert in der AG Klinische Umweltmedizin

Verabschiedet vom Vorstand der DGAUM: September 2007