

Acrylnitril – Addendum zur Reevaluierung von EKA und BAR

Beurteilungswerte in biologischem Material

T. Jäger¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

Acrylnitril; N-(2-Cyanoethyl)-valin; S-(2-Cyanoethyl)-merkaptursäure; N-Acetyl-S-(2-cyanoethyl)-L-cystein; EKA; Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe; BAR; Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert

¹ BASF SE, Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen am Rhein

² Leiter der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) of acrylonitrile [107-13-1]. The equivalence values in biological material for the acceptable and tolerable concentrations of the German “Risk-related concept of measures for activities involving carcinogenic hazardous substances” (TRGS 910) were added to the existing EKA and the adduct concentrations were converted into the internationally common unit [pmol/g globin]. The biological reference value (BAR) for the adduct concentrations was also converted to 12 pmol N-(2-cyanoethyl)valine/g globin.

In this context, a BAR for acrylonitrile, considering N-acetyl-S-(2-cyanoethyl)-L-cysteine (S-(2-cyanoethyl)mercapturic acid, CEMA) in urine to characterize the internal exposure, was additionally evaluated. In a number of human biomonitoring studies, the excretion of CEMA in urine of individuals occupationally not exposed to acrylonitrile was investigated. Available publications are described in detail. Smoking status of the individuals affects the CEMA concentration in urine significantly; therefore, non-smokers and smokers have to be considered separately. Taking the results of studies of occupationally non-exposed individuals into consideration, which calculate a 95th percentile, a BAR of 15 µg CEMA/g creatinine was derived for non-smokers. This value is supported by median and maximum values of other available studies. Sampling time is at the end of exposure or the end of shift and for long-term exposures at the end of the shift after several shifts.

Citation Note:

Jäger T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Acrylnitril – Addendum zur Reevaluierung von EKA und BAR. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Mrz;6(1):Doc011. DOI: https://doi.org/10.34865/bb10713d6_1ad

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
31 Mrz 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



EKA (2018)

Es ergibt sich folgende Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung:

Luft Acrylnitril		Erythrozytenfraktion des Vollblutes N-(2-Cyanoethyl)valin	
[ml/m ³]	[mg/m ³]	[pmol/g Globin]	[µg/l Blut]
0,12	0,26	650	16
0,23	0,5	1400	35
0,45	1	2450	60
1,2	2,6	6500	160
3	7	17 000	420

Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition

BAR (2018)

12 pmol N-(2-Cyanoethyl)valin/g Globin^{a)}

Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition

BAR (2018)

15 µg S-(2-Cyanoethyl)merkaptursäure/g Kreatinin^{a)}

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

MAK-Wert

nicht festgelegt

Hautresorption (1958)

H

Krebserzeugende Wirkung (1977)

Kategorie 2

^{a)} Für Nichtraucher abgeleitet

Im Jahr 1993 wurde Acrylnitril erstmals evaluiert, wobei die Datenlage damals noch keine Festlegung von Expositionsäquivalenten für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA) ermöglichte (Bolt und Lewalter 1994). Im Jahr 1996 wurden EKA für den Parameter N-(2-Cyanoethyl)valin aufgestellt (Lewalter und Bolt 2000). Im Jahr 2009 wurde zusätzlich ein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) für N-(2-Cyanoethyl)valin abgeleitet (Kraus et al. 2010). Im vorliegenden Addendum werden die bestehenden EKA um die beiden Äquivalenzwerte zur Akzeptanz- und Toleranzkonzentration (AGS 2019, TRGS 910) ergänzt und die Konzentrationen der EKA in die international gängige Einheit der Adduktanalytik [pmol/g Globin] umgerechnet.

Weiterhin sind in der Zwischenzeit eine Reihe von Studien zur Hintergrundbelastung der S-(2-Cyanoethyl)merkaptursäure im Urin als Biomarker für eine Acrylnitrilbelastung publiziert worden, die zur Ableitung eines BAR für diesen Biomarker herangezogen werden können.

Umrechnung der EKA und Ergänzung der Äquivalenzwerte zur Akzeptanz- und Toleranzkonzentration

Der Adduktgehalt an N-(2-Cyanoethyl)valin wird in den Veröffentlichungen meist in pmol/g Globin angegeben. In Laboratorien erfolgt aus Gründen der Praktikabilität die Bestimmung oftmals in der Einheit „µg/l Blut“. Eine Umrechnung der beiden Einheiten ist unter der Annahme einer mittleren Globinkonzentration von 144 g/l Blut (Bunn 1992) möglich. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass der Beitrag der vier Hämgruppen zur Molmasse des Hämoglobins von 64 kDa vernachlässigt werden kann.

Die Umrechnung erfolgt mit folgender Formel:

$$\text{Adduktgehalt im Blut} \left[\frac{\text{pmol}}{\text{g}} \right] = \frac{\text{Adduktgehalt im Blut} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{l}} \right]}{\text{Molmasse Addukt} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{pmol}} \right] \times \text{Globingehalt im Blut} \left[\frac{\text{g}}{\text{l}} \right]}$$

Molmasse N-(2-Cyanoethyl)valin: 170,2 g/mol = 170,2 × 10⁻⁶ μg/pmol; Globingehalt im Blut: 144 g/l

Zusätzlich werden die EKA um die in der TRGS 910 (AGS 2019) veröffentlichten Wertepaare der Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen von 0,12 ml/m³ bzw. 1,2 ml/m³ ergänzt.

Durch Einsetzen der Luftkonzentrationen der EKA-Korrelation ergeben sich folgende Werte:

Luft Acrylnitril		Erythrozytenfraktion des Vollblutes N-(2-Cyanoethyl)valin	
[ml/m ³]	[mg/m ³]	[μg/l Blut]	[pmol/g Globin]
0,12	0,26	16	650
0,23	0,5	35	1400
0,45	1	60	2450
1,2	2,6	160	6500
3	7	420	17 000

BAR für N-(2-Cyanoethyl)valin

Da der Adduktgehalt an N-(2-Cyanoethyl)valin in Analogie zu den EKA auch in pmol/g Globin angegeben werden soll, wird der im Jahr 2009 für Nichtraucher abgeleitete BAR von 0,3 μg N-(2-Cyanoethyl)valin/l Blut entsprechend umgerechnet. Die Konzentration entspricht einem

BAR von 12 pmol N-(2-Cyanoethyl)valin/g Globin.

BAR für S-(2-Cyanoethyl)merkaptursäure (CEMA)

Ein spezifischer Biomarker für Acrylnitril ist das N-(2-Cyanoethyl)valin, für das EKA sowie ein BAR für die Bewertung der Untersuchungsergebnisse zur Verfügung stehen. Neben diesem Parameter wurden vermehrt Studien veröffentlicht, in denen die CEMA im Urin als Biomarker für Acrylnitril untersucht wurde. Die Bestimmung der CEMA im Urin reflektiert aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit die aktuelle Expositionssituation gegenüber Acrylnitril und ergänzt somit den Langzeitbiomarker N-(2-Cyanoethyl)valin. Darüber hinaus bestehen die Vorteile einer nicht-invasiven Probenahme und einer deutlich weniger aufwändigen Analytik.

Detaillierte Informationen zum Metabolismus und der Kinetik von Acrylnitril sind in den MAK- und BAT-Begründungen zu Acrylnitril enthalten (Bolt und Lewalter 1994; Greim 1999; Henschler 1978). Jakubowski et al. (1987) untersuchten die Eliminationskinetik der CEMA bei sechs männlichen Probanden ohne körperliche Belastung nach achtstündiger inhalativer Exposition gegenüber 5 bzw. 10 mg Acrylnitril/m³. Unter diesen Bedingungen wurden 52 % über die Lunge resorbiert und etwa 22 % der aufgenommenen Dosis als CEMA im Urin ausgeschieden. Sumner et al. (1997) ermittelten bei der Ratte bzw. Maus für die CEMA einen Anteil von 41 % bzw. 25 % an den insgesamt renal ausgeschiedenen Metaboliten. In der Studie von Jakubowski et al. (1987) wurde die Eliminationshalbwertszeit der CEMA mit ca. acht Stunden angegeben. Trotz unterschiedlicher Eliminationskinetiken der einzelnen Probanden zeigte sich eine Korrelation (r = 0,83) zwischen dem aus der Luft aufgenommenen Acrylnitril und der CEMA-Konzentration im sechs bis acht Stunden nach der Exposition gesammelten Urin (standardisiert auf spezifisches Gewicht).

Hintergrundbelastung

Tabelle 1 zeigt publizierte Hintergrundwerte für die CEMA im Urin bei Erwachsenen. Eine Exposition gegen Tabakrauch ist eine wesentliche Ursache der CEMA-Ausscheidung, so dass eine Differenzierung zwischen Rauchern und Nichtrauchern erforderlich ist.

Bei vier Untersuchungen (CDC 2019; Hou et al. 2012; Schettgen et al. 2009, 2012) wurde das 95. Perzentil jeweils getrennt für Nichtraucher und Raucher angegeben. Diese Publikationen werden nachfolgend detailliert beschrieben:

- Schettgen et al. (2009) untersuchten die CEMA-Konzentration im Urin von 210 Personen ohne berufliche Exposition gegenüber Acrylnitril und kategorisierten die Personen hinsichtlich Zigarettenrauchexposition anhand der gemessenen Cotininspiegel in vier Kategorien: Nichtraucher (n = 73), Raucher (n = 81) sowie Personen mit geringer (n = 38) bzw. hoher (n = 18) Passivrauchexposition. Der Median der CEMA-Konzentration lag bei Nichtrauchern (Cotiningehalt: < 5 µg/l) bei 2,0 µg/l (Bereich: < 1–21,3 µg/l). Das 95. Perzentil betrug 5,9 µg CEMA/l Urin. In der Arbeit wurde neben einer Korrelation zwischen dem Cotiningehalt und der CEMA-Konzentration im Urin auch ein signifikanter Unterschied zwischen Passivrauchern bzw. Rauchern und Nichtrauchern beobachtet. Das 95. Perzentil der CEMA-Ausscheidung im Urin betrug für Personen mit geringer Passivrauchexposition (Cotiningehalt: < 10 µg/l) 12,6 µg/l, für Personen mit hoher Passivrauchexposition (Cotiningehalt: 10–60 µg/l) 37,7 µg/l und für Raucher (Cotiningehalt: 77–4300 µg/l) 870 µg/l.
- In einer weiteren Arbeit von Schettgen et al. (2012) wurden Proben von 47 Nichtrauchern (Cotiningehalt: < 1–34 µg/l) und 36 Rauchern (Cotiningehalt: 56–4940 µg/l) ohne berufliche Exposition gegen Acrylnitril untersucht. Bei den Nichtrauchern lagen 79 % der Messungen oberhalb der Bestimmungsgrenze von 1 µg/l. Das 95. Perzentil der Nichtraucher lag bei 6,0 µg CEMA/l Urin (Median: 1,9 µg/l, Maximalwert: 16,4 µg/l) bzw. 5,9 µg CEMA/g Kreatinin (Median: 1,5 g/g Kreatinin, Maximalwert: 7,8 µg/g Kreatinin). Bei den Rauchern betrug das 95. Perzentil 412 µg CEMA/l Urin (Median: 184 µg/l; Maximalwert: 907 µg/l) bzw. 393 µg CEMA/g Kreatinin (Median: 148 µg/g Kreatinin; Maximalwert: 485 µg/g Kreatinin).
- In einer Studie von Hou et al. (2012) wurde die CEMA-Konzentration im 24-h-Urin bestimmt. Insgesamt wurden 58 Proben von 58 Nichtrauchern und 246 Proben von 82 Rauchern untersucht. Das 95. Perzentil betrug 9,5 µg/24-h-Urin (Median: 3,9 µg/24-h-Urin; Bereich: < LOQ–13,1 µg/24-h-Urin) bei den Nichtrauchern und 116,1 µg/24-h-Urin (Median: 37,8 µg/24-h-Urin, Bereich: 0,9–204,1 µg/24-h-Urin) bei Rauchern.
- Im CDC Fourth Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (CDC 2019) werden die Ergebnisse des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) aus den Jahren 2011/12 und 2013/14 dargestellt. Das 95. Perzentil der CEMA-Ausscheidung im Urin betrug 2011/12 bei Nichtrauchern (n = 1317) 13,5 µg/g Kreatinin (Median: 1,49 µg/g Kreatinin; geometr. Mittelwert (GM): 1,82 µg/g Kreatinin) und bei Rauchern (n = 869) 537 µg/g Kreatinin (Median: 166 µg/g Kreatinin; GM: 127 µg/g Kreatinin). 2013/14 betrug das 95. Perzentil der CEMA-Ausscheidung bei Nichtrauchern (n = 1350) 32,2 µg/g Kreatinin (Median: 1,53 µg/g Kreatinin; GM: 2,01 µg/g Kreatinin) und bei Rauchern (n = 872) 516 µg/g Kreatinin (Median: 132 µg/g Kreatinin; GM: 98,9 µg/g Kreatinin).

Weitere Studien zur Hintergrundbelastung sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Tab. 1 CEMA-Ausscheidung im Urin der erwachsenen Allgemeinbevölkerung

Kollektiv	Statistische Kenngröße	CEMA-Konzentration im Urin		Literatur
		Nichtraucher	Raucher	
2011/2012: 2186 Personen (USA) (1317 Nichtraucher, 869 Raucher)	GM	1,82 µg/g Kreatinin	127 µg/g Kreatinin	CDC 2019
	Median	1,49 µg/g Kreatinin	166 µg/g Kreatinin	
	95. Perzentil	13,5 µg/g Kreatinin	537 µg/g Kreatinin	
2013/2014: 2222 Personen (USA) (1350 Nichtraucher, 872 Raucher)	GM	2,01 µg/g Kreatinin	98,9 µg/g Kreatinin	
	Median	1,53 µg/g Kreatinin	132 µg/g Kreatinin	
	95. Perzentil	32,2 µg/g Kreatinin	516 µg/g Kreatinin	
140 Personen (China) (58 Nichtraucher, 82 Raucher (246 Proben)) 24-h-Sammlung	Median	3,9 µg/24 h ^{a)}	37,8 µg/24 h ^{a)}	Hou et al. 2012
	95. Perzentil	9,5 µg/24 h ^{a)}	116,1 µg/24 h ^{a)}	
	Bereich	< BG–13,1 µg/24 h ^{a)}	0,86–204,1 µg/24 h ^{a)}	
190 Personen (Deutschland) (50 Nichtraucher, 140 Raucher)	Median	1,1 µg/24 h	75,4 µg/24 h (1 mg Teer) 140,2 µg/24 h (4 mg Teer) 186,6 µg/24 h (10 mg Teer)	Minet et al. 2011
	MW ± SD	1,3 ± 0,7 µg/24 h	96,6 ± 81,8 µg/24 h (1 mg Teer) 139,3 ± 72,1 µg/24 h (4 mg Teer) 214,8 ± 113,8 µg/24 h (10 mg Teer)	
50 Personen (Deutschland) (25 Nichtraucher, 25 Raucher)	Median	0,46 µg/g Kreatinin	53,6 µg/g Kreatinin (LR) 72,5 µg/g Kreatinin (SR)	Pluym et al. 2015
	Bereich	0,23–8,6 µg/g Kreatinin	28,6–140,4 µg/g Kreatinin (LR) 28,6–140,4 µg/g Kreatinin (SR)	
154 Personen (Deutschland) (73 Nichtraucher, 81 Raucher)	Median	2,0 µg/l	240 µg/l	Schettgen et al. 2009
	95. Perzentil	5,9 µg/l	870 µg/l	
	Bereich	< 1–21,3 µg/l	2,0–1382 µg/l	
83 Personen (Deutschland) (47 Nichtraucher, 36 Raucher) Ohne berufliche Exposition Spontanurinproben	Median	1,9 µg/l	184 µg/l	Schettgen et al. 2012
	95. Perzentil	1,5 µg/g Kreatinin	148 µg/g Kreatinin	
		6,0 µg/l	412 µg/l	
		5,9 µg/g Kreatinin	393 µg/g Kreatinin	
Maximalwert	16,4 µg/l	907 µg/l		
	7,8 µg/g Kreatinin	485 µg/g Kreatinin		
33 Personen (Taiwan) (31 Nichtraucher, 2 Raucher) Spontanurinproben	GM	2,59 µg/g Kreatinin ^{b)}	Wu et al. 2012	
	Bereich	< BG–111,70 µg/g Kreatinin ^{b)}		
126 Personen (China) (30 Nichtraucher, 96 Raucher unterschiedlicher Marken)	MW	0,641 µg/l	26,3 µg/l (8 mg Teer) 30,4 µg/l (10 mg Teer) 38,9 µg/l (13 mg Teer)	Xiaotao et al. 2014
	Bereich	0–7,02 µg/l	0,551–162 µg/l (8 mg Teer)	
			4,91–66,7 µg/l (10 mg Teer) 9,17–110 µg/l (13 mg Teer)	
140 Personen (China) (58 Nichtraucherproben, 246 Proben von 82 Rauchern)	MW	3,47 µg/l	50,69 µg/l	Zhang et al. 2014
	Bereich	< BG–12,4 µg/l	1,58–198,69 µg/l	

^{a)} berechnet aus nmol/24 h (MM: 216,255 g/mol); ^{b)} Kollektiv aus Rauchern und Nichtrauchern

BG: Bestimmungsgrenze; GM: geometrischer Mittelwert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LR: leichte Raucher; SR: starke Raucher

Evaluierung

Für die Ableitung eines BAR werden die oben genannten vier Studien herangezogen, in denen das 95. Perzentil der CEMA-Ausscheidung ermittelt wurde (CDC 2019; Hou et al. 2012; Schettgen et al. 2009, 2012; s. Tabelle 2).

Tab. 2 Studien mit Angabe der 95. Perzentile der CEMA-Ausscheidung im Urin von Nichtrauchern (Auszug aus Tabelle 1)

n, Nichtraucher	95. Perz. CEMA-Ausscheidung im Urin		Literatur
	[µg/l]	[µg/g Kreatinin]	
n = 1318 (µg/l Urin), n = 1317 (µg/g Kreatinin) (2011/2012)	16,6	13,5	CDC 2019
n = 1351 (µg/l Urin), n = 1350 (µg/g Kreatinin) (2013/2014)	39,9	32,2	
n = 58	44 nmol/24-h-Urin		Hou et al. 2012
	6,9 ^{a)}	5,75 ^{a)}	
n = 73, ohne Passivrauchbelastung (Cotiningehalt < 5 µg/l Urin)	5,9	4,9 ^{a)}	Schettgen et al. 2009
n = 38, leicht exponierte Passivraucher (Cotiningehalt < 10 µg/l Urin)	12,6	10,5 ^{a)}	
n = 18, stark exponierte Passivraucher (Cotiningehalt 10–60 µg/l Urin)	37,7	31,3 ^{a)}	
n = 47	6	5,9	Schettgen et al. 2012
AM der 95. Perzentile	17,94	14,86	

^{a)} berechnet mit Molmasse: 235,26 g/mol; 1,2 g Kreatinin/l Urin und 1,5 l Urin/Tag.

AM: arithmetischer Mittelwert

Aus den vorliegenden Daten wird ein

BAR für Nichtraucher von 15 µg S-(2-Cyanoethyl)merkaptursäure/g Kreatinin

festgelegt. Die anderen Studien zur Hintergrundbelastung der CEMA im Urin ohne Angabe der 95. Perzentile, in denen lediglich Median, Mittelwerte und/oder Maximalwerte genannt wurden, stützen diese Ergebnisse (Abbildung 1).

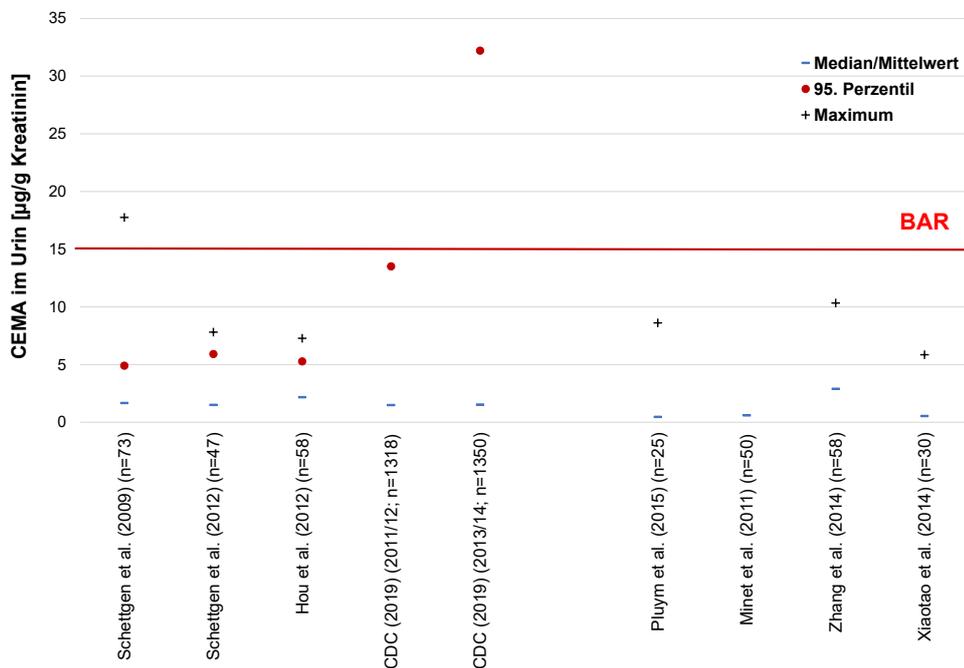


Abb. 1 CEMA-Konzentrationen (Mittelwerte, 95. Perzentile und Maximalwerte) im Urin von Nichtrauchern

Generell zeigt die Basisausscheidung der CEMA im Urin bei Nichtrauchern nur eine geringe Variabilität. Raucher und auch Passivraucher weisen im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich höhere CEMA-Konzentrationen im Urin auf. Die Untersuchung zur Eliminationskinetik der CEMA von Jakubowski et al. (1987) ergab eine Eliminationshalbwertszeit von acht Stunden. Deshalb wird empfohlen, die Probenahme wie für andere Mercaptursäuren (z. B. S-Phenylmercaptursäure) am Expositionsende bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorhergehenden Schichten durchzuführen.

Interpretation

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind persönliche Einflussfaktoren, vor allem das Rauchverhalten, sowie Passivrauch-Expositionen zu berücksichtigen (s. auch [Abschnitt „Hintergrundbelastung“](#)). Der BAR für die CEMA bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3,0 g/l liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden (Bader und Ochsmann 2010).

Literatur

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2019) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 910). Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. BAuA, Dortmund. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?__blob=publicationFile&v=4, abgerufen am 09 Nov 2020
- Bader M, Ochsmann E (2010) Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin, Addendum. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Bolt HM, Lewalter J (1994) Acrylnitril. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 7. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10713d0007a>
- Bunn H (1992) Hemoglobin. In: Haerberli A (Hrsg) Human protein data. VCH, Weinheim

- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2019) Fourth national report on human exposure to environmental chemicals, updated tables, January 2019. CDC, Atlanta, GA. https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf, abgerufen am 09 Nov 2020
- Greim H (Hrsg) (1999) Acrylnitril. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 28. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10713d0028>
- Henschler D (Hrsg) (1978) Acrylnitril. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 6. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10713d0006>
- Hou H, Xiong W, Gao N, Zhang X, Tang G, Hu Q (2012) A column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantitation of 2-cyanoethylmercapturic acid and 2-hydroxyethylmercapturic acid in Chinese smokers. *Anal Biochem* 430(1): 75–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2012.07.026>
- Jakubowski M, Linhart I, Pielas G, Kopecký J (1987) 2-Cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *Br J Ind Med* 44(12): 834–840. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.44.12.834>
- Kraus T, Angerer J, Bader M, Schettgen T (2010) Acrylnitril, Addendum. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 17–26. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10713d0017>
- Lewalter J, Bolt HM (2000) Acrylnitril, Addendum. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 9. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 13–16. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10713d0009>
- Minet E, Cheung F, Errington G, Sterz K, Scherer G (2011) Urinary excretion of the acrylonitrile metabolite 2-cyanoethylmercapturic acid is correlated with a variety of biomarkers of tobacco smoke exposure and consumption. *Biomarkers* 16(1): 89–96. DOI: <https://doi.org/10.3109/1354750X.2010.533287>
- Pluym N, Gilch G, Scherer G, Scherer M (2015) Analysis of 18 urinary mercapturic acids by two high-throughput multiplex-LC-MS/MS methods. *Anal Bioanal Chem* 407(18): 5463–5476. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8719-x>
- Schettgen T, Musiol A, Alt A, Ochsmann E, Kraus T (2009) A method for the quantification of biomarkers of exposure to acrylonitrile and 1,3-butadiene in human urine by column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 393(3): 969–981. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2510-1>
- Schettgen T, Bertram J, Kraus T (2012) Accurate quantification of the mercapturic acids of acrylonitrile and its genotoxic metabolite cyanoethylene-epoxide in human urine by isotope-dilution LC-ESI/MS/MS. *Talanta* 98: 211–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.06.074>
- Sumner SC, Selvaraj L, Nauhaus SK, Fennell TR (1997) Urinary metabolites from F344 rats and B6C3F1 mice coadministered acrylamide and acrylonitrile for 1 or 5 days. *Chem Res Toxicol* 10(10): 1152–1160. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx9602123>
- Wu C-F, Uang S-N, Chiang S-Y, Shih W-C, Huang Y-F, Wu K-Y (2012) Simultaneous quantitation of urinary cotinine and acrylonitrile-derived mercapturic acids with ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 402(6): 2113–2120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5661-4>
- Xiaotao Z, Hongwei H, Wei X, Qingyuan H (2014) Simultaneous measurement of N-acetyl-S-(2-cyanoethyl)-cysteine and N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-cysteine in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr Sci* 52(7): 719–724. DOI: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt106>
- Zhang X, Xiong W, Shi L, Hou H, Hu Q (2014) Simultaneous determination of five mercapturic acid derived from volatile organic compounds in human urine by LC-MS/MS and its application to relationship study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 967: 102–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.07.013>