



Materialien zur Umweltmedizin

Literaturstudie

**zu möglichen Expositionspfaden, zum kanzerogenen Potential
und zu Ergebnissen von Humanbiomonitoring-Untersuchungen
bei Arcylamid und aromatischen Aminen im Rahmen einer
bayerischen Studie**

Band 14 der Schriftenreihe

**Literaturstudie zu möglichen Expositionspfaden, zum kanzerogenen Potential und zu Ergebnissen von Humanbiomonitoring-Untersuchungen bei Acrylamid und aromatischen Aminen im Rahmen einer bayerischen Studie
Band 14 der Schriftenreihe**

Diese Literaturzusammenstellung wurde durchgeführt, insbesondere um die Gesundheitsämter bei der Interpretation der Individualbefunde zur internen Belastung der Probandinnen und Probanden mit aromatischen Aminen und Acrylamid zu unterstützen.

Die Fachinformationen zur Umweltmedizin dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Gesundheitsbehörden zu den Themen aus den Bereichen Umweltmedizin, Toxikologie und Umweltepidemiologie.

Der vorliegende Beitrag wurde in wissenschaftlicher Zusammenarbeit mit Dr. Thomas Schettgen (Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg (IPASUM)) erstellt.

Herausgeber:

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Eggenreuther Weg 43
91058 Erlangen

Telefon: 09131/764-0
Telefax: 09131/764-102

E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Internet: www.lgl.bayern.de

Autorinnen und Autoren der Fachpublikation:

Dr. rer. nat. Ursula Schwegler, Dr. rer. nat. Eike Roscher, Dr. rer. nat. Nicholas Schramek, Dr. rer. nat. Gabriele Wanninger, PD Dr. med. Hermann Fromme, Dr. rer. nat. Thomas Siegl

E-Mail: ursula.schwegler@lgl.bayern.de
Internet: <http://www.lgl.bayern.de/de/left/fachinformationen/gesundheit/umweltmedizin/umweltmedizin-ix.htm>

Stand: März 2006

Diese Druckschrift wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars erbeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Aromatische Amine
 - 1.1 Einleitung
 - 1.2 Aufnahme, Verteilung und Metabolismus
 - 1.3 Quellen
 - 1.3.1 Vorkommen von aromatischen Aminen im Zigarettenrauch und inhalative Exposition über Zigarettenrauch und Innenraumluft
 - 1.3.2 Entstehung durch Spaltung von Azofarbstoffen
 - 1.3.3 Entstehung von aromatischen Aminen aus Arzneimitteln im menschlichen Stoffwechsel
 - 1.3.4 Abspaltung aromatischer Amine aus Pflanzenschutzmitteln
 - 1.3.5 Freisetzung aus Holzschutzmitteln
 - 1.3.6 Aromatische Amine in der Umwelt
 - 1.3.7 Zusätzliche Quellen
 - 1.4 Kanzerogenes Potential aromatischer Amine
 - 1.5 Humanbiomonitoring

2. Acrylnitril
 - 2.1 Resorption, Verteilung und Metabolismus
 - 2.2 Quellen
 - 2.3 Kanzerogenität
 - 2.4 Humanbiomonitoring

3. Acrylamid
 - 3.1 Einleitung
 - 3.2 Aufnahme, Verteilung und Metabolismus
 - 3.3 Exposition gegenüber Acrylamid
 - 3.3.1 Inhalative Aufnahme über Zigarettenrauch
 - 3.3.2 Orale Aufnahme über Lebensmittel
 - 3.3.3 Orale Aufnahme mit Trinkwasser
 - 3.3.4 Dermale Aufnahme über Kosmetika
 - 3.4 Kanzerogenität von Acrylamid
 - 3.5 Humanbiomonitoring

4. Zusammenfassung

5. Literaturverzeichnis

1. Aromatische Amine

1.1 Einleitung

Aromatische Amine bzw. Nitroverbindungen treten als Zwischenprodukte in vielen chemisch-industriellen Prozessen, z.B. bei der Herstellung von Farbstoffen, Pharmazeutika, Kunststoffen, Gummiprodukten und Pflanzenschutzmitteln, auf.

Eine Exposition des Menschen wird möglich, wenn

- aromatische Amine aus Produkten freigesetzt werden, z.B. durch reduktive Abspaltung aus Azofarbstoffen in der Umwelt und im menschlichen Stoffwechsel;
- im Stoffwechsel des Menschen aromatische Amine aus anderen chemischen Verbindungen wie z.B. Pflanzenschutzmitteln oder Nitroverbindungen gebildet werden;
- aromatische Amine in der Umwelt (in der Außen- und Innenraumluft, im Trinkwasser) als Verunreinigungen vorhanden sind.

Da dem menschlichen Stoffwechsel große Bedeutung bei der Belastung mit aromatischen Aminen zukommt, werden die Angaben zur Aufnahme, Verteilung und Metabolismus der aromatischen Amine bewusst an den Beginn des Berichtes gestellt. Im Kapitel Vorkommen und Entstehung von aromatischen Aminen wird immer wieder auf den Stoffwechsel Bezug genommen.

1.2 Aufnahme, Verteilung und Metabolismus

In der Abbildung 1 ist die chemische Struktur der aromatischen Amine Anilin, o-Toluidin, 4-Chloranilin und 3,4-Dichloranilin dargestellt:

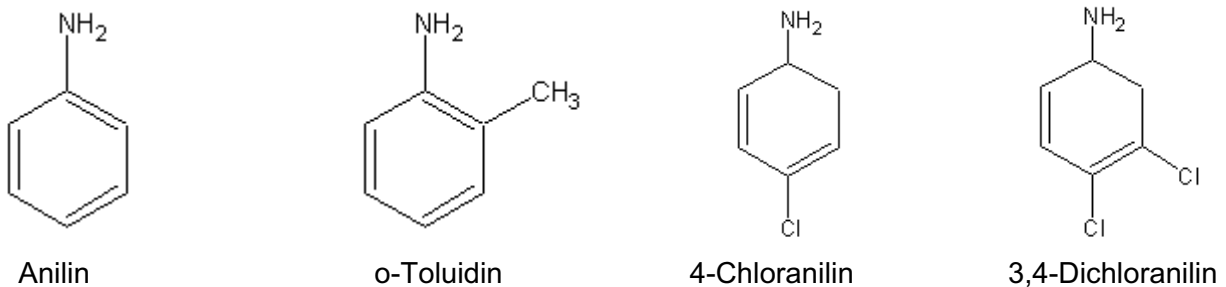


Abbildung 1: Strukturformeln ausgewählter aromatischer Amine

Die dargestellten aromatischen Amine werden über den Gastrointestinaltrakt und z.T. über die Atemwege rasch resorbiert (DFG 1986; EU 2004; CICADS 1998; CICADS 2003; BAuA 2001). Bei Anilin werden je nach Tierart zwischen 56 % und 96 % der oral verabreichten Menge bzw.

38 % der dermal applizierten Dosis resorbiert (EU 2004). Oral verabreichtes o-Toluidin (2-Aminotoluol oder o-Methylanilin) und 3,4-Dichloranilin werden im Tierversuch ebenfalls zu hohem Prozentanteil resorbiert (92 % der verabreichten Dosis an o-Toluidin; 80 % der verabreichten Dosis an 3,4-Dichloranilin). Bei 4-Chloranilin (CICADS 2003) wird über eine gute dermale Resorption berichtet. Allerdings hängt nach BUA (1995) die Resorption für 4-Chloranilin (p-Chloranilin) entscheidend vom Zustand der Haut ab; bei nicht geschädigter Haut ist sie gering und bei geschädigter Haut höher. Bei 3,4-Dichloranilin wird die dermale Resorption für gering erachtet (SCTEE 2001). Das o-Toluidin wird nach CICAD 1998 nur in geringem Maße dermal aufgenommen. Dem steht die Beurteilung der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG, die o-Toluidin mit H (Hautresorption) kennzeichnet, gegenüber. Zur Resorption von o-Anisidin liegen keine in vivo-Daten vor (EU 2002). Die Verteilung der aromatischen Amine erfolgt im ganzen Organismus relativ schnell. Die Ausscheidung der untersuchten aromatischen Amine erfolgt zum Teil über die Nieren und nahezu vollständig in zwei bis drei Tagen (Weiß und Angerer 2004). Deshalb spiegelt die Bestimmung der aromatischen Amine im Urin die Exposition circa zwei Tage vor der Urinabnahme wieder (Sabbioni und Jones 2002).

Im Vordergrund der Metabolisierung aromatischer Amine steht zumeist die Oxidation des aromatischen Rings durch das Cytochrom-P-450-Monooxygenase-System. Dies geschieht im Nebenpfad direkt, im Hauptpfad nach Acetylierung der Aminogruppe (siehe Abb. 2). Dabei werden N-acetylierte Aminophenole gebildet, die als Sulfate bzw. Glucuronide mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Stoffwechselwege von Anilin und 4-Chloranilin sind in den folgenden Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

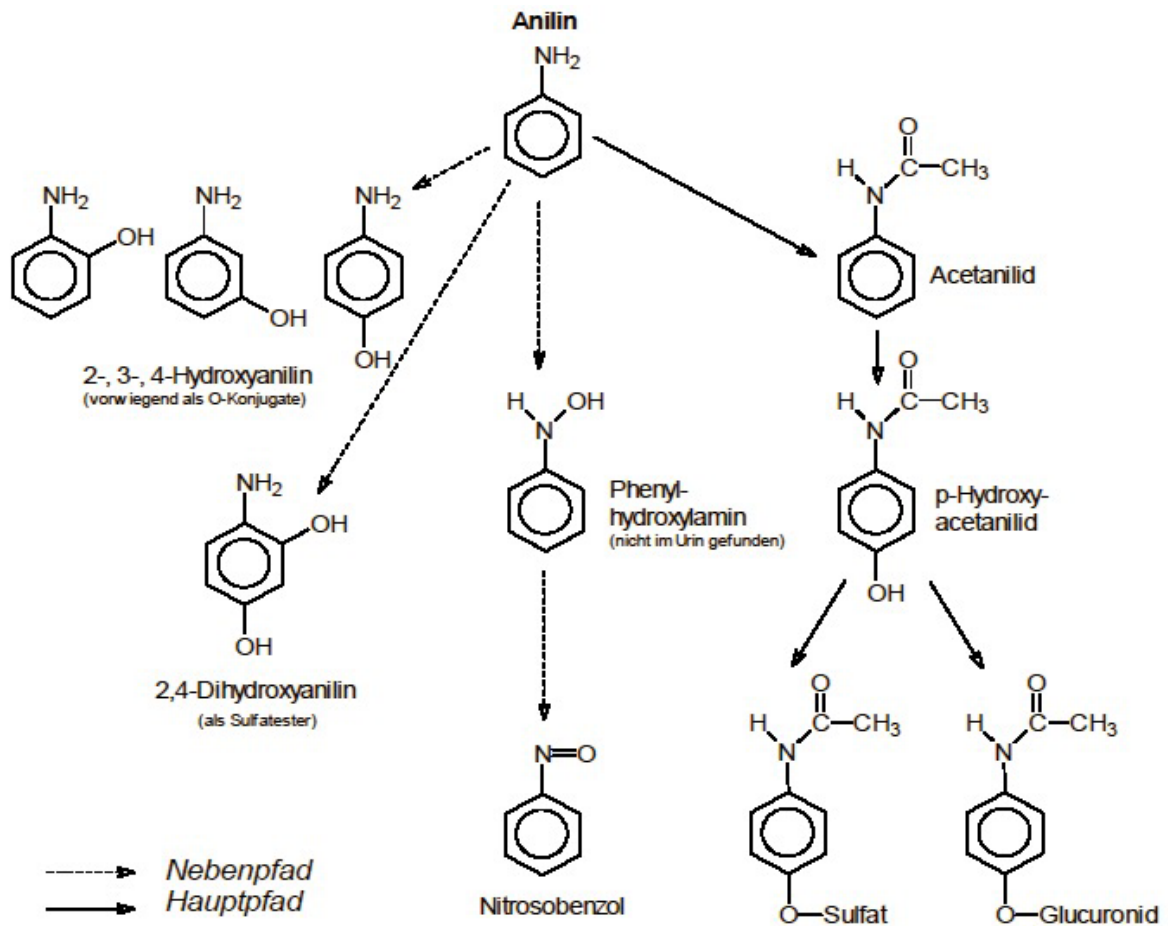


Abbildung 2: Stoffwechsel des Anilins (nach Weiß und Angerer 2004)

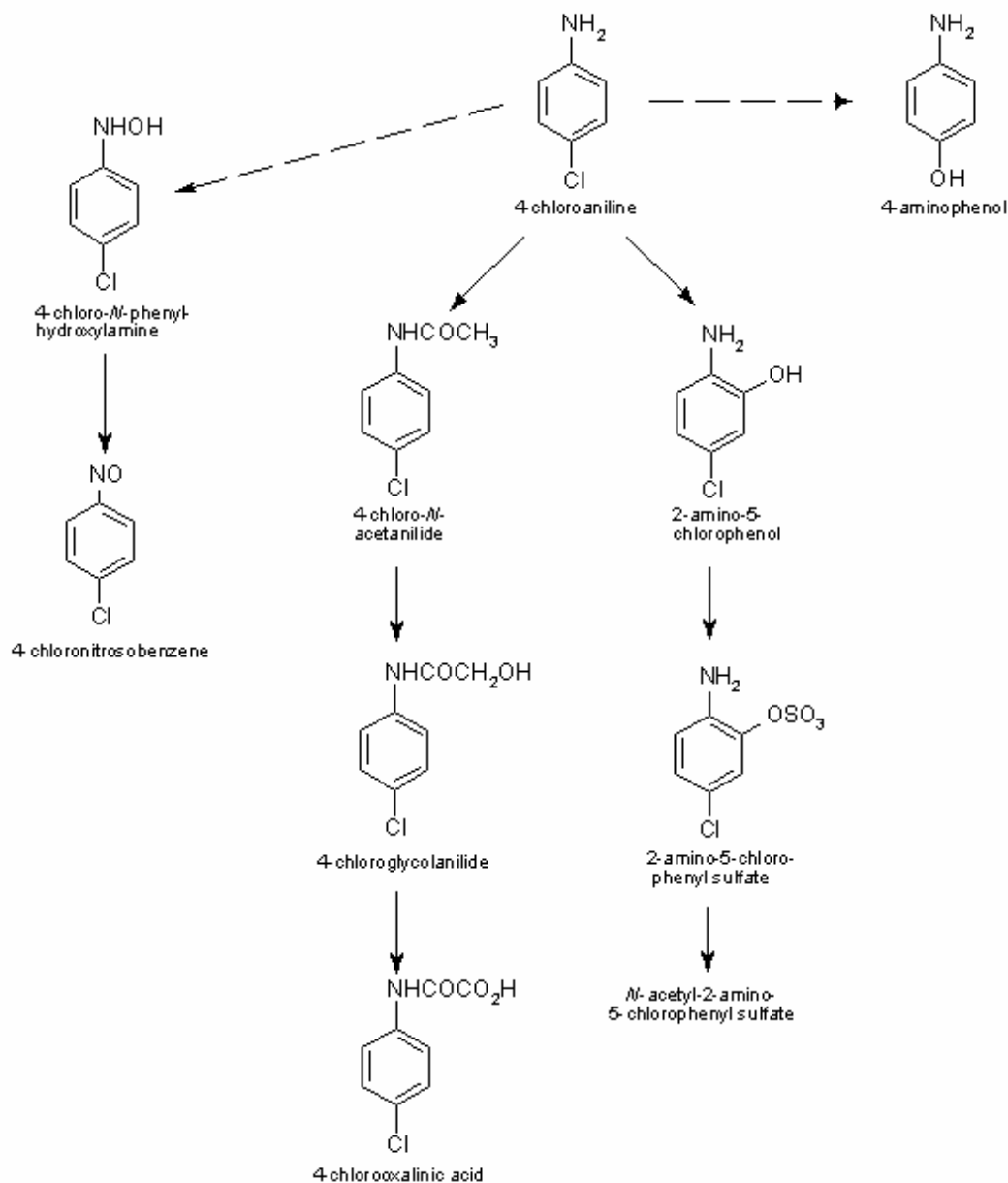


Abbildung 3: Stoffwechsel des 4-Chloranilin (CICADS 2003)

Aromatische Amine sind mit aromatischen Nitroverbindungen eng verknüpft. So werden die aus Nitroaromaten durch reduktiven Stoffwechsel gebildeten aromatischen Amine ebenfalls im Urin ausgeschieden. Deshalb werden unter zusätzlichen Quellen (siehe 1.3.7) die für diese Untersuchung wichtigen Nitroverbindungen, z.B. Nitrobenzol, betrachtet.

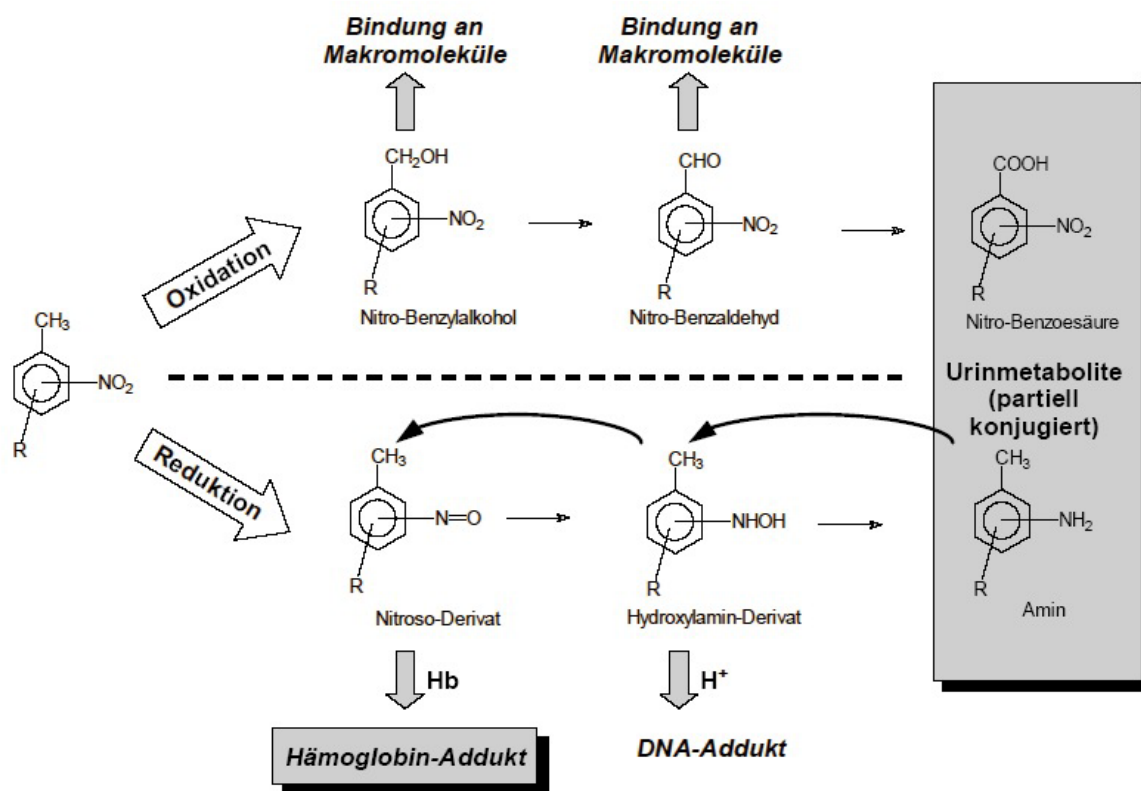


Abbildung 4: Bildung von aromatischen Aminen und Nitroverbindungen (nach Weiß und Angerer 2004)

Die Verstoffwechslung wird unter anderem von der N-Acetyltransferase moduliert, ein Enzym, das einen ausgeprägten Polymorphismus zeigt.

Beim Menschen kommen zwei polymorphe N-Acetyltransferasen (NAT 1 und NAT 2) vor, die sich stark in ihrer Substratspezifität und in der Ausprägung in menschlichen Geweben unterscheiden. Aromatische Amine werden von NAT2, die im Cytosol von Leber- und Dünndarmzellen lokalisiert ist, umgesetzt. Bei NAT2 wurden bisher 14 Allele nachgewiesen, die für einen langsamen Acetylierer codieren. In Europa sind ca. 50 bis 65 % der Normalbevölkerung langsame Acetylierer (Golka und Blaszekewicz 2001). Im Fall der aromatischen Amine konnte gezeigt werden, dass schnelle Acetylierer z.B. nach Anilinexposition einen großen Anteil der aufgenommenen Dosis in relativ kurzer Zeit renal ausscheiden. Am Arbeitsplatz konnten in der renalen Ausscheidung für p-Toluidin bei Rauchern signifikante Unterschiede zwischen langsamen und schnellen Acetylierern nachgewiesen werden. Bei Nichtrauchern gab es keine Unterschiede (Riffelmann et al. 1995). Eine prädisponierende Wirkung der „langsamen Acetylierung“ ist bei Patienten mit Harnblasenkarzinom unter beruflicher Exposition gegen krebserzeugende aromatische Amine gesichert (Golka et al. 2005).

Fazit:

Der Polymorphismus der N-Acetyltransferasen 2 beeinflusst wesentlich die renale Elimination der aromatischen Amine. Welchen quantitativen Einfluss der Acetyliererstatus auf die Höhe der Belastung der Normalbevölkerung hat, ist bisher nicht bekannt.

1.3 Quellen

1.3.1 Vorkommen von aromatischen Aminen im Zigarettenrauch und inhalative Exposition über Zigarettenrauch und Innenraumluft

Literaturangaben über durchschnittliche Konzentrationen von Anilin, Toluidinen und o-Anisidin vor allem im Hauptstrom des Zigarettenrauches sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. In Tabelle 2 sind die wenigen Untersuchungen für Außen- und Innenraumluft dargestellt.

Tabelle 1: Aromatische Amine im Zigarettenrauch

Aromatisches Amin	Hauptstrom (µg/Zigarette)	Nebenstrom (µg/Zigarette)	Literatur
Anilin	0,27	11,7	Zhu et al. 2004
	0,069 0,33 [♦]	-	Smith et al. 2003
	0,12 [*] -0,31	9-18	Luceri et al. 1993
o-Toluidin	0,115	-	Smith und Hansch 1999
	0,0233-0,938 [*]	-	Smith et al. 2003
	0,50 [♦]	-	Stabbert et al. 2003
	0,011 0,055 [♦]	-	Smith et al. 2003
	0,0086- 0,144 [♥]	-	Stabbert et al. 2003
	0,024 [*] -0,049	2-4	Luceri et al. 1993
p-Toluidin	0,027	-	Smith et al. 2001
	0,025 0,045 [♦]	-	Stabbert et al. 2003
	0,014 [*] -0,039	0,56-2,4	Luceri et al. 1993
m-Toluidin	0,03	-	Smith et al. 2001
	0,022 0,055 [♦]	-	Stabbert et al. 2003
	0,0004 [*] -0,042	1,1-3	Luceri et al. 1993
o-Anisidin	0,00041-0,0051 [♥]	-	Stabbert et al. 2003

*nicht gefilterte Zigaretten ♦Kentucky Referenzzigarette

♥ verschiedene Markenzigaretten *light Zigaretten

Tabelle 2: Anilin und Toluidin-Isomere in der Außen- und Innenraumluft

Aromatisches Amin	Nichtraucher Innenraumluft (ng/m ³)	Raucher Innenraumluft (ng/m ³)	Außenluft (ng/m ³)	Literatur
Anilin	11	34	<10-1610	Zhu et al. 2004
o-Toluidin	3-6	5-10	-	Luceri et al. 1993
p-Toluidin	0,5-3	3-11	-	Luceri et al. 1993
m-Toluidin	0,5-4	8-20	-	Luceri et al. 1993

Nach CICADs (2003) gibt es keine Untersuchungsergebnisse zur Belastung der Außen- und Innenraumluft mit 4-Chloranilin.

Nach modellhaften Abschätzungen der EU (2004) beträgt die inhalative Aufnahme für o-Anisidin 2×10^{-6} bis $1,5 \times 10^{-3}$ µg/kg KG.

Zu berücksichtigen ist, dass bei Luceri et al. (1993) nur wenige Innenräume (1-4 Messwerte) in Italien untersucht wurden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die aromatischen Amine in höheren Mengen im Nebenstrom abgegeben werden.

Palmiotto et al. (2000) weisen in ihrer Veröffentlichung zur Belastung der Innenraumluft mit aromatischen Aminen darauf hin, dass die Höhe der Innenraumluftbelastung (Summe aller gemessenen aromatischen Amine) vom Zigarettenrauch entscheidend beeinflusst wird. Diese Aussage gilt jedoch nicht, wenn die Innenraumluftkonzentrationen von Anilin allein betrachtet werden.

Nach Sabbioni und Jones (2002) scheiden Raucher 3,1 µg Anilin im Vergleich zu Nichtrauchern (2,8 µg Anilin) im Urin innerhalb von 24 Stunden aus. Die intra- und individuellen Schwankungen sind dabei sehr groß.

In der folgenden Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Urinkonzentrationen für verschiedene aromatische Amine in Abhängigkeit vom Rauchstatus bei einer beruflich nicht exponierten Kontrollgruppe bzw. Probanden der Bevölkerung aus Nordrhein-Westfalen dargestellt.

Tabelle 3: Aromatische Amine im Urin bei Rauchern und Nichtrauchern

Aromatisches Amin	Raucher Median (µg/l Urin)	Minimum (µg/l Urin)	Maximum (µg/l Urin)	Nichtraucher Median (µg/l Urin)	Minimum (µg/l Urin)	Maximum (µg/l Urin)	Literatur
Anilin	1,1	nn	5,1	nn	nn	1,2	Riffelmann et al. 1995
	3,7	1,1	9,2	3,7	0,4	13,0	Weiß und Angerer 2004
4-Chloranilin	nn	nn	0,8	nn	nn	nn	Riffelmann et al. 1995
o-Toluidin	1,5	nn	4,1	nn	nn	nn	Riffelmann et al. 1995
	0,206	nn	0,8	0,085	nn	1,66	Weiß und Angerer 2004
m-Toluidin	0,8	nn	1,9	nn	nn	nn	Riffelmann et al. 1995
	0,20	nn	0,705	0,052	nn	0,70	Weiß und Angerer 2004
p-Toluidin	1,9	nn	6,3	1,0	nn	3,2	Riffelmann et al. 1995
	0,149	nn	1,1	0,063	nn	3,4	Weiß und Angerer 2004

nn= nicht nachweisbar

Von Riffelmann et al. (1995) wird die Belastung des Urins mit Toluidinen und 4-Chloranilin der Expositionsquelle Rauchen bei beruflich nicht belasteten Kontrollen zugeschrieben. Hinzuweisen ist darauf, dass in dieser Studie nur wenige Personen untersucht wurden und die Konzentrationen nicht auf den Kreatiningehalt bezogen wurden. Wie die Tabelle zeigt, wurden bei Probanden aus der Allgemeinbevölkerung in Nordrhein-Westfalen unter Berücksichtigung des Kotingehalts hoch signifikante Unterschiede in den Ausscheidungsraten der Toluidine zwischen der Gruppe der aktiven Raucher und der Nichtraucher festgestellt. Bei der Ausscheidung von Anilin gab es keine Unterschiede (Weiß und Angerer 2004).

Von Richter und Banner (2002) wurden Untersuchungen über die Hämoglobinaddukt mengen bei Rauchern und Nichtrauchern zusammengestellt. Es werden mehrere Arbeiten zitiert, in denen kein statistisch signifikanter Unterschied für die interne Belastung mit Anilin zwischen Rauchern und Nichtrauchern festgestellt wurde.

Fazit:

Die inhalative Exposition gegen Tabakrauch (aktives und passives Rauchen) ist für die interne (= innere) Belastung mit Toluidin-Isomeren sowie o-Anisidin eine sehr bedeutsame Quelle. Allerdings hat sie keinen wesentlichen Einfluss auf die Anilinbelastung. Diese Feststellung gilt auch für beruflich Exponierte (Weiß et al. 2004).

1.3.2 Entstehung durch Spaltung von Azofarbstoffen

Azofarbstoffe werden zum Einfärben von synthetischen und natürlichen Textilfasern, Leder, Papier, Mineralöl und Wachsen eingesetzt. Sie machen 50% aller Industriefarbstoffe aus und 50% aller im Colour-Index gelisteten Farbstoffe (ca. 4000) (Weiß und Angerer 2004; Hunger 2003; Roick 2003). Alle Azofarbstoffe werden durch Kupplung diazotierter Acrylamine mit geeigneten Kupplungskomponenten hergestellt. Etwa 500 Farbstoffe werden auf Basis von krebserzeugenden Aminen hergestellt. Ca.150 solcher aminhaltiger Farbstoffe sind auch heute noch kommerziell erhältlich (Weiß und Angerer 2004). Eine Auswahl gibt Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Auswahl von auf dem Weltmarkt erhältlichen Azofarbstoffen

Farbstoffname	Diazokomponente	Literatur
Acid Orange 031	Anilin	Eskilsson et al. 2002; Pielesz et al. 2002; Hunger 2003
Sudan I- III		
Ponceau SS		
Disperse Yellow 7		
Solvent Yellow 14		
Direct Red 24/26/42		
Solvent Red 1		
Solvent Yellow 72		
Acid Red 24/35/114*	o-Toluidin	IFOP 2001; SCCNFP 2002; * Shutthivaiyakit et al. 2005
Direct Orange 6/7/108		
Direct Red 21/22/62		
Direct Yellow 48		
Chicago Sky Blue 6B		
Solvent Red 14/19/23/68/69/164/215		
Solvent Red 1	o-Anisidin	Platzek et al. 2005
Acid Orange 031	4-Chloranilin (p-Chloranilin)	Eskilsson et al. 2002

Die reduktive Spaltung von Azofarbstoffen unter Freisetzung von aromatischen Aminen, die entweder chemisch durch Reduktionsmittel oder biologisch durch Azoreduktasen aus Leber, Darm oder Haut stattfinden kann (TRGS 614; Hunger 2003; Chung et al. 1992; Platzek et al. 1999), ist in folgender Abbildung 5 schematisch dargestellt:

Direct blue 14

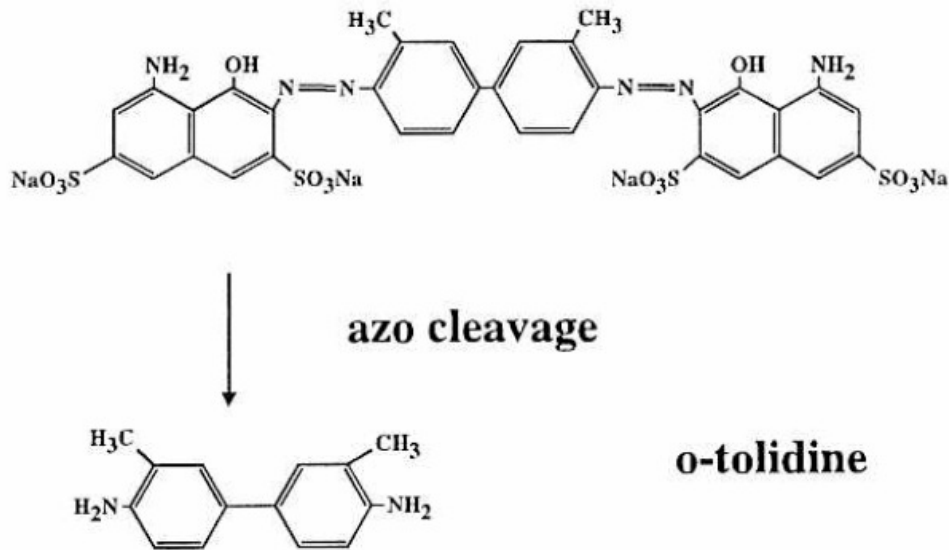


Abbildung 5: Reduktive Spaltung von Azofarbstoffen (Platzek et al. 1999)

Belastung von Bedarfsgegenständen und anderen Produkten durch Färbung mit Azofarbstoffen

Nach der BedarfsgegenständeV ist für Textil- und Ledererzeugnisse, die längere Zeit mit der menschlichen Haut oder der Mundhöhle in Berührung kommen, nach Anlage 1 Nr. 7 die Verwendung von Azofarbstoffen, die durch reduktive Spaltung bestimmte Amine freisetzen können, verboten. Darunter befinden sich folgende in diesem Projekt untersuchten Amine:

- 4-Chloranilin,
- o-Toluidin,
- o-Anisidin.

Die Abspaltung von Anilin mit dem amtlichen analytischen Verfahren ist kein Nachweis für die Verwendung eines verbotenen Azofarbstoffes im Sinne der BedarfsgegenständeV. Anilin kann unter den reduktiven Verbindungen der vorgeschriebenen Methode nicht nur aus Azofarbstoffen, sondern auch aus anderen chemischen Verbindungen (Farbstoffe anderen Typs, Bestandteile von Textilien und Leder) freigesetzt werden.

Anilin wird auch frei gesetzt, wenn verbotene Azofarbstoffe gespalten werden, deren primäres Spaltprodukt 4-Amino-azobenzol ist. 4-Amino-azobenzol ist jedoch unter den reduktiven Bedingungen der amtlichen Untersuchungsmethode so instabil, dass es weiter zu Anilin und 1,4-Phenylendiamin abgebaut wird und somit selbst nicht erfasst werden kann.

Sind nun nach dem Spalten von Azofarbstoffen sowohl Anilin als auch 1,4-Phenylendiamin nachweisbar, so kann das als Hinweis gesehen werden, dass evtl. verbotene Azofarbstoffe auf der Basis von 4-Amino-azobenzol zum Einsatz kamen. In diesem Fall erfolgt ein so genanntes „Hinweisgutachten“, mit der Bitte an die zuständigen Behörden, beim verantwortlichen Importeur/Inverkehrbringer der beurteilten Ware auf Offenlegung der zum Einsatz kommenden Azofarbstoffe zu dringen. Erst wenn diese Informationen vorlägen, wäre eine endgültige Beurteilung des Erzeugnisses möglich.

Nach TRGS 614 dürfen zur Erfüllung der Gefahrstoffverordnung Azofarbstoffe und deren Zubereitungen sowie Zwischen- und Fertigerzeugnisse, die mit Farbstoffen bzw. deren Zubereitungen gefärbt sind, die die im Projekt untersuchten aromatischen Amine freisetzen können, nicht verwendet werden. Eine Ausnahme bildet die Färbung von Mineralöl mit Azofarbstoffen (Solvent Red 14, 164, 215), die Toluidin abspalten können.

Trotz dieser gesetzlichen Regelungen wurden in den letzten Jahren in Deutschland im Rahmen des Monitorings von Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und Lebensmittelverpackungen „verbotene“ Azofarbstoffe bzw. deren aromatische Amine festgestellt. Kunststoffe vor allem Butadien-haltige Elastomere, die als Lebensmittelverpackungen Anwendung finden, enthalten als Radikalfänger z.B. Phenylendiamin-Derivate. Diese Verbindungen setzen beispielsweise bei Vulkanisationsprozessen aromatische Amine wie Anilin wieder frei, die bei Migrationsuntersuchungen in Flüssigkeiten festgestellt werden können (Krüger et al. 2005). Das Bundesinstitut für Risikobewertung beziffert die Beanstandungsrate für aromatische Amine, die aus Azofarbstoffen abgespalten werden können, bei 155 untersuchten Textil- und Lederproben mit 9,7% (Krätzke und Platzek 2005).

Die Untersuchungsergebnisse der Chemischen Untersuchungsämter Freiburg und Bielefeld aus dem Jahr 2003 zeigen, dass Beanstandungen bei Handschuhen in Einzelfällen erfolgten. Im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit wurden in den Jahren 2003 und 2004 insgesamt ca. 200 Artikel untersucht (z.B. Stuhlkissen). Es gab keine Beanstandungen wegen der Abspaltung der im Rahmen des Projektes untersuchten Amine. Im Jahresbericht des LUA Sachsen 2003 wurde auf die Migration von aromatischen Aminen aus Polyamid-Haushaltsgegenständen für den Heißkontakt wie Pfannenwender, Suppenkellen oder Spaghettilöffel hingewiesen. Von 29 Proben Küchenutensilien wurde in 4 Produkten Anilin nachgewiesen. Davon wurden zwei beanstandet (pers. Mitteilung 2005). Bei Verpackungsmaterialien wie Papier, Pappe oder Karton, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen können, wurde bei der Untersuchung von 128 Proben jeweils eine Probe wegen des Vorkommens von Dichloranilin und o-Toluidin beanstandet.

In anderen Ländern gibt es z.T. vergleichbare rechtliche Regelungen und ähnliche Untersuchungen zu ihrer Überprüfung. So erbrachten Untersuchungen des österreichischen Umweltbundesamtes (1999) von 19 Proben aus Stoffspielzeug und 60 Proben aus Textilien oder Leder keinen Nachweis auf Azofarbstoffe, die o-Toluidin, 4-Chloranilin oder o-Anisidin freisetzen können. In norwegischen Untersuchungen wurde bei Küchenutensilien aus schwarz gefärbtem Polyamid über die Möglichkeit der Migration von Anilin aus diesen Produkten in Lebensmittel berichtet (Brede und Skjevraak 2004).

Im Jahr 2003 wurden am Chemischen Untersuchungsamt Stuttgart 183 Textilproben auf Spaltprodukte von Azofarbstoffen untersucht, in 9 Fällen (4,9 %) wurden wegen Anilin Hinweisgutachten angefertigt. Bei Ledererzeugnissen wurden 14 Hinweisgutachten bei 32 Proben (44 %) erstellt (CVA Stuttgart pers. Mitteilung 2005).

Im Rahmen der Altstoffbewertung der EU wurden die Expositionsmöglichkeiten des Verbrauchers gegen Anilin und o-Anisidin untersucht. Es wird im Risk Assessment Report der EU (2004) über Lederschuhe aus Spanien berichtet, die Anilingehalte von mindestens 2% bis zu maximal 9% hatten. Daraus wurde eine Exposition von $1,0 \times 10^{-4}$ (Erwachsene) bzw. $4,3 \times 10^{-5}$ (Kinder) mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag abgeschätzt.

Für o-Anisidin wird im Risk Assessment Report der EU (2002) durch Gebrauch gefärbter Textilien für die dermale Exposition eine Dosis von 6×10^{-6} bis 2×10^{-2} mg/kg KG pro Tag abgeschätzt. Oral kommen bei Kleinkindern durch „Saugen“ an entsprechend gefärbten Textilien schätzungsweise Dosen zwischen 3×10^{-4} und 0,13 mg/kg KG pro Tag hinzu.

Gemäß einer Abschätzung in CICADS (2003) nehmen Verbraucher durch Tragen gefärbter Textilien 0,0027 mg 4-Chloranilin/kg pro Tag über die Haut auf. Kleinkinder haben durch „Lutschen“ an derartig gefärbten Textilien eine orale Aufnahme von schätzungsweise 0,001 mg/kg KG (bei 1% Spaltung des Azofarbstoffs) bzw. 0,130 mg/kg KG (100% Spaltung) (CICADS 2003).

Außerdem wird im Risk Assessment Report der EU (2004) eine Exposition der Verbraucher gegen Anilin über Gummiprodukte für möglich gehalten. Weitere Erkenntnisse hierzu liegen dem LGL nicht vor.

In einem Prüfbericht eines Schweizer Labors aus dem Jahr 2003 wird auf das Vorkommen von Anilin, o-Toluidin und 4-Chloranilin in Kugelschreibertinten hingewiesen.

Fazit:

Eine mögliche dermale Exposition des Verbrauchers ergibt sich in erster Linie bei Materialien mit intensivem Körperkontakt wie entsprechend gefärbten Textilien oder Leder. Bei Kleinkindern könnte zusätzlich eine orale Aufnahme durch Lutschen hinzukommen. Allerdings muss für die untersuchten aromatischen Amine mit Ausnahme von Anilin davon ausgegangen werden, dass derartige Expositionen auf Einzelfälle vor allem bei ausländischen Produkten beschränkt bleiben. Denn diese Belastungsquelle ist auf Grund der durch rechtliche Regelungen erzwungenen industriellen Umstellungen in der Färbeindustrie in Deutschland sicher nicht mehr als prioritär zu betrachten. So wird beispielsweise zum einen über einen rückläufigen Trend der Verwendung von Azofarbstoffen in der Textilindustrie berichtet (Home et al. 2002). Zum anderen wird bei der Aufzählung der derzeit gängigen Industriefarbstoffe in Industrial Dyes (2003) kein Farbstoff aus Tabelle 1 mehr erwähnt. Bei Anilin, das auch aus anderen Farbstoffen, Bestandteilen von Textilien und Leder reduktiv abgespalten werden könnte, scheint die Exposition des Verbrauchers eher möglich.

Die abgeschätzten Körperdosen, die im Rahmen der Risikobetrachtungen der EU für Anilin, Anisidin und 4-Chloranilin angegeben werden, liegen im Bereich von $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ und Tag. Zur Expositionshöhe des Anilins könnte in Einzelfällen die Verwendung entsprechend gefärbter schwarzer Küchenutensilien, die mit Nahrungsmitteln in Berührung kommen, beitragen.

Verbotene Anwendung der Sudan-Azofarbstoffe in Lebensmitteln

Bei bestimmten exotischen chilihaltigen Gewürzmischungen und bei Palmölen wurde die nach der Lebensmittel- und Bedarfsgegenständeverordnung verbotene Anwendung von anilinabspaltenden Sudan I- bzw. IV- Farbstoffen entdeckt. Hinzuweisen ist darauf, dass derartige Lebensmittel in türkischen, asiatischen oder afrikanischen Speziallebensmittelgeschäften verkauft werden. Europaweit wird von 119 Produkten, die mit Sudan verunreinigte Gewürze enthalten, berichtet (Rapid Alert System for Food and Feed, Annual Report 2003). Derartige Kontaminationen mit Sudan I und IV wurden auch vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit festgestellt (Jahresbericht 2004).

Fazit:

Wie hoch die Expositionsmöglichkeit der Bevölkerung ist, lässt sich aus folgenden Gründen nicht einschätzen:

- die Gewürzmischungen wurden tonnenweise in den Verkehr gebracht, aber
- nicht über übliche Handelsketten vertrieben und
- die Aufnahmemengen des Konsumenten sind meistens als gering anzusehen.

Azofarbstoffe in Kosmetika und Haarfarben

Für die Färbung von Kosmetika mit Ausnahme der Haarfarben dürfen nur die nach Anlage 3 der Kosmetikverordnung gelisteten Farbstoffe verwendet werden. Darunter befinden sich noch vier Azofarbstoffe, die krebserzeugende Amine abspalten können. Solvent Red 1 (CI-Nr. 12150, Handelsname Sudan rot) kann o-Anisidin in der Haut abspalten (Platzek et al. 2005). Daten aus der Kosmetikindustrie über die Verwendung des Farbstoffs in bestimmten Produkten liegen weder dem LGL noch dem BfR vor.

Die anderen drei Farbstoffe setzen andere, im Projekt nicht untersuchte, aromatische Amine frei.

Nach Anlage 1 der Kosmetikverordnung ist die Verwendung von Anilin (einschließlich seiner Salze) und Tolidinen (einschließlich ihrer Salze, ihrer halogenierten und sulfonierten Derivate) explizit verboten.

Fazit

Nach einer Einschätzung des BfR (telefonische Mitteilung Dr. Platzek vom 19.05.05) ist die Anwendung von Kosmetika eine bedeutsame Quelle für die Belastung des Menschen mit aromatischen Aminen. Sie ist in diesem Projekt als Quelle für o-Anisidin zu diskutieren.

Produkte zur Veränderung der Haarfarbe werden in drei Klassen eingeteilt:

- Temporäre Haarfarben (Tönungen)
- Semipermante Haarfarben (Tönungen)
- Permanente Haarfarben (Platzek et al. 2005)

Um permanente Haarfarben, d.h. nicht auswaschbare, vollständige Durchfärbungen der Haare zu erreichen, werden „oxidative Farben“ eingesetzt. Die Farben entstehen aus farblosen Vorstufen (Entwicklern und Kupplern) durch chemische Reaktion in Gegenwart von Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel (Platzek et al. 2005; Hunger 2003).

Gemäß IARC (1993) basieren semipermante Haarfarben auf nitrosubstituierten aromatischen Aminen und Aminophenol.

Insgesamt konnten vom LGL mittels Literaturrecherche kaum Erkenntnisse über Haarfarben gewonnen werden. Derzeit sind die Hersteller von Haarfarben aufgefordert Sicherheitsdossiers für 149 Substanzen der EU-Kommission vorzulegen (Platzek et al. 2005). In diesen Prüfberichten müssen verwendete Substanzen angegeben und Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen (z.B. zu mutagenem und genotoxischem Potential dieser Stoffe) dargestellt werden (SCCNFP 2002; SCCNFP 2004).

Statistische Angaben über die Häufigkeit der Anwendung von Haarfarben in der deutschen Bevölkerung liegen nicht vor.

Fazit:

(Permanente) Haarfarben könnten eine potentielle Quelle für die Belastung mit aromatischen Aminen darstellen. Eine Einschätzung darüber, welchen Beitrag sie zur Belastung mit den untersuchten aromatischen Aminen leisten, ist auf Grund von Wissenslücken derzeit nicht möglich.

In einigen europäischen Staaten und der USA wird Trichlorcarbanilid als Konservierungsmittel in Deodorants und Seifen verwendet. Nach CICADS (2003) nimmt ein Konsument durch Gebrauch derartiger Deodorants bei einem Körpergewicht von 64 kg täglich 1,6 ng 4-Chloranilin/kg KG auf. In Deutschland scheint dieser Stoff in Deodorants und Seifen allerdings nicht mehr eingesetzt zu werden.

Fazit:

Trichlorcarbanilid-haltige Kosmetika tragen vermutlich nicht oder nur wenig zur internen Belastung mit 4-Chloranilin bei.

Abschätzung der Expositionshöhe über weitere Expositionspfade bei Anilin und o-Anisidin

Die Aufnahme über den Nahrungs- und Trinkwasserpfad wurde lediglich für o-Anisidin abgeschätzt. Danach bewegt sie sich im Bereich von $1,4 \times 10^{-3}$ bis $2,2 \times 10^{-2}$ µg o-Anisidin /kg KG pro Tag.

Von CICADs (2004) wird für Anilin als Gesamtexposition (Nahrungs-, Trinkwasser- und Luftpfad) modellhaft eine Aufnahme von $0,7 \times 10^{-3}$ µg/kg KG abgeschätzt.

Tabelle 5 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Tagesdosen von Anilin und o-Anisidin auf verschiedenen Expositionspfaden.

Tabelle 5: Anilin und o-Anisidin auf verschiedenen Expositionspfaden

Aromatisches Amin	Expositionspfad	abgeschätzte Tagesdosis mg/kg KG
Anilin	dermal (gefärbte Textilien)	$4,3 \times 10^{-5}$ bis $1,0 \times 10^{-4}$
	oral und inhalativ (Nahrung, Trinkwasser, Luft)	$0,7 \times 10^{-6}$
o-Anisidin	dermal (gefärbte Textilien)	6×10^{-6} bis 2×10^{-2}
	oral (Saugen Kleinkinder Textilien)	3×10^{-4} und 0,13
	oral (Nahrung, Trinkwasser)	$1,4 \times 10^{-6}$ bis $2,2 \times 10^{-4}$

1.3.3 Entstehung von aromatischen Aminen aus Arzneimitteln im menschlichen Stoffwechsel

Analgetika

Metamizol findet sich als Wirkstoff in den in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimitteln Analgin[®], Berlosin[®], Nopain[®], Novalgin[®], Novaminsulfon-ratiopharm[®] und weiteren Generika. Metamizol wirkt analgetisch, antipyretisch und spasmolytisch. Seine analgetische Potenz ist mit mittelstarken Analgetika vom Opioidtyp vergleichbar. Aufgrund der spasmolytischen Wirkung wird Metamizol häufig bei Kolikschmerzen angewandt. Durch die sehr selten auftretende Agranulozytose ist Metamizol in manchen Leitlinien zur Schmerztherapie als Reservemedikation aufgeführt.

Der Wirkstoff Metamizol ist ein Sulfonylmethyl-Derivat des Phenazons (Pyrazol-Derivat). Als Prodrug wird Metamizol nach oraler Applikation rasch zu 4-Methylaminophenon gespalten. Nur nach i. v. Applikation liegen nennenswerte Mengen Metamizol im Blut vor. Die Ausscheidung erfolgt renal nach Biotransformation in Form von 4-Aminophenon, Formylaminophenon und 4-Acetylaminophenon. In geringen Mengen kann Rubazonsäure (Dimerisierungsprodukt aus Aminophenon) gebildet werden, die zur Rotfärbung des Harns führt.

Alle bisher nachgewiesenen Oxidationsprodukte im Säugetiermetabolismus der Phenazone sind am Pyrazol-Ring modifiziert. Der Aromat bleibt in jedem Fall erhalten. Nachgewiesene Metabolite von Phenazonen, die unter physiologischen oxidativen Bedingungen entstehen, sind verschiedene Hydrazide, darunter 1-Acetyl-1-methyl-2-phenylhydrazid (AMPH) (Zülke et al. 2004).

Spekuliert werden kann nun über eine Deacetylierung sowie N-Demethylierung von AMPH unter Bildung von Phenylhydrazin. Beide Reaktionen sind im menschlichen Stoffwechsel möglich. Das gebildete Phenylhydrazin könnte nun mit Zuckern über die Zwischenstufe der Phenylhydrazone zu den so genannten Osazonen weiterreagieren. Dabei wird ein zweites Molekül Phenylhydrazin reaktiv zu Anilin und Ammoniak gespalten. Ob und in welchem Umfang diese Reaktion auftritt, ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Allerdings halten Weiß und Angerer (2004) diese Analgetika für eine potentielle Anilin-Quelle.

Paracetamol-haltige, in Deutschland zugelassene Arzneimittel sind z.B. Paracetamol-ratiopharm, Paracetamol Al, ben-u-ron, Paracetamol Stada, Captin® und Fensum®. Im Arzneimittelverordnungs-Report (2004) wird berichtet, dass die Verordnungshäufigkeit derartiger Schmerzmittel angestiegen ist. Die im Jahre 2003 verordneten Tagesdosen betragen für Novalgin akut 12,3 Millionen in Deutschland. Dieser Wert liegt in der Größenordnung von Paracetamol-ratiopharm (21,4 Millionen Tagesdosen) (Schwabe und Pfaffrath 2004).

Paracetamol wird nach Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfatierung ausgeschieden. Höhere Dosen Paracetamol führen zur Erschöpfung der Konjugationsreaktion (Verarmung an Konjugationspartnern). Durch N-Hydroxylierung (CYP P450) bildet sich der toxische Metabolit N-Acetyl-p-Benzochinonimin, der mit GSH konjugiert und ausgeschieden wird. Dieser Metabolit wird für die nephro- und hepatotoxische Wirkung hauptsächlich verantwortlich gemacht. Eine Biotransformation unter Bildung des Anilins wird für den Menschen in der Literatur nicht beschrieben (Kalgutkar et al. 2002). Von Sabbioni und Jones (2002) wurde jedoch die Bildung von Hämoglobinaddukten des Anilins im Tierversuch nach Paracetamol-Exposition gefunden. Die nach Paracetamol-Exposition gebildete Adduktmenge lag in der gleichen Größenordnung wie nach Anilinexposition.

Lokalanästhetika

Die meisten Lokalanästhetika vom Amid-Typ mit Ausnahme von Articain bestehen typischerweise aus einem aromatischen Rest wie 2,6-Dimethylanilin (Lidocain, Etidocain, Mepivacain, Bupivacain sowie Ropivacain) oder o-Toluidin (Prilocain), der über eine Zwischenkette mit einem tertiären Amin verbunden ist. Als Hauptmetaboliten entstehen daher entsprechend die durch Spaltung der Amid-Struktur und Hydroxylierung entstehenden Aromaten.

Der Hauptmetabolit von Lidocain ist 2,6-Dimethylanilin (m-Xylidin) bzw. dessen hydroxylierte Form (Falnay et al. 1999). In einer Literaturstelle von 1979 wird als Metabolit von Lidocain neben m-Xylidin auch o-Toluidin angegeben (Fregert et al. 1979). Vermutlich handelt es sich dabei um einen Irrtum, da in der gleichen Literatur auch auf Prilocain verwiesen wird. Zur Bildung von o-Toluidin müsste zudem im Falle von Lidocain das aromatische System

demethyliert werden. Dies ist in der Literatur nicht beschrieben.

Der Hauptmetabolit von Prilocain ist o-Toluidin (Rudlof et al. 1995). Prilocain findet sich als Wirkstoff in den in Deutschland zugelassenen Medikamenten Xylonest[®] und Emla[®] (Kombinationspräparat mit Lidocain). Xylonest[®] wird zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie sowie zur Neuraltherapie angewandt. Emla[®] Creme findet Verwendung als Oberflächenanästhetikum z.B. bei der Einführung von Kathetern oder kleinen chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche. Die im Jahre 2003 verordneten Tagesdosen betragen für Emla 0,9 Millionen in Deutschland. Dieser Wert liegt im Vergleich zu lidocainhaltigen Xylocain-Salben in der gleichen Größenordnung. Die Verschreibungshäufigkeit ist im Vergleich zum Jahr 2002 um 0,5% gestiegen (Schwabe und Pfaffrath 2004).

Antidepressiva:

Aus den beiden Antidepressiva (SSRI) Trazodon und Nefazodon ist die Bildung von 3-Chloranilin möglich. Aus beiden Substanzen wird 3-Chlorphenylpiperazin (mCPP) abgespalten, aus dem sich wiederum 3-Chloranilin bildet (Staack und Maurer 2003). Trazodon findet sich als Wirkstoff in den Fertigarzneimitteln Trombran[®], Trombran[®] Tabs, Trombran[®] mite, Trazodon Hexal[®] sowie Trazodon-neurexpharma[®]. Die Präparate sind zur Behandlung depressiver Erkrankungen zugelassen. Die Dosierung beträgt bis 400 mg/Tag.

Nefazodon (Nefadar[®]) wurde 2003 aufgrund schwerer hepatotoxischer Nebenwirkungen vom Markt genommen.

Die im Jahre 2003 verordneten Tagesdosen betragen für Trombran 1,4 Millionen in Deutschland. Dieser Wert liegt im Vergleich zu Insidon mit Opipramol als Wirkstoff mit 46,1 Millionen Tagesdosen deutlich niedriger. Zudem war die Verschreibungshäufigkeit im Vergleich zum Jahr 2002 rückläufig.

Mund- und Rachentherapeutika

Chlorhexidin-haltige Arzneimittel gehören zu den Mund- und Rachentherapeutika. Als Antiseptika finden sie Anwendung zur Behandlung von Infektionen und schmerzhaften Schleimhautaffektionen des Mund- und Rachenraums. Sie werden in Form von Mundspülungen, Gelen oder Lacken vor allem in der Zahnmedizin eingesetzt. Beispiele für Chlorhexidin-haltige Arzneimittel sind Chlorhexamed, Cordosy und Frubilurgyl. Die mittleren Tagesdosen betragen für Chlorhexamed 4,5 Millionen bzw. für Frubilurgyl 0,1 Millionen. Schätzungsweise werden durch eine derartige Exposition 50 bis 250 ng 4-Chloranilin/kg KG pro Tag von einem 64 kg schweren Konsumenten aufgenommen (CICADS 2003).

Fazit:

Prilocain-haltige Lokalanästhetika und bestimmte Antidepressiva bilden eine Quelle für die interne Belastung mit o-Toluidin und 3-Chloranilin. Chlorhexidinhaltige Mundspülungen können in Einzelfällen als Quelle für 4-Dichloranilin betrachtet werden. Eine quantitative Abschätzung über die Belastungshöhe ist derzeit nicht möglich.

Ob und in welcher Höhe die Wirkstoffe Paracetamol und Metamizol zur Belastung der Bevölkerung mit Anilin beitragen, ist wissenschaftlich nicht geklärt.

1.3.4 Abspaltung aromatischer Amine aus Pflanzenschutzmitteln

Aus bestimmten Pflanzenschutzmitteln, die in der Tabelle 6 dargestellt sind, können durch reduktive Spaltung aromatische Amine freigesetzt werden. So wurde z.B. im Rahmen von Bio-monitoringuntersuchungen bei Arbeitern in der Landwirtschaft bzw. nach Phenmediphamexposition festgestellt, dass m-Toluidin im menschlichen Harn ausgeschieden wird (Schettgen et al. 2001). Aus Tierversuchen weiß man, dass oral verabreichtes Diuron aus dem Magen-Darm-Trakt nahezu vollständig resorbiert und rasch (innerhalb von 72 Stunden) und zum größten Teil (mehr als 97% der verabreichten Dosis) über den Urin ausgeschieden wird. Als Hauptmetabolit entsteht 3,4-Dichlorphenylharnstoff. 3,4-Dichloranilin wurde im Urin der Ratten als Stoffwechselprodukt des Diurons nachgewiesen (Bayer 1996).

Auch in Pflanzen kann eine Metabolisierung von Diuron zu 3,4-Dichloranilin stattfinden. So wurden in Maiskeimpflanzen acht Tage nach Behandlung mit Diuron 1-2% der aufgenommenen Menge in den Keimlingen als 3,4-Dichloranilin nachgewiesen (BUA 1994).

Ein Teil der in der Tabelle 6 aufgelisteten Pflanzenschutzmittel war zur Zeit der Untersuchung in Deutschland nicht mehr zugelassen (Spalten 5 und 6 der Tabelle). Allerdings fanden bzw. finden sie z.T. noch Anwendung im Ausland. Um zu gewährleisten, dass für deutsche Konsumenten keine Gesundheitsgefährdung durch die Aufnahme derartiger mit Rückständen belasteter Lebensmittel besteht, gibt es für viele Wirkstoffe Höchstmengen in Lebensmitteln (Spalte 7 und 8 der Tabelle).

Tabelle 6: Auswahl von Pflanzenschutzmitteln, aus denen aromatische Amine abgespalten werden können

Pflanzen- schutzmittel	Aromatisches Amin	Wirkung	Handelsname	Zulassung 2005		Ende	Höchstmengen mg/kg		Kultur
				nein	ja		Σ0,05 berechnet als 4- Chloranilin	alle pflanzl. Lebensmittel	
Buturon				nein	ja	-	Σ0,05 berechnet als 4- Chloranilin	alle pflanzl. Lebensmittel	
Chlorpropham	3-Chloranilin	Keimhemmung	Luxan GroStop, Neostop Kartoffelschutz Tixit neu	ja	ja	31.12.2014	5 0,2	Kartoffeln gewaschen Karotten, Kerbel, Pastinaken, Petersilie, Schnitt- u. Stangensellerie	Kartoffeln
Carboxin	Anilin	Fungizid	Abavit, Arbosan, Prelude	ja nein	ja	31.12.2006 2002/2004	0,2	Getreide	Getreide (Weizen, Roggen, Hafer, Gerste)
Carbetamid	Anilin	Herbizid	Pradone Kombi	nein	ja	31.12.2004	-	-	Winterraps, Futtererbse
Chloridazon	Anilin	Herbizid	Pyramin, Terlin Largo Rebell	nein	ja	31.12.2002 31.05.2001 31.12.2004	0,5	Mangold, Rote Rüben, Zuckerrüben	Rote Beete, Mangold, Futter- u. Zuckerrübe
Chlozolinat	Anilin	Herbizid	Arrat, Brek, Pyramin, Pyradex, Curbetan	nein	ja	2000	0,1 0,1 0,05	andere pflanzl. Lebensmittel Hopfen, Tee andere pflanz. Lebensmittel	
Desmedipham	Anilin	Herbizid	Betanal Progress, Betanal Compact, Phenmedipham	nein	ja	30.06.2001	0,1 0,05 150	Zuckerrüben Andere pflanzl. Lebensmittel Hopfen	Futter- u. Zuckerrübe
Dichlofluanid	Anilin	Fungizid	Eurapen, BAY 12040	nein	ja	31.12.2003	10	Beeren, Kleinobst, Kopfsalat	Hopfen, Tomate, Speisezwiebel, Gurken, Futtererbse
Diflubenzuron	4-Chloranilin	Insektizid	Dimilin 25 WP	nein	ja	-	2 1 0,2 0,05	Wildfrüchte Kernobst, Kohlgemüse Pilze andere pflanzl. Lebensmittel	
Diuron	3,4- Dichloranilin	Unkrautbekämpfung	RA15-Neu, Unkraut Ex Rapor, UstinexGN, Vorox G, Adimitrol Cumatol, Rapor, Vorox, Adimitrol	ja ja nein ja	ja	31.12.2007 31.12.2007 31.12.2004 31.12.2008	0,5 berechnet als 3,4-Dichloranilin	Schnitt- u. Knollensellerie, Petersilie	Nichtkulturland, Kernobst Weinrebe

Pflanzen- schutzmittel	Aromatisches Amin	Wirkung	Handelsname	Zulassung 2005	Ende	Höchstmengen mg/kg	Kultur	
Iprodion	3,5- Dichloranilin	Fungizid	Rovral, Gratan, Granit Plus, Rovral, Verisan	ja nein ja ja ja	31.12.2007 31.12.2004 31.12.2006 31.12.2008 31.12.2008	Σ 0,05 berechnet als 3,5-Dichloranilin 5-10 1 0,5	Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse, Milch, Milcherzeugnisse Beeren, Bohnen, Hülsenfrüchte, Kiwi, Chinakohl, Steinobst Gerste, Erbsen Raps, Weizen, Rosenkohl Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse, Milch, Milcherzeugnisse Hopfen, Tee andere pflanzl. Lebensmittel	Kopfsalat, Erdbeeren, Feldsalat, Wirsing, Rotkohl, Weißkraut, Chinakohl, Rosenkohl, Chicoree, frische Kräuter, Weizen, Gerste, Zierpflanzen
Monolinuron	4-Chloranilin	Herbizid	Aresin	nein	-	0,05		
Monuron	4-Chloranilin	Herbizid	Abamectin, Telvar, Monurox, Monuron	nein	1973?	0,1 0,05		
Linuron	3,4- Dichloranilin	Herbizid	Aflon, Garnitan, LineX, Linorox, Linurex, Lorox, Premalin, Sarclex, Sinuron	nein	-	0,2 berechnet als 3,4-Dichloranilin	Getreide	
Phenmedipham	m-Toluidin	Herbizid	Betanal, STEFES, Asket, Rubenal ES, Largo, Betanal Progress, Pistol, Betaren, Phenmedipham, Biochemicals, Betasana	nein nein nein nein nein nein nein	31.12.2003 31.12.2003 31.05.2001 31.12.2002 31.12.2002 31.12.2002 31.12.2002	0,1 0,05	Erdbeeren, Rote Rüben, Zuckerrüben andere pflanzl. Lebensmittel	Rote Beete, Erdbeeren, Spinat, Futter- u. Zuckerrübe
Procymidon	3,5- Dichloranilin	Fungizid	Sumisclex	nein	-	Σ 0,05 ber. als 3,5- Dichloranilin 5-10 2 0,1	Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse, Milch, Milcherzeugnisse Himbeeren, Erdbeeren, Kiwi, Salatarten, Tauben Bohnen, Chicoree, Nachtschattengewächse, Hopfen, Tee	

Pflanzen- schutzmittel	Aromatisches Amin	Wirkung	Handelsname	Zulassung 2005	Ende	Höchstmengen mg/kg	Kultur
Propanil	3,4- Dichloranilin	Herbizid	Arrosol, BAY30130, ChemRice, DPA, DCPA, Dropoven, Erban, FW-734, Herbax, Porpanex, Propanilo, Supernox	nein	-	0,05	alle pflanzlichen Lebensmittel Reis, Getreide (USA)
Propham	Anilin			nein	1996	0,05	Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse, Milch, Milcherzeugnisse
						0,1	Hopfen, Tee
						0,05	andere pflanzl. Lebensmittel
Vinclozolin	3,5- Dichloranilin	Fungizid	Ronilan WG Konker R	nein nein	31.12.2001 31.12.2002	Σ 0,05 ber. als 3,5- Dichloranilin	Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse, Milch, Milcherzeugnisse Erdbeeren, Wintertraps, Weinrebe
						40 5-10	Hopfen Johannisbeeren, Kiwi Erdbeeren, Kleinfrüchte, Trauben, Salatarten, Strauchbeerobst Nachtschattengewächse außer Tomaten
						0,1	Tee

für Procymidon und Vinclozolin wurde nur eine Auswahl von Höchstmengen angegeben.

Literatur: Industrieverband Agrar e.V. (1990), Sabbioni und Neumann (1990); Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft: Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis 1-3 2000, Wittke et al. (2001), Weiß und Angerer (2004), Bfr (2005) unter <http://psm.zadi.de>, Rückstands-Höchstmengenverordnung 1999 ber. BGBl. 2002 I S.1004

Gemäß Ernährungsbericht (2004) wurden im Monitoring-Programm an frischem Obst und Gemüse aus den Jahren 1998 bis 2001 in mehr als 10% der untersuchten Proben in Deutschland folgende Wirkstoffe gefunden:

Iprodion	Kopfsalat, Tafeltrauben, Aprikosen, Nektarinen
Vinclozolin	Kopfsalat, Chinakohl
Procymidon	Zwiebeln, Paprika
Dichlofluanid	Äpfel, Erdbeeren

Untersuchungen des LGL an Erdbeeren ergaben, dass vor allem ausländische Erdbeeren belastet sind. Für Procymidon wurden Rückstandsgehalte bis maximal 1,4 mg/kg, für Dichlofluanid 1,1 mg/kg Erdbeeren festgestellt (s. www.lgl.bayern.de). Das Chemische Untersuchungsamt (CUA) Stuttgart berichtet, dass bei den Untersuchungen von Früherdbeeren im Jahr 2005 für Iprodion Gehalte von 0,005 bis 0,25 mg/kg und für Procymidon Werte von 0,28 bis 2 mg/kg festgestellt wurden.

Untersuchungen zum Rückstandsverhalten von Procymidon bei Himbeeren ergaben, dass die Früchte, die an verschiedenen Standorten Deutschlands angebaut wurden, drei Wochen nach Anwendung des Wirkstoffes Rückstände von 0,25 bzw. 4,3 mg/kg aufwiesen (Siebers und Parnemann 1989).

Bei Untersuchungen hessischer Bienenhonige wurde in ca. 4 % der untersuchten Proben (Gesamtzahl 77) Vinclozolin mit durchschnittlichen Gehalten von 0,006 mg/kg bestimmt (Büchler und Volkmann 2003). Bei Untersuchungen von Weinen des Schweizer Marktes wurden Maximalwerte für Procymidon von 0,0079 mg/kg, für Vinclozolin 0,010 mg/kg und Iprodion von 0,015 mg/kg festgestellt (Andrey und Amstutz 2000).

Im EU-Bericht zum Monitoring von Pestizidrückständen in pflanzlichen Lebensmitteln aus EU-Ländern, Norwegen, Island und Lichtenstein (2004) wird über Belastungshäufigkeiten mit Pestizidrückständen (z.B. Iprodion, Procymidon und Chlorpropham) berichtet. Tabelle 7 gibt eine Auswahl der Ergebnisse wieder.

Tabelle 7: Pestizidrückstände in ausländischen Lebensmittelproben

Land	Anzahl der untersuchten Proben	Lebensmittel	Wirkstoff	Nachweis Häufigkeit in %
Griechenland	2061	Früchte, Gemüse	Iprodion Procymidon	7,7 4,6
Spanien	1384 2427 238	Früchte Gemüse Getreide	Procymidon in Steinfrüchten, Grapefruit, Pfeffer, Salat Iprodion im Salat	- -
Irland	570 47 360	Früchte, Gemüse Getreide sonstige	Iprodion	4,5
Luxemburg	125	Früchte, Gemüse, Getreide	Chlorpropham in Kartoffeln Iprodion in Pfirsichen	-
Portugal	670	Früchte, Gemüse, Kartoffeln	Procymidon	2,9

Die US Food and Drug Administration veröffentlichte 2002 als übliche Belastung der Nahrung, die aus gesammelten Lebensmittelproben in amerikanischen Haushalten ermittelt wurden, insgesamt für Chlorpropham einen Bereich zwischen 0,0007 und 1,28 ppm (mg/kg).

Eine Duplikatuntersuchung in Frankreich aus den Jahren 1998/1999 zeigt, dass mit dem Frühstück zwischen 0,5 und 1,3 µg Procymidon/Mahlzeit bzw. 0,3 bis 0,9 µg Vinclozolin/Mahlzeit aufgenommen werden. Beim Mittagessen liegen die Werte zwischen 0,5 bis 65 µg Procymidon/Mahlzeit und 0,4 und 6,6 µg Vinclozolin/Mahlzeit. Die geschätzte Aufnahme beträgt bei Procymidon ca. 12 µg/Person und Tag bzw. 3 µg/Person und Tag Vinclozolin (Leblanc et al. 2000). Der ADI-Wert würde von einer Person mit Körpergewicht von 60 kg zu 0,8 % für Procymidon bzw. 1 % für Vinclozolin ausgeschöpft (BfR 2004).

In einer niederländischen Duplikatuntersuchung an Kleinkindern zwischen 8 und 12 Monaten wurden in den Jahren 2000/2001 maximale Rückstände für Procymidon und Iprodion von ca. 4 µg/kg in der Nahrung festgestellt (Boon et al. 2004).

Fazit:

In Deutschland und vielen anderen Ländern kommen in einem Teil der pflanzlichen Lebensmittelproben wie Erdbeeren oder Salat vor allem Iprodion-, Vinclozolin- und Procymidon-Rückstände vor. Die geschätzten Aufnahmemengen liegen im ng bis µg Bereich Wirkstoff/kg Körpergewicht.

Wittke et al. (2001) und Weiß et al. (2000) diskutieren für die Uringehalte von 3,4-Dichloranilin und 3,5-Dichloranilin bei Probanden aus der Normalbevölkerung als wesentliche Belastungsquelle Pflanzenschutzmittel-Rückstände in Lebensmitteln.

Da weder in den Duplikatstudien überprüft wurde, welche Höhe an interner Belastung der Studienprobanden an aromatischen Aminen aus der Aufnahme mit der Nahrung resultierte noch in den Humanbiomonitoring-Untersuchungen die Aufnahme über Nahrungsmittelduplikate quantifiziert wurde, kann eine Einschätzung über die Höhe der internen Belastung durch Pflanzenschutzmittelrückstände derzeit nicht erfolgen.

1.3.5 Freisetzung aus Holzschutzmitteln

Dichlofluanid ist als Wirkstoff (0,1 bis 1%) in Holzschutzmitteln zum vorbeugenden Schutz von Holzbauteilen gegen holzerstörende Pilze und in Bläueschutzmitteln enthalten (Holzschutzmittelverzeichnis 2005). Bläueschutzmittel sind aromatenarme, wasserunlösliche Flüssigkeiten, die im Außenbereich z.B. auf den Außenseiten von Fenstern und Türen benutzt werden (GISBAU 2005).

Obwohl von der Anwendung dieses Fungizids im Innenraum abgeraten wird, wurden in Hausstaubuntersuchungen in Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein durchschnittliche Konzentrationen bis zu 0,1 mg/kg gemessen (Butte 1999). In 65 Hausstaubproben aus Hamburg lag der Median unter 0,1 mg/kg, das 95. Perzentil bei 0,4 mg/kg. Der Maximalwert betrug 1,3 mg/kg (Kersten und Reich 2003). In einem Forschungsprojekt der GSF aus dem Jahre 1991 wird über folgende Gehalte an Dichlofluanid in Staub- und Materialproben berichtet: Staubproben 60 µg/kg bis 15.000 µg/kg, Tapeten: 225 µg/kg, Teppiche: 70-215 µg/kg, Holzproben: 50 bis 24.000 µg/kg, Lasuren: 350.000 bis 790.000 µg/kg (Gebefügi et al. 1991).

Der Wert von 0,1 mg/kg Hausstaub wird derzeit als Hintergrundbelastung erachtet (AGOEF 2005).

Fazit:

Die Anwendung Dichlofluanid-haltiger Holzschutzmittel könnte in Einzelfällen als Quelle für die innere Belastung mit Anilin in Betracht kommen, falls eine Anwendung im Innenraum stattgefunden hat.

1.3.6 Aromatische Amine in der Umwelt

Außenluft/Innenraumluft:

Innenraumluftverunreinigungen an aromatischen Aminen durch Rauchen und ihre Bedeutung für die innere Belastung wurde unter 1.3.1 bereits abgehandelt. Zu ergänzen ist, die Anwendung von Dichlofluanid als Pflanzenschutzmittel im Anbau von Äpfeln. Es wird berichtet, dass am Rande von Plantagen maximal 500 ng/m^3 11 Stunden nach Spritzen mit einem dichlofluanidhaltigem Mittel in der Außenluft aufgetreten sind (Akkan et. al. 2003). Welche Belastungen der Innenraumluft bzw. internen Belastungen der Landwirte daraus resultieren, ist unbekannt.

Grund-/Trinkwasser:

Im LAWA-Messprogramm zur Belastung von Grundwassermessstellen aus dem Jahr 1997 wird berichtet, dass in 0,5 % der ca. 3300 Messstellen in Deutschland Diuronwerte zwischen 0,1 und 1,0 $\mu\text{g/l}$ und bei 0,3 % der Messstellen sogar über 1,0 $\mu\text{g/l}$ nachgewiesen wurden. Choridazon wurde bei 0,1% der 1626 Messstellen festgestellt (Akkan et al. 2003). Diuron wurde bei ca. 4% der untersuchten 683 bayerischen Grundwassermessstellen in Konzentrationen bis 0,1 $\mu\text{g/l}$ festgestellt.

Eine Umfrage des LGL zur Belastung des bayerischen Trinkwassers, an dem sich 68 Gesundheitsämter beteiligten, ergab folgendes Bild: Von den in der Tabelle 6 genannten Pestiziden wurde nur für Diuron bei 4 Anlagen die Überschreitung des Trinkwassergrenzwertes für einzelne Pflanzenschutzmittel (0,1 $\mu\text{g/l}$) festgestellt. Linuron wurde zwar gelegentlich untersucht, Grenzwertüberschreitungen wurden aber nicht beobachtet. Einzelne Trinkwasserversorgungsanlagen wurden auf das Vorkommen von Chloridazon, Iprodion, Monuron, Phenmedipham, Procymidon und Vinclozolin untersucht. Allerdings überschritten diese Wirkstoffe nicht die Bestimmungsgrenze.

Trinkwasser aus Deutschland enthielt in den 80 bis 90er Jahren Konzentrationen zwischen 0,007 bis 0,013 μg 4-Dichloranilin/l (BUA 1995). Nach CICADS (2004) fehlen neuere Daten. In den 70er Jahren wurden in Deutschland in Trinkwasser, das aus 3,4-Dichloranilin-belastetem Oberflächenwasser (Werte zwischen 0,2-0,7 $\mu\text{g/l}$) gewonnen wurde, ca. 0,01 bis 0,02 $\mu\text{g/l}$ 3,4-Dichloranilin nachgewiesen. In den Niederlanden lagen die Werte in den 80er Jahren bei ca. 0,1 bis 1 $\mu\text{g/l}$ (BUA 1995).

Die tägliche Aufnahme von 3,4-Dichloranilin auf Grund von angenommenen Umweltbelastungen mit Linuron oder Propanil wurde von CICADS (2004) modellhaft abgeschätzt. So er-

rechnet sich eine Aufnahmedosis der Personen, die Trinkwasser aus Uferfiltrat beeinflussten Trinkwasserversorgungsanlagen konsumieren, von ca. 10^{-4} bis 10^{-5} $\mu\text{g}/\text{kg KG}$.

Nach CICADs (1998) und EU (2002) gibt es keine Daten über Trinkwasserkonzentrationen von o-Toluidin und o-Anisidin.

Fazit:

Trinkwasseruntersuchungsergebnisse für die untersuchten aromatischen Amine liegen in Bayern nicht vor. Die wenigen Literaturangaben zeigen Trinkwasser als keine wesentliche Belastungsquelle.

1.3.7 Zusätzliche Quellen:

Anilin:

Als potentielle Quelle ist Nitrobenzol zu betrachten (siehe 1.2 Abbildung 4). Intestinale Nitroreduktion gilt als wichtiger Stoffwechselweg. Die Bildung von Nitrosobenzol, Phenylhydroxylamin und Anilin wurde im Tierversuch nachgewiesen. Die Expositionsmöglichkeiten für die Bevölkerung werden als sehr beschränkt gesehen (in Einzelfällen z.B. bei Altlasten über Außenluft und/oder Trinkwasser) (EHC 2003).

In Humanbiomonitoring-Untersuchungen an Arbeitern in der Rüstungsindustrie konnte im Urin kein Nitrobenzol nachgewiesen werden (Bader et al. 1998). Die Bedeutung dieser Quelle ist unklar.

Polyaniline finden wegen ihres geringen Ionisierungspotentials und ihrer hohen Elektronenaffinität Anwendung in Batterien, Biosensoren, Membranen und in antistatischem Material der Elektroindustrie (Jeevananda et al. 2004). Welchen Beitrag diese industrielle Nutzung zur Belastung von Verbrauchern leistet, ist unbekannt.

Toluidin-Isomere:

2-Nitrotoluol müsste in Einzelfällen vor allem bei Vorkommen von Rüstungsaltslasten als potentielle Quelle für Toluidin betrachtet werden. Nach Schneider et al. (2003) wurde 1982 Nitrotoluol in Trinkwässern qualitativ nachgewiesen. In Biomonitoring-Untersuchungen an Arbeitern in der Rüstungsindustrie konnte im Urin kein 2-Nitrotoluol nachgewiesen werden (Bader et al. 1998). Die Bedeutung dieser Quelle ist nicht einschätzbar.

3,4-Dichloranilin:

Für die Freisetzung von 3,4-Dichloranilin werden als zusätzliche Quellen die Verwendung von Diuron als Antifoulingmittel im Bootsbau, in Außenwandfarben (0,2-0,5%) oder zur Vermeidung der Algenbildung für Swimmingpools diskutiert. Allerdings werden diese Quellen im

Hinblick auf die interne Belastung mit 3,4-Dichloranilin unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte als vernachlässigbar eingestuft:

- kurze Expositionszeit,
- geringe Diurongehalte,
- niedrige dermale Resorption,
- niedrige Metabolisierungsrate von Diuron zu 3,4-Dichloranilin (BAuA 2001).

o-Anisidin:

o-Anisidin dient als ein Baustein in der Polymerisation. Polymere der aromatischen Amine (Anilin und seiner Derivate) finden wegen ihrer guten elektrischen Leitfähigkeit in der Elektronikindustrie Anwendung (Li et al. 2001). Die Bedeutung für die Exposition der Normalbevölkerung ist unklar.

1.4 Kanzerogenes Potential der aromatischen Amine

Wie Tabelle 8 zeigt, ist die Kanzerogenität der meisten hier untersuchten aromatischen Amine nicht ausreichend geklärt, um eine Einstufung vorzunehmen.

o-Anisidin ist kanzerogen im Tierversuch. Für den Menschen liegen keine Daten vor (EU 2002).

4-Chloranilin verursacht nach oraler Langzeitexposition hoher Dosen bei Ratten und Mäusen Neoplasien vor allem der Milz.

Für 3,4-Dichloranilin gibt es keine Langzeitstudien zum krebserzeugenden Potential im Tierversuch (SCTEE 2003). Für andere Chloraniline (2,5-Dichloranilin, 2- und 3-Chloranilin) gibt es ebenfalls keine Untersuchungen (BAuA 2001).

In der Gummiindustrie in den USA wurde bei Mischexpositionen der Arbeiter gegen o-Toluidin und Anilin über eine erhöhte Anzahl von Arbeitern mit Blasenkrebs berichtet (Markowitz und Levin 2004).

Eine epidemiologische Untersuchung bei Frisören in den USA, die jahrzehntelang und häufig permanente, oxidative Haarfärbemittel verwendeten, gibt Hinweise auf die Erhöhungen der Inzidenzen für Blasenkrebs (Nohynek et al. 2004; BfR 2004). Zudem gibt es in sechs weiteren Studien aus fünf europäischen Ländern Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei Frisören. Jedoch konnten nicht alle Studien ein derartiges Risiko belegen (Andrew et al. 2004; SCCNFP 2004). Deshalb urteilen SCCNFP (2004) und IARC wie folgt: „begrenzte Hinweise, dass berufliche Exposition bei Frisören (hairdresser oder barber) Krebs auslöst“.

Seit 1936 sind Schleimhautreizungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt. Bei den durch die Berufs-

genossenschaften als Berufskrankheiten anerkannten Fällen nehmen die der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine etwa 5% ein. Damit liegt diese Art der Krebserkrankung an der 4. Stelle der anerkannten Berufskrankheiten. Bei den Berufsgenossenschaften wurden in den letzten drei Jahren ca. 400 Fälle gemeldet, wovon 20-30% anerkannt wurden (Weiß et al. 2004).

Von Mester et al. (2005) wurden die epidemiologischen Studien zur Fragestellung einer möglichen Risikoerhöhung für Benutzer von Haarfärbemitteln, an einem malignen Lymphom zu erkranken, ausgewertet. Auf Grund sowohl methodischer Schwächen als auch widersprüchlicher Ergebnisse ist bei beruflicher und/oder privater Exposition gegenüber Haarfärbemitteln kein Rückschluss auf eine deutliche Risikoerhöhung möglich.

Für den Verbraucher hält SCTEE (2003) diese Hinweise für unzureichend zur Beurteilung des Krebsrisikos nach Anwendung von Haarfarben.

Tabelle 8: Einstufung der Kanzerogenität der aromatischen Amine durch verschiedene Organisationen

Amin	MAK-Liste	EU*	IARC	EPA
Anilin	Hinweise für krebserzeugende Wirkung, weitere Untersuchungen notwendig (3B)	begrenzte Hinweise auf kanzerogene Effekte, möglicherweise krebserzeugend beim Menschen (Cat. 3)	nicht klassifizierbar (Gr.3)	mögliches Humankanzero-gen (B2)
m-Toluidin	-	keine Einstufung	-	-
p-Toluidin		hinreichend Anhaltspunkte für krebserzeugende Wirkung beim Menschen (Cat. 2)	-	-
o-Toluidin	als krebserzeugend für den Menschen anzusehen (2)	keine Einstufung	begrenzte Hinweise auf kanzerogenes Potential (2B)	-
o-Anisidin	-	hinreichend Anhaltspunkte für krebserzeugende Wirkung beim Menschen (Cat. 2)	möglicherweise krebserzeugend beim Menschen (2B)	nicht klassifizierbar

4-Chloranilin	als krebserzeugend für den Menschen anzusehen (2)	hinreichend Anhaltspunkte für krebserzeugende Wirkung beim Menschen (Cat. 2)	-	nicht klassifizierbar
4,6-Dichloranilin	-	-	-	-

*nach BIA Report 1/2004

1.5 Humanbiomonitoring

Unter 1.3.1 wurden bereits Untersuchungsergebnisse, die im Zusammenhang mit dem Rauchstatus von Interesse sind, zusammengestellt (siehe Tabelle 3). Sie werden durch Untersuchungen am Arbeitsplatz und der Normalbevölkerung ergänzt.

Für o-Anisidin sind über die Literaturrecherche keine Vergleichswerte zu finden.

Lediglich für Anilin gibt es einen BAT-Wert von 1 mg/l im Harn (DFG 2004).

Tabelle 9: Auswahl von Humanbiomonitoring-Untersuchungen

Aromatisches Amin		Anzahl	Median (µg/l) bzw. arith. Mittelwert (M)(µg/l)	95.Perzentil (µg/l)	Bereich (µg/l)	Literatur
Aromatisches Amin	Reifenindustrie Kontrollen	36	M 2,5±2,4 Schichtbeginn M 3,8±2,7 Schichtende	-	-	Teass et al. 1993
	Reifenindustrie Anilin und o-Toluidin-Exposition	53	M 17±19 Schichtbeginn M 32±26 Schichtende	-	-	
Anilin	Gummiindustrie Kontrollen	10	4,2 Schichtbeginn R 6,2 Schichtende R	-	-	Ward et al. 1996
		16	1,6 Schichtbeginn NR 2,6 Schichtende NR			
	Gummiindustrie* Anilin und o-Toluidin-Exposition	15	19,4 Schichtbeginn R 42,9 Schichtende R	-	-	
		28	11,3 Schichtbeginn NR 22,6 Schichtende NR			
	Städtische Bevölkerung	38	1,71	9,4	nn-35,5	Weiß et al. 2000
	Ländliche Bevölkerung	46	1,40	5,4	nn-11,1	

o-Toluidin	Reifenindustrie Kontrollen	36	1,1±1,0 Schichtbeginn 2,7±1,4 Schichtende			Teass et al. 1993	
	Reifenindustrie Anilin und o-Toluidin- Exposition	53	18±27 Schichtbeginn 104±111 Schichtende				
	Gummiindustrie Kontrollen	10	0,9 Schichtbeginn R 2,8 Schichtende R	-	-	Ward et al. 1996	
		16	1,3 Schichtbeginn NR 2,8 Schichtende NR				
	Gummiindustrie* Anilin und o-Toluidin- Exposition	15	14,3 Schichtbeginn R 132 Schichtende R	-	-		
		28	16 Schichtbeginn NR 80 Schichtende NR				
	Landwirtschaft Exposition Phenmedipham	23 (R, NR)	0,036			<nn-0,53	Schettgen u. Angerer 2001
		Kontrollen	40	0,10	0,28	nn-0,81	
		Städtische Bevölkerung	38	0,35	2,8	nn-6,0	Weiß et al. 2000
	Ländliche Bevölkerung	46	0,52	2,4	nn-11,9		
m-Toluidin	Landwirtschaft Exposition Phenmedipham	23 (R, NR)	0,36	8,9	nn-27,1	Schettgen u. Angerer (2001)	
	Kontrollen	40	0,16	0,46	nn-0,64		
m-Toluidin	Städtische Bevölkerung	38	0,37	4,1	nn-7,2	Weiß et al. 2000	
	Ländliche Bevölkerung	46	0,22	1,9	nn-18,3		
p-Toluidin	Städtische Bevölkerung	38	1,21	10,8	nn-10,8	Weiß et al. 2000	
	Ländliche Bevölkerung	46	1,20	11,4	nn-27,1		
3,5- Dichloranil in	Städtische Bevölkerung	38	0,48	4,2	nn-54,9	Weiß et al. 2000	
	Ländliche Bevölkerung	46	0,57	3,5	nn-4,4		
	Normalbevölkerung	5	-	-	0,12-1,1	Wittke et al. 2001	
3,4- Dichloranil in	Normalbevölkerung	5	-	-	nn-0,56	Wittke et al. 2001	

nn unter der Nachweisgrenze

N= Nichtraucher

R= Raucher

* Fabrik, in der eine erhöhte Anzahl von Arbeitern mit Blasenkrebs nachgewiesen wurde.

2. Acrylnitril

2.1 Resorption, Verteilung und Metabolismus

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Acrylnitril rasch über die Lunge, Haut und den Magen-Darm-Trakt resorbiert und auf die Gewebe verteilt wird.

Der Metabolismus des Acrylnitrils ist folgender Abbildung 6 dargestellt:

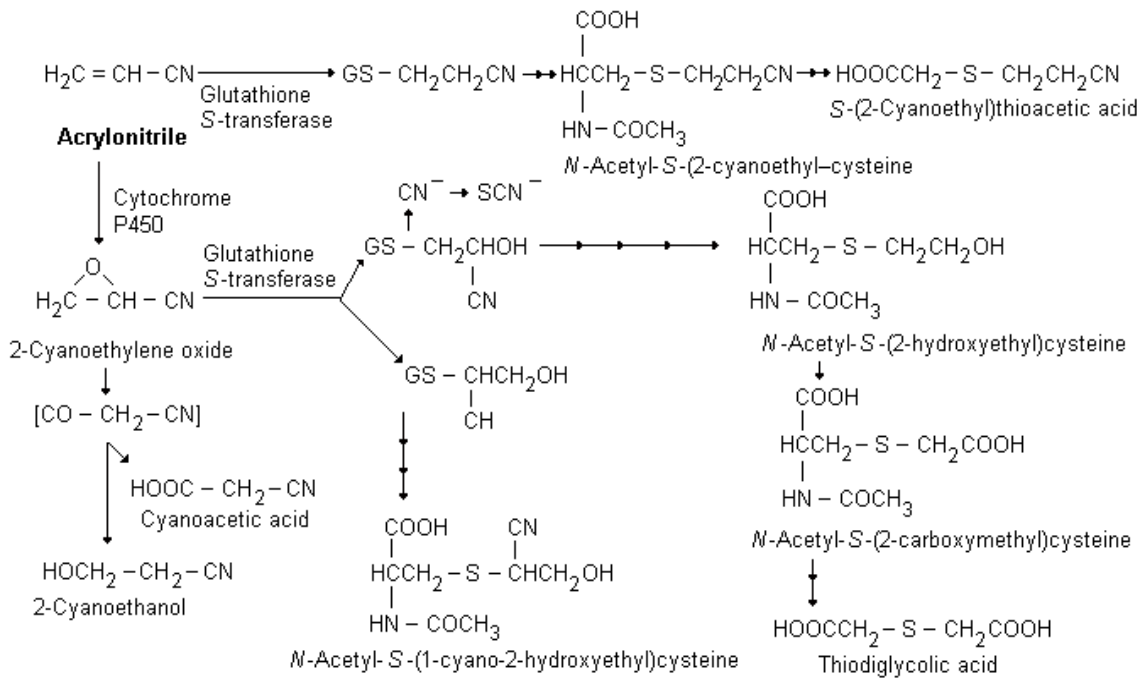


Abbildung 6: Metabolismus des Acrylnitrils (nach CICADS 2002)

Wie Abbildung 6 zeigt, wird Acrylnitril über zwei Hauptstoffwechselwege metabolisiert:

- Konjugation mit Glutathion und
- Oxidation durch Cytochrom-P450-Isoenzyme.

Dabei entsteht als reaktives Zwischenprodukt ein Epoxid, das an Hämoglobin bindet (Leonard et al. 1999)

Das an die Aminosäure Valin gebundene Acrylnitril wird als N-2-Cyanoethylvalin von im Überschuss vorhandenem, unverändertem Hämoglobin abgetrennt und dann mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie bestimmt. Bei einer Lebensdauer des menschlichen Erythrozyten von 120 Tagen erhält man einen Querschnitt der Exposition über die letzten drei bis vier Monate (Neumann 2004, Käfferlein et al. 2004).

Die Konjugation mit Glutathion erfolgt mittels Glutathion-S-Transferasen. Dieses Enzymsystem zeigt einen Polymorphismus. Es gibt darunter Allelkombinationen, die für „kompetente Konjugierer“ bzw. „defiziente Konjugierer“ codieren. So wurde bei **Acrylnitrilvergiftungen** festgestellt, dass „kompetente Konjugierer“ sehr viel höhere Addukt Mengen im Blut (380 µg Addukt/l Blut) haben im Vergleich zu „defizienten Konjugierern“ (106 µg Addukt/l Blut). Bei niedrigen bzw. mittleren Expositionsdosen, wie sie in der nicht beruflich belasteten Bevölkerung bzw. am Arbeitsplatz vorkommen, scheint dieser genetische Unterschied jedoch keine Rolle zu spielen (Leng und Lewalter 2002).

Die Oxidation erfolgt durch Cytochrom-P450 2E1-Isoenzyme, die auch einen Polymorphismus zeigen. In Untersuchungen an beruflich exponierten Arbeitern konnte jedoch kein Einfluss auf die Höhe der Adduktbildung festgestellt werden (Thier et al. 2002)

Fazit:

Enzym polymorphismen innerhalb der untersuchten Population scheinen keinen Einfluss auf die Höhe der gebildeten Adduktmenge zu besitzen.

2.2 Quellen

Acrylnitril wird zur Herstellung von Copolymeren wie Nitril-Butadien-Kautschuk (Handelsnamen: Perbunan, Hycar, Elaprim, Chemigum, JSR-Noder), Styrol-Acrylnitril, Acrylnitril-Butadien-Styrol (Thermoplast) oder Polyanilin-Acrylonitril (Jeevanda et al. 2004) verwendet. Diese Kunststoffe finden vielfach industrielle Nutzung (z.B. Fasern, Dichtungen, Blenden, Kunststoffgehäuse) (CICADS 2002; Cameron et al. 2002). Sie enthalten einen geringen Anteil des Monomers Acrylnitril: die Angaben liegen zwischen 1mg/kg Fasern und 15-50 mg/kg Kunststoffen und Latex (Leonard et al. 1999).

Der Verbraucher ist gegen Acrylnitril nicht direkt exponiert, sondern nur indirekt über den Kontakt mit den Kunststoffprodukten. Die WHO geht deshalb von einer geringen Exposition des Verbrauchers aus (CICADS 2002).

In diesem Zusammenhang werden folgende Expositionspfade, bei denen jedoch unklar ist, ob und welchen Beitrag sie zur internen Belastung vor allem bei Nichtrauchern leisten können, diskutiert:

1. Dermale Exposition durch Kontakt mit

- Strickwaren, Dekostoffen, Tischdecken, Schlafdecken aus Polyacrylnitril-Fasern (z.B. Dolan, Dranlon, Orlon), Bekleidungsvliesstoffen, Bezugsstoffen aus Acrylnitril-Butadien (z.B. Acralen)
- Arbeits- und Einmalhandschuhen aus Nitril (Walsh et al. 2004)

2. Orale Exposition über Nahrung durch Migration von Acrylnitril aus bestimmten Kunststofffolien, die im Rahmen der Lebensmittelverpackung Anwendung finden. In vier Proben wurden Gehalte von 5,1 bis 10,3 µg Acrylnitril/kg Verpackungsmaterial berichtet (Ventura et al. 2004). Weitere Untersuchungsergebnisse liegen nicht vor.
Nach Anlage 3 BedarfsgegenständeV ist für Lebensmittelbedarfsgegenstände ein Migrationsgrenzwert für Acrylnitril von 0,02 mg/kg festgelegt.
3. Inhalative Exposition durch Emissionen aus verklebten Teppichen (nach Johnston und Rock 1990). In Kammerversuchen wird nach Aussagen des Deutschen Instituts für Teppichforschung auf die Freisetzung von Acrylnitril aus Klebstoffen geprüft. Allerdings liegen keine publizierten Daten zu diesen Untersuchungen vor.
Gemäß der Einschätzung sind die Emissionen gering und vernachlässigbar bei der Beurteilung von internen Belastungen (pers. Mitteilung Herr Klingenberg 2005).
Untersuchungen zur Innenraumluft auf Acrylnitril sind nicht bekannt.
4. Die Hauptquelle für Acrylnitril ist das Rauchen. Die Gehalte im Rauch verschiedener Zigarettenmarken sind in folgender Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10: Acrylnitril im Zigarettenrauch

Hauptstrom (µg/Zigarette)	Nebenstrom (µg/Zigarette)	Literatur
3,2-19,4	-	Smith et al. 2000
8,9	86,2	Fowles et al. 2000 zitiert in Stabbert et al. 2003
9,3±0,9	-	Arista 2003
0,83±0,04 ; 11,6±0,2 [▼]	-	Stabbert et al. 2003
0,9-11,3±0,7	-	Counts et al. 2005

[▼] verschiedene Markenzigaretten

Die Belastung des Rauchers zeigt sich in den Humanbiomonitoring–Untersuchungen: Sie ergaben 75-106 pmol Addukt/g Globin (Kommission Humanbiomonitoring des UBA 2003) bzw. 16-294 pmol/g Globin (Schettgen et al. 2002). Bei Nichtrauchern liegen die Werte deutlich niedriger [unter 4 bzw. 20 pmol Addukt/g Globin (Schettgen et al. 2002 bzw. Kommission Humanbiomonitoring des UBA 2003)].

Zwirner-Baier et al. (2003) stellten bei 19 untersuchten Rauchern einen Mittelwert von 372±242 pmol Addukt/g Globin, bei 14 Nichtrauchern 45±62 pg Addukt/g Globin und bei 15 Passivrauchern 174±121 pmol Addukt/g Globin fest. Die Unterschiede zwischen Rauchern und Passivrauchern, Nichtrauchern und Passivrauchern und Rauchern und Nichtrauchern

waren statistisch signifikant unterschiedlich. Deshalb ist die Bestimmung der Acrylnitriladdukte als Parameter, um Passivrauchen zu erfassen, gut geeignet.

Fazit:

Gesicherte Expositionsquellen sind Rauchen und Passivrauch. Bei Nichtrauchern leisten vermutlich bestimmte Textilien und Kunststofffolien in der Lebensmittelverpackung zusätzlich einen geringen Beitrag.

2.3 Kanzerogenität

Acht tierexperimentelle Studien bei oraler und inhalativer Langzeitexposition bestätigen die krebserzeugende Wirkung (Zielgewebe: Zymbaldrüse, Vormagen, ZNS). Epidemiologische Studien am Arbeitsplatz wurden wegen methodischer Mängel und Mischexposition für nicht aussagekräftig erachtet (Leonard et al. 1999). Die verschiedenen Einstufungen gibt Tabelle 11 wieder:

Tabelle 11: Einstufung des krebserzeugenden Potentials

	MAK-Liste	EU	IARC	EPA
Acrylnitril	als krebserzeugend für Menschen anzusehen (2)	sollte als Kanzerogen angesehen werden (Cat.2)	möglicherweise krebserzeugend beim Menschen (2B)	wahrscheinlich Humankanzerogen (B1)

2.4 Humanbiomonitoring

Ein Teil der Untersuchungsergebnisse wurde im Zusammenhang mit dem Rauchen bereits vorgestellt. Nach CICADS (2002) wurden bei rauchenden Müttern Hämoglobinadduktgehalte von 92,5 bis 373 pmol/g Globin und bei ihren Neugeborenen Werte von 34,6 bis 211 pmol/g Globin festgestellt. Bei exponierten Arbeitern wurden Werte zwischen 20 und 66000 pmol/g Globin veröffentlicht (CICADS 2002; Thier et al. 1999).

Da es sich nach DFG (2004) um einen krebserzeugenden Arbeitsstoff handelt, wurden Expositionsäquivalente (EKA) festgesetzt; beispielsweise bei 0,3 mg Acrylnitril/m³ Luft 16 µg N-Cyanoethylvalin/l Blut bzw. bei 7 mg/m³ (TRK-Wert) 420 µg N-Cyanoethylvalin/l Blut (DFG, 2000; DFG 2004).

3. Acrylamid

3.1. Einleitung

Die Strukturformel des Acrylamids zeigt Abbildung 7:

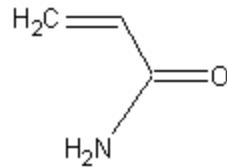


Abbildung 7: Strukturformel des Acrylamid

In der Industrie wird Acrylamid zum größten Teil für die Produktion von Polyacrylamiden eingesetzt. Diese Verbindungen dienen beispielsweise als Verpackungsmaterial für Lebensmittel (Migrationsgrenzwert nach BedarfsgegenständeV für Lebensmittelbedarfsgegenstände: 0,01 mg/kg), als Verdicker in Mörtel, als Bindemittel in Papier und Pappe, in Dichtmassen und Fugen, als Gele in der Elektrophorese, zur Vermeidung von Bodenerosionen und als Flockungshilfsmittel in der Trinkwasseraufbereitung. In den USA wurden Polyacrylamide als Carrier für Pflanzenschutzmittel eingesetzt. In der plastischen Chirurgie werden Polyacrylamidgele bzw. -kugeln beispielsweise zur Faltenkorrektur verwendet (Schweizerisches Heilmittelinstitut 2002; Christensen et al. 2003).

Eine wesentliche Quelle ist zudem die so genannte „Maillard Reaktion“ (siehe Abb. 8), bei der beim Erhitzen auf Temperaturen über 120°C durch Kondensation der Aminosäure Asparaginsäure mit Zuckern wie Fructose oder Glucose Acrylamid gebildet wird (Dybing et al. 2005).

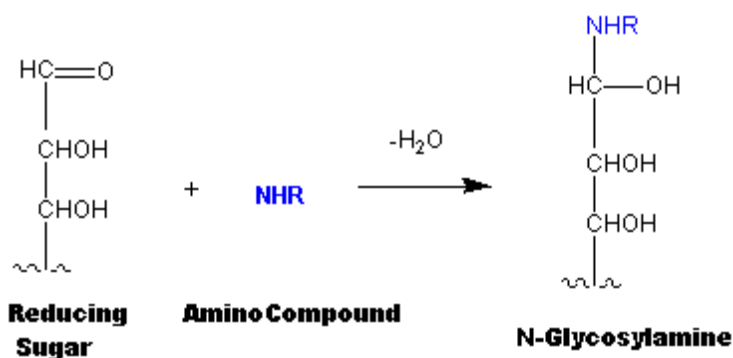


Abbildung 8: Maillard Reaktion (nach Ötles und Ötles 2004)

In fettreichen Lebensmitteln wie Ölen und Fleisch kann Acrylamid unter bestimmten Bedingungen ebenfalls aus Triglyceriden oder Carnosin entstehen (Dybing et al. 2005). Auch Tabakrauch enthält Acrylamid (siehe 3.3.1).

So kommen folglich beim Menschen als Expositionspfade inhalative, orale und dermale Aufnahme in Frage.

3.2 Aufnahme, Verteilung und Metabolismus

Acrylamid wird im menschlichen Körper nach oraler oder inhalativer Aufnahme aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit rasch und gleichmäßig verteilt. Untersuchungen an Freiwilligen zeigen nach dermalen Verabreichung von 1,94 bis 5,96 mg Acrylamid/kg und Tag, dass ca. 40 bis 45% der verabreichten Dosis resorbiert wurden (Fennell et al. 2005). Außerdem wurde einem Freiwilligen Isotopen markiertes Acrylamid oral in einer Dosis von 3 mg/kg KG verabreicht. Es wurden 34% der verabreichten Dosis im Urin nach 24 Stunden wieder gefunden.

Die Verstoffwechslung von Acrylamid läuft über zwei Wege:

- Konjugation mit Glutathion durch Glutathion-S-Transferasen
- Oxidation zu Glycidamid an Cytochrom-P-450.

Folglich werden mehrere unterschiedliche Metabolite gebildet, die im Urin auch nachgewiesen werden konnten und die als Summe die erwähnten 34% ergeben (Fennell et al. 2005). Die Metabolite, die aus der Konjugation mit Glutathion entstanden waren, machten dabei den Hauptanteil der ausgeschiedenen Menge im Urin aus (siehe Abbildung 9) (Dybing et al. 2005; Fennell et al. 2005). Auch die Entstehung des reaktiven Glycidamids konnte nachgewiesen werden. In der Abbildung 9 ist der Stoffwechsel von Acrylamid dargestellt:

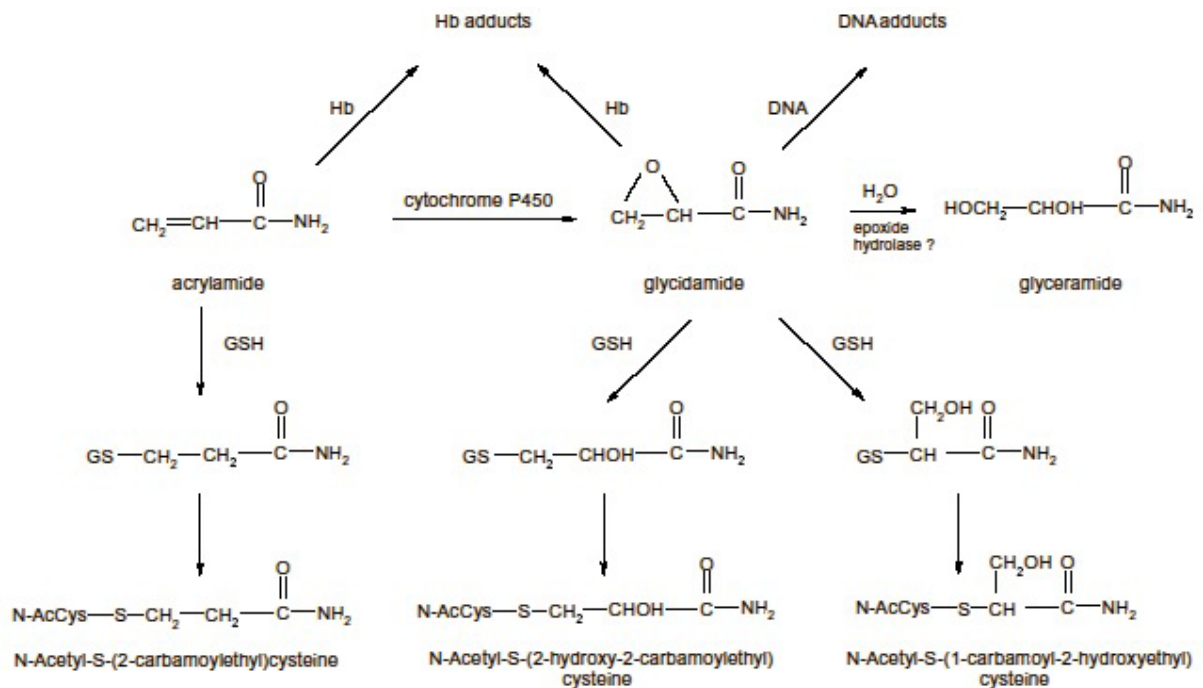


Abbildung 9: Stoffwechsel des Acrylamids (nach Dybing et al. 2005)

Acrylamid und Glycidamid können an Hämoglobin binden. Das an die Aminosäure Valin gebundene Acrylamid wird als N-2-Carbamoylethylvalin von im Überschuss vorhandenem, unverändertem Hämoglobin abgetrennt und dann mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie bestimmt. Bei einer Lebensdauer des menschlichen Erythrozyten von 120 Tagen erhält man einen Querschnitt der Exposition über die letzten drei bis vier Monate (Neumann 2004; Käfferlein et al. 2004). Das Addukt, das aus Glycidamid gebildet wird, heißt N-2-Hydroxy-2-carbamoylethylvalin (siehe Abbildung 10). Es wurde in diesem Projekt nicht bestimmt.

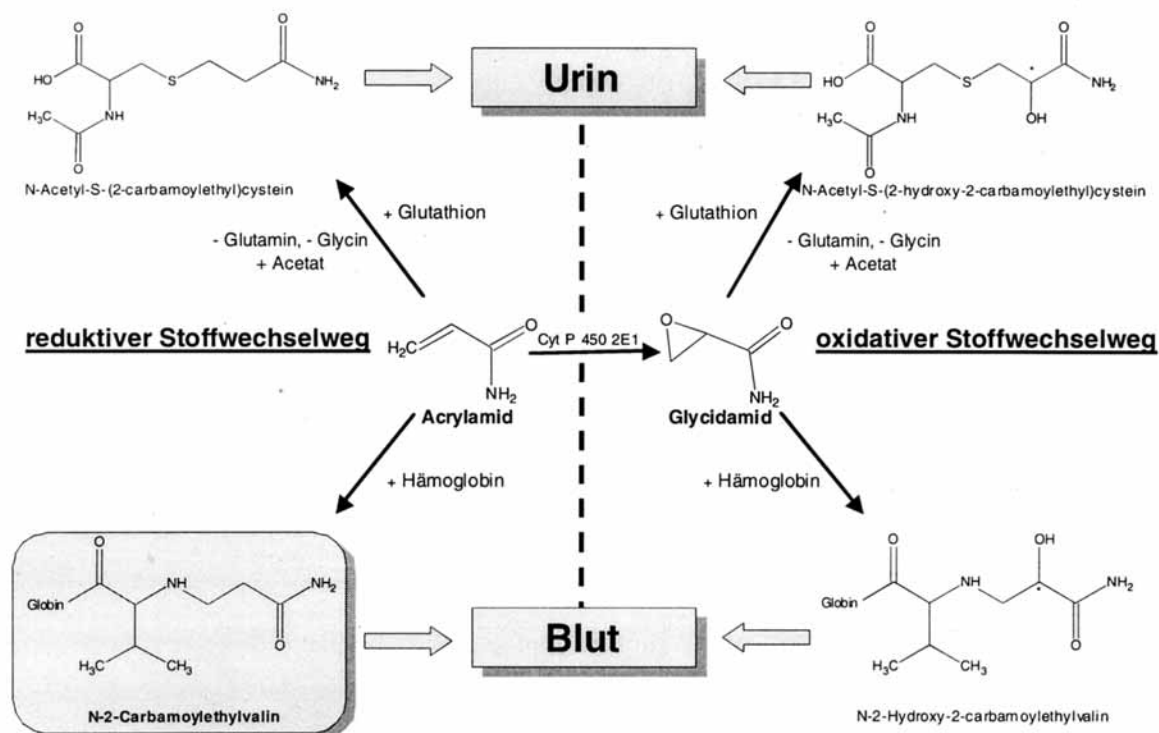


Abbildung 10: Acrylamid-Stoffwechsel und Hämoglobin-Addukte (nach Schettgen et al. 2002)

3.3 Exposition gegenüber Acrylamid

3.3.1 Inhalative Aufnahme über Zigarettenrauch

Smith (2000) berichtet über Gehalte im Hauptstrom von 0,7 bis 1,62 µg/Zigarette. NTP (2004) zitiert diese Daten und berechnet daraus eine tägliche Aufnahme von 0,67 µg/kg KG bei einem Konsum von 20 Zigaretten. Informationen zur Belastung des Nebenstroms und der Innenraumluft sind nicht publiziert.

Untersuchungen an Arbeitern aus der Textilindustrie zeigten, dass Raucher Gehalte an N-2-Carbamoylethylvalin von 16 bis 294 pmol/g Globin hatten. Dagegen lagen die Addukt mengen bei Nichtrauchern unter 11 bis 50 pmol/g Globin (Schettgen et al. 2002). In einer Untersuchung an Probanden aus der Bevölkerung wurden bei Nichtrauchern N-2-Carbamoylethylvalin-Addukt mengen von 7 bis 31 pmol/g Globin festgestellt. Raucher hatten ca. 4fach höhere Addukt mengen (Bereich: 25-199 pmol/g Globin). Die „Glycidamid-Addukt mengen“ (N-(R,S)-2-hydroxy-2-carbamoylethylvalin) lagen bei Nichtrauchern durchschnittlich bei 17±4 pmol/g Globin. Bei Rauchern bei 53± 30 pmol/g Globin (Schettgen et al. 2004).

Für amerikanische Raucher wird aus den Addukt Mengen (50. Perzentil 85 pmol/g Globin bzw. 95. Perzentil 159 pmol/g Globin) eine tägliche Aufnahmemenge von 3,4 µg/kg KG und bzw. 6,4 µg/kg KG abgeschätzt (NTP 2004).

Um den menschlichen Metabolismus des Acrylamids weiter aufzuklären und HBM-Untersuchungen zu vereinfachen, wurde von IPASUM die Analytik zur Bestimmung weiterer Metabolite des Acrylamids wie N-Acetyl-S-(2-carbamoylethyl)-L-Cystein (AAMA), N-(R,S)-acetyl-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-L-Cystein (GAMA) im Urin entwickelt (siehe Abb. 10). Eine erste Untersuchung an 29 Probanden erbrachte folgende Ergebnisse: die durchschnittlichen Gehalte an AAMA und GAMA waren bei Rauchern 4fach höher (127 µg AAMA/l Urin; 29 µg GAMA/l Urin) als bei Nichtrauchern (Boettcher et al. 2005).

Fazit:

Aktives Rauchen leistet einen erheblichen Beitrag zur internen Belastung. Ob und welchen Beitrag Passivrauch zur internen Belastung bei Nichtrauchern leistet, ist unbekannt.

3.3.2 Orale Aufnahme mit Lebensmitteln

Das LGL hat rund 1300 Lebensmittelproben aus einem breiten Warenspektrum untersucht. Von 1. Januar bis 30. September 2004 wurden 389 Proben auf ihren Acrylamid-Gehalt getestet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 12 dargestellt (s. unter <http://www.lgl.bayern.de/de/left/fachinformationen/lebensmittel/acrylamid/acrylamid-ix.htm>).

Tabelle 12: Acrylamid in Lebensmittelproben

Warengruppe	Probenanzahl	Acrylamid [µg/kg] Minimum	Acrylamid [µg/kg] Median	Acrylamid [µg/kg] Maximum
Lebkuchen und Lebkuchenhaltiges Gebäck	37	60	361	6370
Knäckebrötchen	45	32	266	1715
Fettgebäck aus Hefeteig auch mit Füllung	20	< 25	10	36
Feine Backwaren aus Mürbeteig	4	93	151	226
Feine Backwaren, sonstige	3	< 25	134	550
Kinderkeks	52	< 25	81	432

Getreidebeikost für Säuglinge und Kleinkinder	14	< 25	28	56
Säuglings- und Kleinkindernahrungen, sonstige	6	61	104	131
Kaffee, geröstet	21	151	327	469
Kaffeersatz	2	666	676	685
Kaffeersatzrohstoffe	3	2515	3439	5160
Kartoffelchips	43	131	324	1481
Kartoffelpuffer, zubereitet	1	1215		
Pommes Frites, zubereitet	45	26	216	1086
Kartoffeln, sonstige	8	< 25	46	1190
Obst getrocknet	76	< 25	20	258
Früchte mit Schokoladenüberzug	1	87		
Obstprodukte, sonstige	1	< 25		
Diabetikerdauerbackwaren	4	233	269	291
Gelee-Erzeugnisse	1	< 25		
Sojaerzeugnisse	1	14		
Lebensmittel zur glutenfreien Ernährung	1	67		
Gesamtergebnis	389			

Weltweit wurden umfangreiche Untersuchungsprogramme zur Aufklärung der Belastung von Lebensmitteln aufgelegt.

Kaffee wurde in einer dänischen Untersuchung als Instantkaffee, als gemahlenes Kaffeepulver oder als Getränk aus der Kaffeemaschine untersucht. Der Gehalt für Instantkaffee lag durchschnittlich bei 8 µg Acrylamid /l. Im Vergleich hierzu hatte aufgebühter Kaffee aus Kaffeemaschinen Gehalte von 6 bis 11 µg/l. Stark geröstete Kaffeearten zeigten niedrigere Werte als schwächer geröstete Sorten (Gramby und Fagt 2004).

Das „Expert Committee on Food Additives der FAO/WHO (JECFA)“ fasste die Berichte mehrerer Länder aus den Jahren 2002 bis 2004 zusammen (EC 2005). Eine Auswahl der Gehalte ist in der Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: Lebensmittelbelastungen weltweit (nach JECFA EC 2005)

Lebensmittel	Probenzahl	durchschnittliche Konzentration (µg/kg)	Maximalwerte (µg/kg)
Cerealien und Nudeln roh	372	15	47
Cerealien und Nudeln verarbeitet	634	123	820
Brot und Brötchen	5145	446	3436
Gebäck und Kekse (US Kekse)	4980	350	7834

Frühstückscerealien	1130	96	1346
Pizza	85	33	763
Fisch und Seefrüchte	107	25	233
Fleisch und Innereien	325	19	313
Milch und Milchprodukte	147	5,8	36
Nüsse und Ölsamen	203	84	1925
Hülsenfrüchte	93	51	320
Kartoffeln (roh, gekocht)	66	16	69
Kartoffeln gebacken	99	169	1270
Kartoffelchips	3555	752	4080
Bratkartoffeln	6309	334	5312
Kartoffelchips und Kroketten (gefroren)	48	110	750
Kaffee (aufgebrüht)	101	13	116
Kaffee (instant, Röstkaffee)	709	288	1291
Kaffeextrakt	119	1100	4989
Kaffee decaffiniert	368	845	5399
Kakao	23	220	909
Grüner Tee	101	306	660
Zucker und Honig	133	24	112
Gemüse roh, gekocht, Konserven	146	4,2	25
Früchte frisch	57	< 1	10
Früchte getrocknet, gefroren, verarbeitet	49	131	770
Alkoholische Getränke (Wein, Bier)	99	6,6	46
Gewürze und Soßen	22	71	1168
Babynahrung (Brei)	226	22	121
Babynahrung (Trockenpulver)	34	16	73
Babynahrung (Kekse)	58	181	1217

Daraus errechnen sich als durchschnittliche tägliche Aufnahme für die Bevölkerung ca. 0,3 bis 2 µg Acrylamid/kg KG und Tag (JECFA EC 2005; Boon et al. 2004). Personen mit überdurchschnittlicher Belastung liegen schätzungsweise zwischen 0,6 und 5 µg/kg KG und Tag (JECFA EC 2005). Den größten Beitrag leisten Brot, Brötchen, Toast, Kartoffelchips, Bratkartoffeln, Kaffee, Gebäck und süße Kekse. Die anderen Nahrungsmittel machen schätzungsweise nur einen Anteil von etwa 10% der Aufnahme aus (JECFA EC 2005). In einer Schweizer Duplikatuntersuchung an 27 Personen wurde als durchschnittliche tägliche Aufnahme 0,277 µg/kg KG ermittelt. Die Werte lagen zwischen ca. 0,05 µg/kg KG und 0,4 µg/kg KG (Swiss Federal Office of Public Health 2002).

Fazit:

Nach den Schätzungen internationaler Organisationen stellt die orale Aufnahme vor allem über pflanzliche Lebensmittel den Hauptexpositionspfad für Acrylamid dar. Die Tagesdosis schwankt zwischen 0,3 und 5 µg/kg KG.

3.3.3 Orale Aufnahme mit Trinkwasser

Auf der Basis von Polyacrylamid werden u.a. mehrschichtige Membranen für die Umkehrosmose entwickelt. Polyacrylamid darf max. 0,1% Acrylamidmonomer enthalten (siehe: <http://www.wasser-wissen.de/abwasserlexikon/p/polyacrylamid.htm>). Zudem wird Polyacrylamid als Flockungshilfsmittel in der Wasseraufbereitung eingesetzt. Der Grenzwert nach Anlage 2 der Trinkwasserverordnung beträgt 0,1 µg Acrylamid/l.

Untersuchungsergebnisse aus Europa wurden bisher nicht publiziert. Eine Erklärung hierfür dürfte in den analytischen Schwierigkeiten beim Nachweis der niedrigen Konzentrationen liegen (Cavalli et al. 2004). In den USA wurden fünf Proben untersucht. Sie lagen unter der Nachweisgrenze von 0,1 bis 25 µg/l. In einem Wasserbehälter eines japanischen Zuges wurde eine Konzentration von 400 µg/l festgestellt (nach NTP 2004).

Die orale Verabreichung von radioaktiv markiertem Acrylamid (Dosen: 0,5 mg/kg KG) in wässriger Flüssigkeit zeigt, dass die Addukt mengen von 20-200 fmol/mg Globin vor der Exposition auf bis durchschnittlich ca. 500 fmol/mg Globin steigen (Fenell et al. 2005).

Fazit:

Bewiesen ist, dass oral mit Flüssigkeit aufgenommene Acrylamid-Dosen im Bereich von 0,5 mg/kg KG zu einer internen Belastung mit Addukten führen. Welchen Beitrag das Trinkwasser leistet (geschätzte Zufuhr von ca. 0,1 µg/kg KG) ist unbekannt. Da ein Großteil der bayerischen Bevölkerung sich aber aus nicht aufbereitetem Trinkwasser versorgt und die Anforderungen an den Aufbereitungsstoff streng sind, dürfte dieser Beitrag eher unbedeutend sein.

3.3.4 Dermale Aufnahme über Kosmetika

Nach Anlage 2 der Kosmetik-Verordnung darf der Restacrylamidgehalt in Körperpflegeprodukten, die auf der Haut verbleiben, 0,1 mg/kg bzw. bei sonstigen kosmetischen Mitteln 0,5 mg/kg betragen.

NTP (2004) schätzte die Acrylamidkonzentrationen in Kosmetika und Toilettenartikel ab. Eine Auswahl davon ist in folgender Tabelle 14 dargestellt:

Tabelle 14: Geschätzte Acrylamidkonzentrationen in Kosmetika

Produkt	Anzahl der Produkte mit Polyacrylamid	Polyacrylamid Gehalt %*	Geschätzte Konzentration von monomerem Acrylamid (ppm=mg/kg)
Augen Make up	2	0,05	<0,1-<1,3
Haar Aufbauprodukt	1	0,7-1	0,003
Haarwasser	4	2	0,04-<0,5
Grundierungscreme	4	0,2-1,3	0,01-0,02
Deodorant	1	NS	NS
Aftershave	2	2	0,2
Pflegeprodukte für Gesicht u. Nacken	17	0,3-1,6	0,02-1,2
Pflegeprodukte für Körper und Hände	16	0,2-2,8	0,02-<1,2
Feuchtigkeitscremes	24	0,3-1,5	0,01-<0,75
Produkte für die Nacht	6	0,3-0,8	0,01-0,03
Schlamm packungen	6	0,3-0,7	0,04
Sonnenschutz	2	0,1-1	0,06-0,1

* berichtet von der FDA im Jahr 2002

NTP hält die dermale Aufnahme von 1,1 µg/kg KG pro Tag bei Frauen unter worst case-Bedingungen für möglich (NTP 2004). In einer anderen Abschätzung werden Aufnahmemengen für Frauen im Durchschnitt von $2,3 \times 10^{-3}$ µg/kg KG und für Männer von $1,7 \times 10^{-3}$ µg/kg KG diskutiert (van Landingham et al. 2004).

Untersuchungen an Freiwilligen, die dermal radioaktiv markiertes Acrylamid (3 mg/kg KG) erhalten hatten, zeigen, dass die Addukt mengen für N-2-Carbamoylethylvalin ein bis fünf Tage nach Applikation ansteigen (Fennell et al. 2005)

Fazit:

Dermale Aufnahme von Acrylamid über Kosmetika kann zur internen Belastung mit Acrylamid beitragen. Sie liegt wahrscheinlich niedriger als der über die Nahrung oder Zigarettenrauch zugeführte Anteil.

Zusammenfassend ist die geschätzte Belastung des Verbrauchers über verschiedene Expositionspfade in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Aufgenommene Dosen von Acrylamid auf verschiedenen Expositionswegen

Expositionspfad	Dosis Acrylamid (µg/kg KG)
Aktives Rauchen (20 Zigaretten)	0,67
über Nahrung (normales Essverhalten)	0,3 bis 2
über Nahrung (überdurchschnittliche Belastung)	0,6 bis 5
über Trinkwasser	0,1
über Kosmetik	1,7x10 ⁻³ bis 1,1

3.4 Kanzerogenität von Acrylamid

Im Tierversuch war Acrylamid eindeutig krebserzeugend, in epidemiologischen Studien bei 8000 Arbeitern aus der Kunststoffindustrie wurde mit Ausnahme von Bauchspeicheldrüsenkrebs keine Erhöhung der Krebsinzidenzen gefunden (Ötles und Ötles 2004). Die meisten Organisationen stufen Acrylamid als mögliches Humankanzerogen ein (s. folgende Tabelle 16).

Nach WHO (zitiert in Ötles und Ötles 2004) führt die tägliche Aufnahme von 1 µg Acrylamid pro Person zu einer Erhöhung des Krebsrisikos von 1 Fall pro 100.000 Exponierten.

Tabelle 16: Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Acrylamid

	MAK-Liste	EU	IARC	EPA
Acrylamid	als krebserzeugend für Menschen anzusehen (2)	sollte als Kanzerogen angesehen werden (Cat.2)	wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen (2A)	wahrscheinlich Humankanzerogen (B2)

3.5 Humanbiomonitoring

Für Acrylamid gibt es keine Expositionsäquivalente am Arbeitsplatz wegen der Nichtlinearität zwischen Luftkonzentrationen und interner Belastung.

Humanbiomonitoring–Untersuchungen bei beruflich Exponierten wurden von NTP (2004) und Dybing et al. (2005) zusammengestellt. Folgende Tabelle 17 wurde der Veröffentlichung von Dybing et al. entnommen und gibt die Belastungen wieder.

Tabelle 17: Hämoglobin-Adduktspiegel nach beruflicher Acrylamidexposition

Exposition	Zahl der Arbeiter	N-terminale Valin-Adduktspiegel (nmol/g Globin)	Literatur
Acrylamidproduktion (China)	41	0,3-34	Bergmark et al. 1993
Acrylamidproduktion (Korea)	11	0,071-1,8	Perez et al. 1999
Umgang mit Mörtel im Tunnelbau (Schweden)	47	0,02-0,07	Hagmar et al. 2001
	163	0,07-4,3	
Umgang mit Mörtel im Tunnelbau (Norwegen)	11 NR 12 R	0,033-0,085 0,13-0,15	Kjuus et al. 2004
Arbeit mit Polyacrylamidgelen (Schweden)	15 NR	0,024-0,12	Bergmark et al. 1997
Arbeit mit Polyacrylamiddichtungen	1	23	Paulsson et al. 2005

NR= Nichtraucher, R= Raucher

Eine Untersuchung an nichtrauchenden Patienten, die wegen verschiedener, schwerer Nierenerkrankungen dialysepflichtig sind, konnte zeigen, dass keine Erhöhung an N-2-Carbamoylethylvalin-Addukt mengen im Vergleich zu Kontrollen festgestellt werden kann (Bahner et al. 2004)

Die Humanbiomonitoring–Untersuchungen bei Nichtrauchern und Rauchern der Bevölkerung wurden bereits unter 3.3.1 vorgestellt.

4. Zusammenfassung

Aromatische Amine selbst oder Verbindungen, aus denen aromatische Amine entstehen können, finden breite Anwendung. Deshalb sind sehr viele Quellen wie Tabakrauch, Pflanzenschutz-, Arznei-, Holzschutzmittel, Kunststoffe und Azofarbstoffe zu diskutieren. Nach Recherchen des Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit leisten derzeit vor allem das Rauchen, die Abspaltung aromatischer Amine aus Pflanzenschutzmitteln und die metabolische Entstehung von bestimmten Aminen aus Arzneimitteln einen bedeutsamen Beitrag zur internen Belastung des Menschen. Die Exposition des Menschen gegen aromatische Amine aus Haarfarben ist ungeklärt.

Acrylnitril wird in erster Linie mit dem Zigarettenrauch aufgenommen und dient deshalb als Kontrollbioindikator, um die Angaben der Probanden zu ihrem Rauchverhalten zu überprüfen.

Interne Belastungen an Acrylamid sind bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern. Als wichtige weitere Expositionsquelle des Menschen sind stärkereiche Lebensmittel wie Bratkartoffeln, Chips, Pommes frites, Toast, Brot und andere Backwaren zu nennen. Dermal kann Acrylamid durch Anwendung bestimmter Kosmetika in den Körper gelangen.

5. Literaturverzeichnis

AGÖF: Orientierungswerte für Hausstaub (2005). Unter:

http://www.agoef.de/schadstoffe_allgemein/agoef_orientierungswerte.html

Akkan, Z., Flaig, H., Ballschmitter, K.H.: Pflanzenbehandlungs- und Schädlingsbekämpfungsmittel in der Umwelt. Erich Schmidt Verlag, Berlin, 63-64 und 74-97 (2003)

Andrey, D.; Amstutz, R.: Determination of pesticide residues in "Organic" wines on the Swiss Market. Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene; 91 (3), 300-305 (2000)

Andrew, A.S., Schned, A.R., Heaney, J.A., Karagas, M.R.: Bladder cancer risk and personal hair dye use. Int J Cancer. 109(4), 581-6 (2004)

Ausschuss für Gefahrstoffe: Verwendungsbeschränkungen für Azofarbstoffe, die in krebserzeugende aromatische Amine gespalten werden können. TRGS 614, (2001).

Unter: www.baua.de/prax/ags/trgs614.htm

Arista Laboratories Europe: UK Smoke Constituents Study. Part 9. March 2003 1-4 unter:

www.aristalabs.com

Bader, M., Goen, T., Muller, J., Angerer, J.: Analysis of nitroaromatic compounds in urine by gas chromatography-mass spectrometry for the biological monitoring of explosives. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 710(1-2),91-9 (1998)

Bahner, U., Schettgen, T., Angerer, J., Stopper, H., Klassen, A., Heidland, A.: Acrylamide – no evidence for accumulation in end-stage renal disease patients using its haemoglobin adduct as biomarker. International Journal of Artificial Organs 27(8), 728-730 (2004)

Bayer: Diuron. Informationen zum Wirkstoff. (1996)

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit: Jahresbericht 2004.

Unter: <http://www.lgl.bayern.de/>

Bedarfsgegenständeverordnung vom 23.Dezember 1997 (BGBL I S.5) zuletzt geändert am 08 Dezember 2004 (BGBL. I S.3307)

Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft: GISBAU-Informationen: Bläuwidrige Anstrichmittel, lösemittelverdünnsbar, aromatenarm. 1-4 (2005). Unter:

www.gisbau.de/giscodes/Liste/051424-00_1_1_1_1.htm

(BUA) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe: 2,4-Dichloranilin; 2,5-Dichloranilin; 3,4-Dichloranilin. BUA-Stoffbericht 140, Hirzel (1994)

(BUA) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe: p-Chloranilin. BUA-Stoffbericht 153, Hirzel (1995)

(BUA) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe: Anilin. BUA-Stoffbericht 171, Hirzel (1996)

Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft: Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis Teil 1-3, Braunschweig (2000)

- (BAuA) Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Anmeldestelle Chemikalien gesetz: Risk Assessment 3,4-Dichloraniline. Draft of 18.07.2001. Unter: http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/Risk_Assessment/REPORT/mdareport008.pdf
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Keimstopp-Mittel für Kartoffeln nur noch für professionelle Anwender. Fachinformation vom 3.12.2004. Unter: www.bvl.bund.de/pflanzenschutz/
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Datenbank für Pflanzenschutzmittel. Unter: <http://psm.zadi.de/8080/psm/jsp/index.jsp?modul=form>
- Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz: BIA-Report 1/2004. Gefahrstoffliste 2004. Unter: <http://www.hvbg.de/d/bia/pub/rep/rep04/bia0104.html>
- Boettcher, M.I., Schettgen, T., Kütting, B., Pischetsrieder, M., Angerer, J.: Mercapturi acids of acrylamid as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. Mutation Research 580, 167-176 (2005)
- Boon, P.E., Tjoe, Nij E., Koopman, N., van Klaveren, J.D.: Dietary habits and exposure to pesticides in Dutch infants. Report 2004.017, 1-16 (2004). Unter: <http://www.rikilt.wur.nl/Publications/Publications/Publicationscompleet.htm>
- Boon, P.E., de Mul, A., van der Voet, H., van Donkersgoed, G., Brette, M., van Klaveren, J.D.: Calculations of dietary exposure to acrylamide. Mutation Research 580, 143-155 (2005)
- Brede, C., Skjevrak, I.: Migration of aniline from polyamide cooking utensils into food simulants. Food Addit Contam. 11, 1115-24 (2004)
- (BfR) Bundesinstitut für Risikobewertung: Expositionsgrenzwerte für Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln. Information vom 08. Juli 2004. Unter: www.bgvv.de/cm/218/expositionsgrenzwerte_fuer_rueckstaende_von_pflanzenschutzmitteln_in_lebensmitteln.pdf
- (BfR) Bundesinstitut für Risikobewertung: Haarfärbemittel auf dem Prüfstand: Ihre Regulierung auf europäischer Ebene. Stellungnahme des BfR vom 14. September 2004. Unter: www.bgvv.de/cm/206/haarfaerbemittel_auf_dem_pruefstand.pdf
- Büchler, R., Volkmann, B.: Rückstände von Carbendazim und anderen Fungiziden im Bienenhonig aufgrund der Blütespritzung von Winterraps. Gesunde Pflanzen; 55 (8), 217-221 (2003)
- Butte, W.: Occurrence of biocides in the Indoor Environment. Dust. In: Organic Indoor Air Pollutants. (Hrsg. Salthammer, T.), Wiley, Weinheim, 241-247 (1999)
- Cameron, N., Cowie, J.M., Ribelles, G., Estelles, J.M.N.: Transition from miscibility to immiscibility in blends of poly(methyl methacrylate) and styrene-acrylonitrile copolymers with varying copolymer composition: a DSC study. European Polymer Journal 38, 597-605 (2002)
- Cavalli, S., Polesello, S., Sacconi, G.: Determination of Acrylamide in drinking water by large-volume direct injection and ion-exclusion chromatography-mass spectrometry. J Chromatography A 1039, 155-159 (2004)

- Chemisches Untersuchungsamt Stuttgart: Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in ausländischen Erdbeeren im Frühjahr 2005. 1-7. Unter: <http://www.cvuas.de/asp/shared/default.asp>
- Chemisches Untersuchungsamt Stuttgart: Jahresbericht 2003. Bedarfsgegenstände mit Körperkontakt und zur Körperpflege. 45- 51. Unter: http://www.cvuas.de/asp/shared/beitrag.asp?Thema_ID=2&ID=110&Pdf=True&Aktuell=False&Kategorie=Aktuelles
- Christensen, L.H., Breiting, V.B., Aasted, A., Jorgensen, A., Kebuladze, I.: Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast Reconstr Surg* 111(6), 1878-79 (2003)
- Chung, K.T., Stevens, S.E., Cerniglia, C.E.: The reduction of azo dyes by the intestinal microflora. *Crit Rev Microbiol.*18(3),175-90 (1992)
- (CICADS) Concise International Chemical Assessment Document: o-Toluidine Vol. 7 (1998). Unter: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad07.htm>
- (CICADS) Concise International Chemical Assessment Document: 4-Chloroaniline. Vol. 48 (2003). Unter www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad48.htm
- (CICADS) Concise International Chemical Assessment Document: Acrylonitrile. Vol. 39 (2002). Unter: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad39.htm>
- Counts, M.E., Morton, M.J., Laffoon, S.W., Lipowowicz R.: Smoke composition and predicting relationships for intestinal commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 41, 185-227 (2005)
- Deutsche Forschungsgemeinschaft: Anilin. In *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte* (Hrsg. Drexler, H., Greim, H.). Band 1, 3.Ergl., Wiley, Weinheim (1986)
- Deutsche Forschungsgemeinschaft: Acrylnitril. In *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte* (Hrsg. Drexler, H., Greim, H.). Band 1, 9.Ergl., Wiley, Weinheim (2000)
- Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 2004. Mitteilung 40, Wiley, Weinheim
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Rückstände von Pflanzenschutz- und Vorratsmitteln. In: *Ernährungsbericht 2004*. Bonn. 120-135 (2004)
- Deutsches Institut für Bautechnik: *Holzschutzmittelverzeichnis*. 53. Auflage, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1-307 (2005)
- Dybing, E., Farmer, P.B., Andersen, M., Fennell, T.R., Lalljie, S.P., Müller, D.J., Olin, S., Petersen, B.J., Schlatter, J., Scholz, G., Scimeca, J.A., Slimani, N., Törnquist, M., Tuijetlaars, S., Verger, P.: Human exposure and internal dose assessment of acrylamide in food. *Food and Chemical Toxicology* 43, 365-410 (2005)
- (EHC) der World Health Organization: Nitrobenzene. *Environmental Health Criteria* 230, 1-183 (2003). Unter: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc230.htm>

- Eskilsson, C.S.; Davidsson, R.; Mathiasson, L.: Harmful azo colorants in leather. Determination based on their cleavage and extraction of corresponding carcinogenic aromatic amines using modern extraction techniques
Journal of Chromatography A 955 (2), 215-227 (2002)
- European Commission: Annex 1 to Monitoring of Pesticide residues in Products of Plant Origin in the European Union, Norway, Iceland and Lichtenstein. Report 2002. Annex to SANCO/17/04 Final, (2004). Unter:
europa.eu.int/comm/food/fs/inspections/fnaoi/reports/annual_eu/monrep_2002_annex1_en.pdf
- European Commission: Rapid Alert System for Food and Feed. Annual Report on the Functioning of the RASFF, Final report, (2004)
- (EC) European Commission: The Joint FAO/WHO Expert Committee On Food Additives (JECFA) Met in Rome From 9-17 February 2005 To Evaluate The Health Risks Of Several Food Contaminants, Including Acrylamide. NEWS Notification 05-211, Brussels 2 March 2005 1-47. Unter <http://forum.europa.eu.int>
- (EU) European Union: o-Anisidine. European Union risk assessment report. Vol. 15, (2002). Unter: ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/o-anisidinereport025.pdf
- (EU) European Union: Aniline. European Union risk assessment report. Final report. I.04.67. (2004). Unter: ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/SUMMARY/anilinesum049.pdf
- (EPA) Environmental protection Agency: Acrylonitrile. Unter:
<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/acryloni.html#ref4>
- (EPA) Environmental protection Agency: Acrylamide. Unter:
<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/acrylami.html>
- Falany, C.N., Falany, J.L., Wang, J., Hedstrom, J., von Euler Chelpin, H., Swedmark, S.: Studies on sulfation of synthesized metabolites from the local anesthetics ropivacaine. Drug Metab Dispos. 27(9), 1057-63 (1999)
- Fennell, T.R., Sumner, S.C., Snyder, R.W., Burgess, J., Spicer, R., Bridson, W.E., Friedman, M.A.: Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. Toxicol Sci. 85(1), 447-59 (2005)
- Food and Drug Administration: Pesticide Program Residue Monitoring 2002, 1-24 (2004).
Unter: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/pesrpts.html>
- Fregert, S., Tegner, E, Thelin, I.: Contact allergy to lidocaine. Contact Dermatitis 5(3), 185-8 (1979)
- Gebefügi, I., Graßmann, M., Lörinci, G., Clausen, E., Mann, S., Widera, R.: Identifizierung und Quellenzuordnung von Umweltchemikalien in geschlossenen Räumen. Abschlussbericht. GSF-FE-Nr. 7602, 1-88 (1991).
- Golka, K., Blaszekewicz, M.: Genotypisierung und Phänotypisierung am Beispiel der NAT2. In: Biological Monitoring (Hrs. DFG): 98-104, Wiley, Weinheim (2001)
- Golka, K., Seidel, T., Dietrich, H., Roth, G., Rötzel, C., Thier, R., Geller, F., Reckwitz, T., Schulze, H.: Berufliche und außerberufliche Risikofaktoren für das Harnblasenkarzinom

- in einem ehemaligen Industriegebiet der neuen Bundesländer. *Aktuel Urol* 36, 417-422 (2005)
- Gramby, K., Fagt, S.: Analysis of acrylamide in coffee and dietary exposure to acrylamide from coffee. *Analytica Chimica Acta* 520, 177-182 (2004)
- Holme, I.: Recent developments in colorants for textile application. *Surface Coatings International Part B.: Coating Transactions Vol 85, B4*, 243-332 (2002)
- Huang, M., Yinon, J., Sigman, M.E.: Forensic Identification of Dyes Extracted from Textile Fibers by Liquid Chromatography Mass Spectrometry (LC-MS). *Journal of Forensic Sciences* 49 (2), 238-249 (2004)
- Hunger, K: *Industrial Dyes*. Wiley, Weinheim (2003)
- Industrieverband Agrar e.V.: *Wirkstoffe in Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln*. Industrieverband Agrar e.V., Frankfurt, 2. Auflage (1990)
- (IVOP) Industrieverband Farbstoffe und organische Pigmente: Liste verbotener Azofarbstoffe (2001). Unter: <http://www.vci.de/default.asp?cmd=search&nd=%7B%7D&mode=Azofarbstoffe>
- (IARC) International Agency for Research on Cancer: Aniline. Unter: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/suppl7/aniline.html> und <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthgr03fr.html>
- (IARC) International Agency for Research on Cancer: o-Anisidine (1999). Unter: <http://www-cie.iarc.fr/past&future/froct98.html>
- (IARC) International Agency for Research on Cancer: Acrylonitrile. Unter: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol71/001-acrylonitrile.html>
- (IARC) International Agency for Research on Cancer: Acrylamide: Unter: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vo60/m60-11.htm>
- (IARC) International Agency for Research on Cancer: o-Toluidine (2000). Unter: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/suppl7/toluidine-ortho.html>
- (IARC) International Agency for Research on Cancer: p-Chloroaniline. (1999). Unter: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol57/16-chan.htm>
- Jeffersen, F., Bates, M., Noiton, D.: The Chemical Constituents in Cigarettes and Cigarette Smoke: Priorities for Harm Reduction. 1-64 (2000). Unter: www.ndp.govt.nz/tobacco/tobaccochem.pdf
- Jeevanda, T., Siddaramaiah, S., Seetharamu, S., D'Souza, L.: Synthesis and characterisation of Poly(aniline-co-acrylonitrile) using organic benzoyl peroxide by inverted emulsion method. *Synthetic Metals* 140, 247-260 (2004)
- Johnston, P.K., Rock, A.R.: A Risk Assessment for Acrylonitril in Consumer Products. *The Science of the Total Environment* 99, 263-279 (1990)
- Käfferlein, H.U., Marcynski, B., Brüning, T.: Biologisches Monitoring von Kanzerogenen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 39(7), 376-388 (2004)
- Kalgutkar, A.S., Dalvie, D.K., O'Donnell, J.P., Taylor, T.J., Sahakian, D.C.: On the Diversity of Oxidative Bioactivation Reactions on Nitrogen-Containing Xenobiotics. *Current Drug Metabolism* 3, 379-424 (2002)

- Kantonisches Laboratorium Basel: Kugelschreibertinte/Aromatische Amine. (2003). Unter: www.kantonslabor-bs.ch/files/18/AromatischeAmine.pdf
- Kersten, W., Reich T.: Schwer flüchtige organische Umweltchemikalien in Hamburger Hausstäuben. Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft 63, 85-91 (2003). Unter: <http://fhh.hamburg.de/stadt/Aktuell/behoerden/wissenschaft-gesundheit/hygiene-umwelt/umwelt/luft/hausstaub/start.templateId=renderPrintversion,pDocumentFolderPath= 2FAktuell 2Fbehoerden 2Fwissenschaft-gesundheit 2Fhygiene-umwelt 2Fumwelt 2Fluft 2Fhausstaub.html>
- Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes: Verwendung von Hämoglobinaddukten als Biomarker für das Monitoring von Belastungen und Beanspruchungen durch genotoxische Stoffe. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 46, 918-922 (2003). Unter: www.umweltdaten.de/daten/monitor/Haem-Addukte.pdf
- Krätke, R., Platzek, T.: Bericht über die 11. Sitzung des Arbeitskreises „Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbmitteln“ der Arbeitsgruppe „Textilien“ des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) am 16.12.2003 in Berlin. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch.Gesundheitsschutz 48(1), 120-124 (2005)
- Krüger, R.H., Boissiere, C., Klein-Hartwig, K., Kretschmar, H.J.: New phenylenediamine aniozonants for commodities based on natural and synthetic rubber. Food Additives and Contaminants 22(10), 968-974 (2005)
- (LGL) Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit: Jahresbericht 2003, Gewürze 120-121. Unter: <http://www.lgl.bayern.de>
- (LGL) Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit: Jahresbericht 2004. Unter: <http://www.lgl.bayern.de>
- (LUA Sachsen) Landesuntersuchungsanstalt Sachsen: Jahresbericht 2003, Bedarfsgegenstände im Kontakt mit Lebensmitteln, 192-193. Unter: <http://www.lua.sachsen.de/> und pers. Mitteilung vom 15.05.05
- Leblanc, J.C., Malmauret, L., Guerin, T., Bordet, F., Boursier, B., Verger, P.: Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. Food Additives and Contaminants 17 (11), 925-932 (2000)
- Leonard, A., Gerber, G.B., Stecca, C., Rueff, J., Boba, H., Farmer, P.B., Sram, R.J., Czeizel, A.E., Kalina, I.: Mutagenity, carcinogenity and teratogenity of acrylonitrile. Mutation Research 436, 263-283 (1999)
- Leng, G., Lewalter, J.: Polymorphism of glutathione S-transferases and susceptibility to acrylnitrile and dimethylsulfate in case of intoxication. Toxicol Letters 134, 209-17 (2002)
- Li, X.-G., Duan, W., Huang, M.-R., Yang, Y.-L.: Preparation and Characterization of Soluble Terpolymers from m-Phenylenediamine, o-Anisidine, and 2,3-Xylidine. J. Polym Sci Part A. Poly Chem. 39, 3889-4000 (2001)
- Luceri, F., Pieraccini, G., Moneti, G., Dolara, P.: Primary aromatic amines from side-stream cigarette smoke are common contaminants of indoor air. Toxicol Ind Health 9(3):405-13 (1993)

- Markowitz, S.B., Levin, K.: Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 46(2), 154-160 (2004)
- Mester, B., Elsner, G., Nienhaus, A.: Haarfärbemittel und maligne Lymphome – Übersicht bisheriger Veröffentlichungen zur Epidemiologie. *Zbl Arbeitsmed* 55, 117-125 (2005)
- Neumann, H.G.: Biomonitoring. In: *Lehrbuch der Toxikologie* (Hrsg. Marquardt, H., Schäfer, S.): 2. Aufl. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1099-1113 (2004)
- Nohynek, G.J., Fautz, R., Kieffer, F., Toutain, H.: Toxicity and human health risk of hair dyes. *Food and Chemical Toxicology* 42, 517-543 (2004)
- (NTP) National Toxicology Program: NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Acrylamide. NTP-CerHR-Acrylamide-04. June 2004. Unter: cerhr.niehs.nih.gov/news/acrylamide/final_report.pdf
- Ötles, S., Ötles, S.: Acrylamide in Food-Formation of Acrylamide and Its Damages to Health. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities* 7(2), 1-12 (2004). Unter: <http://www.ejpau.media.pl/series/volume7/issue2/food/art-02.html>
- Palmiotto, G., Pieraccini, G., Moneti, G., Dolara, P.: Determination of the levels of aromatic amines in indoor and outdoor air in Italy. *Chemosphere* 43(3), 355-61 (2001)
- Pielesz, A., Baranowska, I., Rybak, A., Wlochowicz, A.: Detection and determination of aromatic amines as products of reductive splitting from selected azo dyes. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 53 (1), 42-47 (2002)
- Platzek, T., Lang, C., Grohmann, G., Gi, U.S., Baltes, W.: Formation of a carcinogenic aromatic amine from an azo dye by human skin bacteria in vitro. *Hum Exp Toxicol.* 18(9), 552-9 (1999)
- Platzek, T., Krätke, R., Klein, G., Schulz, C.: Farben in der Kosmetik – Toxikologie und Regulation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 48 (1), 76-83 (2005)
- Richter, E., Branner, B.: Biomonitoring of exposure to aromatic amines: haemoglobin adducts in humans. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778(1-2), 49-62 (2002)
- Riffelmann, M., Muller, G., Schmieding, W., Popp, W., Norpoth, K.: Biomonitoring of urinary aromatic amines and arylamine hemoglobin adducts in exposed workers and nonexposed control persons. *Int Arch Occup Environ Health.* 68(1), 36-43 (1995)
- Roick, T.: Direktfarbstoffe am Beispiel Tissue-Papiere. *Ipw* 10/2003. 40-44. Unter: www.ipoline.de
- Rudlof, B., Durstewitz-Knierim, D., Ridderskamp, I., Scharenberg, C., Brandt, L.: Increase of prilocaine-induced methemoglobinemia following anesthesia induction. *Anaesthesist.* 44(6), 445-9 (1995)
- Sabbioni, G., Neumann, H.G.: Biomonitoring of arylamines: hemoglobin adducts of urea and carbamate pesticides. *Carcinogenesis* 11(1),111-5 (1990)
- Sabbioni, G., Jones, C.R.: Biomonitoring of arylamines and nitroarenes. *Biomarkers* 7(5), 347-421 (2002)

- Schettgen, T., Weiss, T., Angerer, J.: Biological monitoring of phenmedipham: determination of m-toluidine in urine. Arch Toxicol 75(3), 145-9 (2001)
- Schettgen, T., Drexler, H., Angerer, J.: Acrylamid in der deutschen Allgemeinbevölkerung – eine Abschätzung der täglichen Aufnahme. Umweltmed Forsch Prax 7(6), 331-336 (2002)
- Schettgen, T., Broding, H.C., Angerer, J.; Drexler, H.: Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile and acrylamide-biomarkers in occupational and environmental medicine. Toxicol Letters 134, 65-70 (2002)
- Schettgen, T., Weiss, T., Drexler, H., Angerer, J.: A first approach to estimate the internal exposure to acrylamide in smoking and non-smoking adults from Germany. Int J Hyg Environ Health 206(1), 9-14 (2003)
- Schettgen, T., Rossbach, B., Kutting, 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 207(6), 531-9 (2004)
- Schneider, K., Oltmanns, J., Hassauer, M., Schuhmacher, U.: 2-Nitrotoluol und 3-Nitrotoluol. In: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen (Hrsg. Eikmann T., Heinrich U., Heinzow B., Konietzka, R.). Band 2, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 7.Erg-Lfg. 4/03 D 726, und D 727, (2003)
- Schwabe, U., Pfaffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2004, Springer, Berlin
- Siebers, J., Parnemann, H.: Untersuchung des Rückstandsverhaltens von Procymidon in Himbeeren nach Anwendung gegen Botrytis cinerea. 8. Mitteilung zu Lückenindikationen. Nachrichtenblatt des Deutschen Pflanzenschutzdienstes 41 (7), 117-118 (1989)
- (SCCNFP) Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products: Opinion Concerning Use of Permanent Hair Dyes and Bladder Cancer. Updated 2004. (2004).
Unter: http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/sccp_opinions_en.htm
- (SCCNFP) Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products: The Safety Review of the Use of Certain Azo-Dyes in Cosmetic Products.SCCNFP/0495/01, final, (2002). Unter: europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out155_en.pdf
- (SCTEE) Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment: Opinion on the results of the Risk Assessment of 3,4-Dichloraniline-Human Health Part (2003): Unter: europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sct/sct_opinions_en.htm
- Smith, C.J., Dooly, G.L., Moldoveanu, S.C.: New technique using solid-phase extraction for the analysis of aromatic amines in mainstream cigarette smoke. J Chromatogr A. 991(1), 99-107 (2003)
- Smith, C.J., Perfetti, T.A., Mullens, M.A., Rodgman, A., Doolittle, D.J.: "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food Chem Toxicol. 39(2), 183-205 (2001)
- Smith, C.J., Perfetti, T.A., Rumble, M.A., Rodgman, A., Doolittle, D.J.: "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food Chem Toxicol 38(4), 371-83 (2000)

- Staack, R.F., Maurer, H.H.: Piperazine-derived designer drug 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP): GC-MS studies on its metabolism and its toxicological detection in rat urine including analytical differentiation from its precursor drugs trazodone and nefazodone. *J Anal Toxicol.* 27(8), 560-8 (2003)
- Stabbert, R., Schafer, K.H., Biefel, C., Rustemeier, K.: Analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 17(18), 2125-32 (2003)
- Stabbert, R., Voncken, P., Rustemeier, K., Haussmann, H.J., Roemer, E., Schaffernicht, H., Patskan, G.: Toxicological Evaluation of an Electrically Heated Cigarette. Part 2: Chemical Composition of Mainstream Smoke. *J Appl Toxicol* 23, 329-339 (2003)
- Sutthivaiyakit, P., Achatz, S., Lintelmann, J., Aungpradit, T., Chanwirat, R., Chumanee, S., Kettrup A.: LC-MS/MS method for the confirmatory determination of aromatic amines and its application in textile analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 381 (1), 268-276 (2005)
- Smith, C.J., Hansch, C.: The Relative Toxicity of Compounds in Main Stream Smoke Condensate. *Food Chem Toxicol.* 38, 637-646 (2000)
- Swiss Federal Office of Public Health: Assessment of acrylamide intake by duplicate diet study. 18.12.2002, 1-4 (2002). Unter: www.bag.admin.ch/verbrau/newsarchiv/d/DDS%20acrylamide%20preliminary%20communication.pdf
- Swissmedic-Schweizerisches Heilmittelinstitut: Empfehlungen betreffend nicht-resorbierbarer Füllmaterialien zur Faltenkorrektur durch Unterspritzung. *BAG-Bulletin* 17, 316 (2002)
- Talaska, G.: Aromatic amines and human urinary bladder cancer: Exposure sources and epidemiology. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews* 21 (1), 29-43 (2003)
- Teass, A.W., DeBord, D.G., Brown, K.K., Cheever, K.L., Stettler, L.E., Savage, R.E., Weigel, W.W., Dankovic, D., Ward, E.: Biological monitoring for occupational exposures to o-toluidine and aniline. *Int Arch Occup Environ Health* 65 (suppl1), 115-118 (1993)
- Thier, R., Lewalter, J., Kempkes, M., Selinski S., Brüning, T., Bolt, H.M.: Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. *Arch Toxicol* 72, 197-202 (1999)
- Thier, R., Lewalter, J., Selinski, S., Bolt, H.M.: Possible impact of human CYP2E1 polymorphisms on the metabolism of acrylonitrile. *Toxicology Letters* 128, 249-255 (2002)
- Umweltbundesamt Wien: Azofarbstoffe in Leder und Textilien. (1999). Unter: www.umweltbundesamt.at/publikationen/publikationssuche/publikationsdetail/?pub_id=1122
- Van Landingham, C.B., Lawrence, G.A., Shipp, A.M.: Estimates of lifetime-absorbed daily doses from the use of personal-care products containing polyacrylamide: a Monte Carlo analysis. *Risk Anal.* 24(3), 603-19 (2004)
- Ventura, K., Eisner, A., Adam, M.: Determination of Acrylonitrile in Materials in Contact with Foodstuffs. *Cent Eur J Health* 12(suppl), 86-89 (2004)
- Verordnung zur Novellierung der Trinkwasserverordnung vom 21. Mai 2001. *BGBI. I S.959*

Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetik-Verordnung) vom 16. Dezember 1977 (BGBl I S. 2589) in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. Oktober 1997 (BGBl. I S. 2410) zuletzt geändert durch Verordnung zur Änderung der Kosmetik-Verordnung vom 06. Oktober 2004 (BGBl I S. 2580)

Verordnung über Höchstmengen an Rückständen von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakerzeugnissen (Rückstands-Höchstmengenverordnung –RHmV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. Oktober 1999. BGBl. S. 2082, ber. BGBl 2002 I S. 1004

Ward, E.M., Sabbioni, G., DeBord, D.G., Teass, A.W., Brown, K.K., Talaska, G.G., Roberts, D.R., Ruder, A.M., Streicher, R.P.: Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst. 88(15), 1046-1052 (1996)

Walsh, D.L., Schwerin, R., Kisielewski, R.W., Kotz, R.M., Chaput, M.P., Varney, G.W., To, T.M.: Abrasion Resistance of Medical Glove Materials. J Biomed Mater Res Part B. Appl Biomater 68B, 81-87 (2004)

Weiß, T., Ewers, U., Fliegner, A., Angerer, J.: Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit amino- und nitroaromatischen Verbindungen. Umweltmedizin in Forschung und Praxis 5 (2), 101-106 (2000)

Weiß, T., Angerer J.: Belastung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland durch nitroaromatische Verbindungen. BWPLUS-Forschungsbericht (2004). Unter: http://www.xfaweb.badenwuerttemberg.de/fofaweb/berichte/pugu97009/pugu97009_c.html

Weiß, T., Käfferlein, H.U., Angerer, J., Brüning, T.: Berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen – Nutzen des Biological Monitoring als Instrument zur Primärprävention von Arbeitnehmern. BGFA-Info03/2004. Unter: <http://www.bgfa.ruhr-uni-bochum.de/publik/info0304/amine.php>

Wittke, K., Hajimiragha, H., Dunemann, L., Begerow, J.: Determination of dichloroanilines in human urine by GC-MS, GC-MS-MS, and GC-ECD as markers of low-level pesticide exposure. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 755(1-2), 215-28 (2001)

Zülke, S.: Verhalten von Phenazonderivaten, Carbamazepin und estrogenen Steroiden während verschiedener Verfahren der Wasseraufbereitung. Doktorarbeit. Fakultät III Prozesswissenschaften. Berlin. Technische Universität. (2004). Unter: edocs.tu-berlin.de/diss/2004/zuehlke_sebastian.pdf

Zhu, J., Aikawa, B.: Determination of aniline and related mono-aromatic amines indoor air in selected Canadian residences by a modified thermal desorption GC/MS method. Environ Int. 30(2), 135-43 (2004)

Zwirner-Baier, I., Schmitt, A., Baier, G: Acrylnitril-Proteinaddukt als neuer Expositionsmarker für Passivrauchen. Forschungsprojekt FZKA-BWPLUS 21051-1-26 (2003). Unter: www.vmkverlag.de/PDFs/553_110_Dienstleistungen.pdf

Notizen

Notizen

Andere Veröffentlichungen in der Reihe „ Materialien zur Umweltmedizin“

Erstmalig im Jahr 2001 hat das Bayerische Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz eine Reihe „Gesundheit und Umwelt – Materialien zur Umweltmedizin“ herausgegeben. Diese Reihe wird, beginnend mit dem Band 9, durch das Sachgebiet Umweltmedizin des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) fortgeführt.

Die Materialien zur Umweltmedizin dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Gesundheitsbehörden zu Themen aus den Bereichen Umweltmedizin, Umwelthygiene, Umwelttoxikologie und Umweltepidemiologie.

Bisher sind in dieser Reihe folgende Bände erschienen:

- Band 1 Mobilfunk: Ein Gesundheitsrisiko? (2001)
 - Band 2 PCB – Polychlorierte Biphenyle (2001)
 - Band 3 Fortbildung Umweltmedizin (Material der Fortbildung der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am 20./21.11.2001)
 - Band 4 Untersuchung und Bewertung der PCB-Belastung von Schülern und Lehrern in der Georg-Ledebour-Schule, Nürnberg (2002)
 - Band 5 Aufgaben bei der Altlastenbehandlung (Material der Fortbildung der Akademien für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz am 19./21.11.2002)
 - Band 6 Schutz vor der Entstehung allergischer Krankheiten: Protektive Faktoren des bäuerlichen Lebens (2003)
 - Band 7 Umwelt und Gesundheit im Kindesalter. Ergebnisse einer Zusatzerhebung im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung 2001/2002 in 6 Gesundheitsämtern (2004)
 - Band 8 Projektbericht Schuleingangsuntersuchungen 2003: Umwelt und Gesundheit (2004)
 - Band 9 Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings (2005)
 - Band 10 Longitudinale Kohortenstudie zur Erfassung akuter pulmonaler, kardialer und hämatologischer/hämostaseologischer Wirkungen von Feinstaub unter realen Umweltbedingungen (CorPuScula) (2005)
 - Band 11 Umweltmedizinische Bedeutung von Dieselruß / Feinstaub (2005)
 - Band 12 Kind und Umwelt – Teilprojekt Umweltperzeption und reale Risiken (2005)
 - Band 13 Aktuelle umweltmedizinische Probleme in Innenräumen, Teil 1 (2006)
- sowie der vorliegende
- Band 14 Literaturstudie zu möglichen Expositionspfaden, zum kanzerogenen Potential und zu Ergebnisse von Humanbiomonitoring-Untersuchungen bei Arcylamid und aromatischen Aminen im Rahmen einer bayerischen Studie (2006)



91058 **Erlangen**
Eggenreuther Weg 43
Tel.: 09131/764-0



85764 **Oberschleißheim**
Veterinärstr. 2
Tel.: 089/31560-0



97082 **Würzburg**
Luitpoldstr. 1
Tel.: 0931/41993-0

www.lgl.bayern.de

**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131/764-0
Telefax: 09131/764-102

Internet: www.lgl.bayern.de
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de

Druck: Print Com, Erlangen