

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Azodicarbonamid

MAK-Begründung

H. Lessmann¹, P. Kreis², A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

¹ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Von-Bar-Straße 2-4, 37075 Göttingen

² Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

³ Vorsitz 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: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Azodicarbonamid; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Atemwegsreaktionen

Citation Note: Lessmann H, Kreis P, Hartwig A, MAK Commission. Azodicarbonamid. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jul;2(3):1226-1267]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb12377d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12377d0063>

Manuskript abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jun 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Azodicarbonamide / 1,2-diazenedicarboxamide [Azodicarbonamid]

MAK Value Documentation in German language

H. Lessmann¹, P. Kreis², A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb12377d0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated azodicarbonamide [123-77-3] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail. The critical effect is the occurrence of reactions in the airways in exposed workers. In the view of the Commission, the present inhalation studies in animals are not appropriate for the derivation of a MAK value as human airways are probably more sensitive than rodent airways. The workplace investigations show no clear correlation of exposure and frequency of respiratory symptoms. Nevertheless, from the NOAEC of 36 µg/m³ for lung function measurements in a small group of injection-molding workers in the plastics industry, a MAK value of 20 µg/m³ I is established. Due to the incomplete information on the relevant exposure scenario and the uncertainty regarding first occurrence of workplace related symptoms, this value should be considered as preliminary. As local effects are critical, azodicarbonamide is assigned to Peak Limitation Category I and the default excursion factor of 1 is designated. Since developmental toxicity studies are not available, Pregnancy Risk Group D is assigned. There are no carcinogenicity studies and azodicarbonamide is not regarded as germ cell mutagen. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. The metabolism of azodicarbonamide and its reactivity do not point to stable protein binding in vivo and therefore, skin or respiratory sensitization is unlikely. Clear-cut clinical findings or positive results from animal studies on skin sensitization are not available, but the negative results in experimental animals are difficult to evaluate due to the low solubility of the compound. Although azodicarbonamide affects the respiratory tract in several case reports with positive bronchial provocation tests, sensitization by a known mechanism is not adequately verified. Additionally, it appears questionable whether a mono-causal relationship of respiratory symptoms and azodicarbonamide exposure can really be assumed. In conclusion, a sensitizing effect of azodicarbonamide is not sufficiently proven.

Keywords

Azodicarbonamid; 1,1'-Azobiscarbonamid; 1,1'-Azodiformamid; C,C'-Azodi(formamid); Azodicarboxamid; 1,2-Diazenedicarboxamid; Diazen-1,2-dicarboxamid; Diazendicarboxamid; ADCA; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; Atemwegsreaktionen; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Von-Bar-Straße 2-4, 37075 Göttingen

² Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

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

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Azodicarbonamid

MAK-Wert (2017)	0,02 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2017)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2017)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	1,1'-Azobiscarbamid 1,1'-Azodiformamid C,C'-Azodi(formamid) Azodicarboxamid 1,2-Diazendicarboxamid Diazen-1,2-dicarboxamid Diazendicarboxamid ADCA
Chemische Bezeichnung	1,1'-Azobis(formamid)
CAS-Nr.	123-77-3
Formel	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$ $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$
Molmasse	116,1 g/mol
Schmelzpunkt	Zersetzung bei >200 °C (ECHA 2016)
Dampfdruck bei 20 °C	$2,51 \times 10^{-10}$ hPa (SRC 2014)
log K _{OW}	–1,7 (SRC 2014)
Löslichkeit	35 mg/l Wasser bei 20 °C (SRC 2014) 33 mg/l Wasser bei 20 °C (ECHA 2016)

Azodicarbonamid wird als Hilfsmittel zum Aufschäumen von Kunststoff- und Gummiprodukten eingesetzt. Bei der Zersetzung entstehen neben Gasen (Stickstoff, Kohlenstoffmonoxid und -dioxid, Ammoniak) auch feste oder sublimierende

Stoffe wie Bisharnstoff (1,2-Hydrazindicarboxamid), Harnstoff, Urazol (1,2,4-Triazolidin-3,5-dion), Isocyanursäure (1,3,5-Triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion), Cyamelid (1,3,5-Trioxan-2,4,6-triimin) oder auch Semicarbazid (Hydrazincarboxamid) (Prakash et al. 1975; Stadler et al. 2004). Durch die Korngröße oder durch den Zusatz von Stabilisatoren bzw. Aktivatoren kann die eigentliche Zersetzungstemperatur des Azodicarbonamids von etwa 200 °C bis 215 °C in den zum Aufschäumen verwendeten Mischungen in einem relativ großen Bereich zwischen etwa 150 °C und 200 °C variiert werden (Exelby et al. 1993; Heck und Peascoe 2011). Zu den aktivierenden Zusatzstoffen zählen vor allem Zinksalze, insbesondere Zinkoxid, aber auch andere Metall- und Schwermetallsalze einschließlich Chrom(III)-Salzen und Chromaten (FBC Limited 1982; Toyo Rayon Company Limited 1972). In einem Verfahren zur Erzielung von Prägestrukturen („chemical embossing“) wurden Dicarbonsäureanhydride vor dem Erhitzen auf die aufzuschäumenden PVC-Azodicarbonamid-Mischungen gedruckt und verhinderten an diesen Stellen die thermische Zersetzung des Azodicarbonamids (Hunter 1983). Außerdem wurden Dicarbonsäureanhydride möglicherweise als Stabilisatoren oder zur Erzielung besonders trockener Azodicarbonamid-Qualitäten eingesetzt (Otsuka Chemical Company Limited 2002; Otsuka Kagaku Yakuin Kabushiki Kaisha 1981). Azodicarbonamid wird in der Kunststoff verarbeitenden Industrie auch in Gemischen mit anderen Treibmitteln verwendet. Daher ist vor allem in der Kunststoff verarbeitenden Industrie neben der durch die unterschiedlichen Zusätze in den Kunststoff-Rohmassen bedingten Mischexposition ggfs. auch mit einer Exposition durch die genannten Zusätze zu rechnen.

Azodicarbonamid wird bzw. wurde seit 1962 in einer Konzentration von bis zu 45 mg/kg verwendet, um durch beschleunigte (oxidative) Reifung des Weizenmehles die Gasbindungsfähigkeit und Elastizität des Teiges zu erhöhen (Joiner et al. 1963). Diese Nutzung ist in der EU nicht mehr erlaubt.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Herausragende Wirkung von Azodicarbonamid sind Atemwegsreaktionen bei exponierten Arbeitern. Azodicarbonamid wirkt nicht reizend an der Kaninchenhaut und führt am Kaninchenauge aufgrund einer mechanischen Reizung zu reversiblen Schwellungen und Rötungen der Bindehäute.

Es liegen keine hinreichenden Befunde vor, aus denen eine haut- oder atemwegs-sensibilisierende Wirkung des Azodicarbonamids abgeleitet werden kann.

Nach inhalativer 13-wöchiger Exposition sind bei männlichen Mäusen bei 50 mg/m³ und bei männlichen Ratten und weiblichen Mäusen bis 100 mg/m³ keine Effekte aufgetreten. Die männlichen Mäuse zeigen ab 100 mg/m³ ein verringertes terminales Körpergewicht, die männlichen Ratten bei 200 mg/m³ erhöhte Serumspiegel der Schilddrüsenhormone T₃ und T₄. Wirkungen auf den Atemtrakt der Tiere werden nicht beobachtet. Nach oraler Gabe hoher Dosen (1000 mg/kg KG) kommt es bei weiblichen Ratten zu Pyelonephritis-ähnlichen Nierenschädigungen.

In einer Ein-Generationen-Studie werden nach oraler Behandlung keine Effekte auf die Fertilität der Ratten beobachtet.

Azodicarbonamid wirkt in Bakterien mutagen; Mutagenitätstests in Säugerzellen sind negativ. In Säugerzellen verlaufen Indikatortests für Klastogenität negativ, jedoch werden Chromosomenaberrationen und Polyploidie induziert. In vivo kommt es zu keiner klastogenen oder polyploiden Wirkung im Knochenmark von Mäusen. In *Drosophila* werden keine Mutationen induziert.

Studien zur Entwicklungstoxizität und zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Azodicarbonamid ist eine reaktive Substanz, deren Reaktivität auf der Elektrophilie der disubstituierten N=N-Doppelbindung beruht. Reaktivität und Reaktionsverhalten von Azodicarbonamid, anderen Azodicarboxamiden und den noch reaktiveren Azodicarbonsäureestern bei chemischen Synthesen sind für die Abschätzung der Reaktivität des Azodicarbonamids unter physiologischen Bedingungen nicht hilfreich.

Mehrere Aspekte deuten darauf hin, dass Azodicarbonamid (unter physiologischen Bedingungen) keine oder keine hinreichend stabilen Konjugate mit Proteinen ausbildet:

- Im Unterschied zu den Dicarbonsäureanhydriden, die als harte Elektrophile bevorzugt mit Aminogruppen reagieren, dürfte Azodicarbonamid als weiches Elektrophil unter physiologischen Bedingungen sehr wahrscheinlich in einer der Michael-Addition von α,β -ungesättigten Carbonylen analogen Reaktion bevorzugt oder ausschließlich mit weichen und leicht polarisierbaren Nukleophilen wie Thiol-Resten reagieren. Dieser Mechanismus ähnelt damit der Reaktionsweise einiger α,β -ungesättigter Carbonsäureamide (z. B. dem relativ Thiol-spezifischen N-Ethylmaleinsäureimid). Im Unterschied zu diesen bildet Azodicarbonamid jedoch keine hinreichend stabilen Konjugate, sondern die Reaktion des primären Adduktes an die N=N-Doppelbindung mit einer weiteren Thiol-Gruppe führt letztlich zu einer Oxidation der SH-Gruppen unter Bildung von Disulfiden und zur Reduktion des Azodicarbonamids zum Bisharnstoff. Dabei erfolgt in biologischen Systemen insbesondere eine rasche Oxidation des reduzierten Glutathions (GSH) zum oxidierten Glutathion (GSSG). Die Reaktionsweise ist auch Grundlage der Verwendung des Azodicarbonamids als Mehlzusatz zur Oxidation der freien SH-Gruppen des Glutens (Tsen 1963).
- Diese bevorzugte Reaktivität ist Grundlage für die Verwendung des Diamids (N,N,N',N'-Tetramethylderivat des Azodicarbonamids) als relativ selektives „Thiol-Oxidans“ in Zellsystemen und in In-vivo-Untersuchungen (Kosower et al. 1969; Kosower und Kosower 1995). SH-Gruppen von Peptiden und Proteinen werden dabei durch Diamid offenbar (wesentlich) langsamer und vor allem unter Bildung von gemischten Peptid-Glutathion-Disulfiden oxidiert. Andere oxidationsempfindliche Stoffe (z. B. NADH) können durch Diamid ebenfalls oxidiert werden, jedoch wiederum deutlich langsamer als die freie SH-Gruppe im GSH (Harris und Biaglow 1972; Kosower et al. 1972, 1977). Für die seit den 1970er Jahren eingesetzte Substanz fanden sich in der vielfältigen Literatur keine Angaben über eine Konjugation mit Aminogruppen.

- In den mit Azodicarbonamid durchgeführten toxikologischen Untersuchungen an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen und in den In-vivo-Untersuchungen zur antiviralen Wirkung des Azodicarbonamids wurde offenbar ebenfalls keine Protein-Konjugation beobachtet oder festgestellt.

Dennoch wurde eine kovalente Bindung des elektrophilen Azodicarbonamids an eine Cystein-SH-Gruppe der Zink-Bindestelle des viralen Nucleocapsid p7 (NCp7) (Huang et al. 1998; Maynard et al. 1998) als Ursache der antiviralen Wirkung des Azodicarbonamids diskutiert. Kernresonanzspektroskopische Untersuchungen mit äquimolaren Konzentrationen zeigen, dass dabei eine Freisetzung des Zinks mit anschließender Ausbildung von Disulfidbrücken erfolgt, die zur Auffaltung des Moleküls und schließlich zu oligomeren Produkten führt. Die Autoren weisen darauf hin, dass das NMR-Spektrum des Proteins nach Umsetzung mit Azodicarbonamid dem Spektrum entsprach, das nach Zugabe von EDTA zum Zink-haltigen Protein erhalten wurde (Rice et al. 1997). Modellbetrachtungen zufolge reagiert nur protoniertes Azodicarbonamid mit der Zink-Bindestelle des NCp7 (Topol et al. 2001).

In einer anderen Untersuchung führte Azodicarbonamid auch an der Zink-Bindestelle am Z-Protein des Lymphocytic-choriomeningitis-Virus zur Verdrängung des Zink-Kations und zur Ausbildung von Disulfid-Brücken (Garcia et al. 2006).

In einer weiteren Publikation wird die in vitro ermittelte antivirale Wirkung eines substituierten Azodicarboxamids (2-[[[2-Phenylethyl]amino]carbonyl]diazencarbonsäure 2-acetyl-1-[3-(dimethylamino)-3-oxopropyl]hydrazid; 255873-65-5; MG 376,41) gegen das humane Hepatitis-A-Virus mit einer kovalenten Bindung an das Cystein im aktiven Zentrum der viralen C3-Cystein-Proteinase erklärt. In dieser Publikation wurde ein entsprechendes Addukt massenspektroskopisch nach Reaktion des substituierten Azodicarboxamids mit dem Peptid in Dimethylsulfoxid charakterisiert. Das Massenspektrum zeigt außer diesem möglichen Addukt keine weiteren Reaktionsprodukte. In wässrigen Systemen erfolgte eine 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität durch Zusatz des Azodicarboxamids in 100-fachem Überschuss. Die Deaktivierung des Enzyms war durch nachträglichen Zusatz von N-Acetylcystein nicht reversibel, blieb bei vorherigem Zusatz stöchiometrischer Mengen von N-Acetylcystein jedoch aus (Hill und Vederas 1999).

Die Untersuchungen zeigen nicht oder nicht eindeutig, ob Azodicarbonamid oder andere substituierte Azodicarboxamide nach initialer Reaktion mit den Cystein-Resten der untersuchten Proteine tatsächlich an diese gebunden bleiben.

Für die Verwendung als Treibmittel wird Azodicarbonamid zumeist mit einem Partikeldurchmesser von weniger als 10 µm eingesetzt. Bei inhalativer Exposition gegen einen derartigen Staub kann der lösliche Anteil des in die tieferen Atemwege gelangenden Azodicarbonamids in der Alveolarflüssigkeit durch Bildung von GSSG zu einer Verringerung der Konzentration an GSH bzw. zu einer Verschiebung des GSH-Redox-Gleichgewichts führen. Infolge Phagozytose der Staubpartikel durch die Alveolar-Makrophagen ist auch ein entsprechender intrazellulärer Effekt zu erwarten. Bei unzureichender Kompensation könnte diese prinzipiell reversible GSH-Oxidation zu oxidativem Stress beitragen oder bestehenden oxidativen Stress verstärken. Die Verschiebung des GSH-Redox-Gleichgewichts bzw. ein damit verbundener erhöhter Anteil an Protein-S-Glutathionylierung kann zudem Einfluss auf

eine Vielzahl von regulatorischen Prozessen und Signalwegen haben (Biswas und Rahman 2009; Go et al. 2015; Hoffman et al. 2015). So ist möglicherweise auch die bei mit Azodicarbonamid behandelten HIV-positiven Patienten beobachtete Glucose-Unverträglichkeit und die geringfügige Methämoglobin-Bildung eine Folge der chronischen Störung des GSH-Redox-Gleichgewichts.

Daneben treten möglicherweise auch direkte Effekte auf sensorische Rezeptorproteine auf, wenn diese durch oxidative (oder elektrophile) Substanzen aktivierbar oder deaktivierbar sind. So wurde beispielsweise eine oxidative Aktivierung des transienten Rezeptorproteins A1 (TRPA1) des Lungenepithels durch Wasserstoffperoxid im Mausmodell oder durch Diamid an der perfundierten Meerschweinchenlunge untersucht (Bannenberget al. 1994; Bessac et al. 2008).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Männliche F344-Ratten wurden einmalig inhalativ entweder 3 Stunden lang gegen 1,5 bzw. 150 mg ^{14}C -Azodicarbonamid/ m^3 , 5,5 Stunden gegen 20 mg/ m^3 oder 6 Stunden gegen 25 mg/ m^3 exponiert. Der massenmediane aerodynamische Durchmesser (MMAD) betrug zwischen 1,8 und 3,4 μm . Die initiale Belastung des Körpers wurde am Ende der Exposition als Summe der Radioaktivitätsäquivalente im Tierkörper ohne Fell bestimmt. Etwa 30 % des inhalierten Materials wurden im Respirationstrakt abgelagert. Von der initialen Belastung des Körpers gelangten nach 72 Stunden ca. 58 bis 84 % aus der Lunge durch die mukoziliäre Clearance in den Magen-Darm-Trakt, und es wurden im Urin und im Körper bei den drei niedrigen Konzentrationen 25 bis 40 %, im Mittel 33 %, gefunden. Die Autoren selbst berechneten keine systemische inhalative Resorption. Es wird angenommen, dass die initiale Belastung des Körpers der im Respirationstrakt deponierten Menge entspricht. Damit beträgt die inhalative Resorption ca. 33 % der deponierten Dosis und damit 10 % der eingeatmeten Dosis (Mewhinney et al. 1987).

Nach einmaliger oraler Gabe von 0,1 mg/Ratte wurden 33 % der applizierten Dosis resorbiert. Die Ausscheidung erfolgte innerhalb von 72 Stunden über Urin, Abatmung (2 %) und Faeces (67 %), wobei das mit den Faeces ausgeschiedene Azodicarbonamid wegen seiner geringen Molekülgröße nicht biliär ausgeschieden und somit nicht resorbiert worden ist. Damit ist eine inhalative Exposition hinsichtlich der Resorption der deponierten Dosis quantitativ einer oralen Exposition ähnlich. Bei intratrachealer Applikation von 0,1 mg/Tier wurden nach 72 Stunden 88 % mit dem Urin, 0,8 % mit der Ausatemluft und 9,8 % mit den Faeces ausgeschieden. Die Resorption betrug damit 90 % (Mewhinney et al. 1987).

In der in Tabelle 2 dargestellten 13-Wochen-Studie wurde bei den nach der letzten Exposition getöteten männlichen F344-Ratten der Gehalt an Azodicarbonamid und Bisharnstoff, dem einzigen Metaboliten, in Lunge und Niere untersucht (siehe Abschnitt 5.2.1). Dabei fand sich in beiden Organen keine Muttersubstanz, Bisharnstoff hingegen wurde in der Lunge, aber nicht in der Niere nachgewiesen. Die Menge an Bisharnstoff in der Lunge nahm mit zunehmender Expositionskon-

zentration nicht linear zu. Die Autoren nehmen an, dass etwa 10 % des eingeatmeten Azodicarbonamids in Lunge und Bronchien gelangen. Die Menge an Bisharnstoff in der Lunge und den Bronchien betrug bei der höchsten Konzentration von 200 mg/m³ etwa 66 % des innerhalb des letzten Expositionstages aufgenommenen Azodicarbonamids, somit 6,6 % der applizierten Menge. Folglich wurde Azodicarbonamid bei den in dieser Studie getesteten Konzentrationen schnell aus der Lunge ausgeschieden (Medinsky et al. 1990).

Experimentelle In-vivo- oder In-vitro-Daten zur Aufnahme von Azodicarbonamid über die Haut liegen derzeit nicht vor.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 0,015; 0,0007 bzw. 0,0023 µg/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 0,03; 0,0015 bzw. 0,0046 mg entsprechen.

3.2 Metabolismus

Azodicarbonamid wird durch freie Thiol-Gruppen effektiv zu Bisharnstoff reduziert, wobei diese zu (gemischten) Disulfiden oxidiert werden (siehe Abschnitt 2). Bisharnstoff stellt somit den, auch in kinetischen Experimenten an Ratten nachgewiesenen, Hauptmetaboliten dar. Auch in vitro wurde nach Zugabe von ¹⁴C-markiertem Azodicarbonamid zu frischem Blut unbehandelter Ratten bei der ersten Messung bereits nach fünf Minuten die gesamte Radioaktivität im HPLC-Peak von Bisharnstoff nachgewiesen. Die Reduktion des Azodicarbonamids ist durch die Kapazität an Thiolgruppen begrenzt. Radioaktivität im HPLC-Peak der Muttersubstanz wurde nur nach Vorinkubation des Blutes mit 5 mg unmarkiertem Azodicarbonamid/ml Blut gefunden (Mewhinney et al. 1987).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten Haut- und Augenreizung, Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Einmalige Exposition

Nach oraler Gabe wurde bei einem Freiwilligen eine dosisabhängige Methämoglobinbildung beobachtet. Das Maximum war 1,5 Stunden nach der Behandlung erreicht, vier Stunden nach der Einnahme war der Methämoglobinspiegel wieder im Normbereich (k. w. A.; Goebel et al. 2001).

Wiederholte Exposition

Nach Aussage der Autoren ist der Maximalwert von 3,5 % Methämoglobin, der bei zwei HIV-positiven Patienten nach dreimal täglicher Gabe von 3 g Azodicarbonamid gemessen worden ist, klinisch nicht relevant (k. w. A.; Goebel et al. 2001).

In einer Phase-I/II-Studie mit 15 AIDS-Patienten wurde als maximal tolerierbare orale Dosis dreimal täglich 2 g Azodicarbonamid definiert. Bei höheren Dosierungen (129–142 mg/kg und Tag) zeigten einige Patienten Nephrotoxizität (Nierenkolik, Nephrolithiasis mit Nekrose der Papillen, Kreatinin-Anstieg), andere entwickelten Glukoseintoleranz oder es zeigte sich eine Azodicarbonamid-bedingte zytotoxische Wirkung auf CD4-Zellen (Goebel et al. 2001).

In Fallberichten sind als Effekte sehr selten Reaktionen an der Haut und nach wiederholter inhalativer Exposition gegen Azodicarbonamid vor allem Atemwegsreaktionen beschrieben, für die eine allergische Genese nicht hinreichend wahrscheinlich ist (siehe Abschnitt „Allergene Wirkung“).

Es liegen vier Untersuchungen (Ferris et al. 1977; NIOSH 1985 a, b; Slovak 1981; Whitehead et al. 1987) zu Symptomen bei Azodicarbonamid-exponierten Beschäftigten vor, in denen Personen- oder Arbeitsplatz-bezogene Expositionen ermittelt wurden. In den Publikationen finden sich keine oder nur sehr unvollständige Angaben zur Konzentration möglicher Zersetzungsprodukte bzw. zu anderen in den Betrieben verwendeten Stoffen.

Die 151 Beschäftigten eines Azodicarbonamid herstellenden Betriebes, die aktuell im Jahre 1980 oder in einem vorherigen Zeitraum seit Eröffnung des Betriebes im Jahr 1966 dort tätig waren, wurden anhand der Ergebnisse einer standardisierten Befragung, der vorhandenen betriebsärztlichen Dokumentationen und der klinisch-anamnestischen Untersuchung des Autors in drei Gruppen unterteilt: a) Beschäftigte bei denen durch Azodicarbonamid verursachtes Asthma vermutet wurde, b) asymptomatische Beschäftigte, die länger als ein Jahr in dem Betrieb beschäftigt waren und c) Beschäftigte ohne Exposition gegen Azodicarbonamid oder bekannte Atemwegsallergene. Alle 28 Beschäftigten der Gruppe a) hatten vor der Aufnahme ihrer Tätigkeit in dem Betrieb kein Asthma oder andere Atemwegserkrankungen. Bei mehr als der Hälfte stellten sich die Symptome (Kurzatmigkeit, Brustenge, Giemen, Husten, Rhinitis, Konjunktivitis) innerhalb der ersten drei Monate der Beschäftigung ein; bei insgesamt 21 von 28 innerhalb des ersten Jahres. Je sechs Beschäftigte berichteten über Sofortreaktionen oder duale Reaktionen und 16 Beschäftigte über Spätreaktionen. Eine Verschlechterung der Symptome bei längerer Exposition gegen Azodicarbonamid gaben 13 der 28 Beschäftigten an. Von den 13 Beschäftigten, die nach der Diagnose weiter unter Azodicarbonamid-Exposition tätig waren, entwickelte mehr als die Hälfte innerhalb von drei Monaten eine bronchiale Hyperreaktivität gegen Irritantien, die zuvor toleriert wurden. Bei fünf von acht dieser Personen persistierte diese Hyperreaktivität trotz Meidung einer weiteren Azodicarbonamid-Exposition für mehr als drei Jahre. Nähere Angaben zu den „historischen“ Staubkonzentrationen in dem Betrieb fehlen; der Autor vermutet lediglich, dass diese Konzentrationen ähnlich hoch waren wie die aktuellen Werte. Die zum Zeitpunkt der Untersuchung tätigen Beschäftigten waren gegen „im Mittel“ 2 bis 5 mg/m³ exponiert, ohne dass dabei aber Atemwegssymptome am Arbeits-

platz auftraten. Auch bei arbeitsplatzbezogenen Messungen (pre- und postshift) der Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, FEV₁) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde in keiner der drei Gruppen eine Atemwegsobstruktion festgestellt. Es ist jedoch von einem „healthy-worker-effect“ auszugehen, da der Autor angibt, dass etwa die Hälfte der Beschäftigten mit Symptomatik aufgrund der Meldung einer beruflich bedingten Atemwegserkrankung umgesetzt wurde, und dass die übrigen Beschäftigten vermutlich eine eigene „Vermeidungsstrategie“ durchgeführt hatten. Aus den negativen Befunden von Messungen des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) bei elf zuvor symptomatischen Beschäftigten schließt der Autor, dass diese (infolge von vorgenommenen Schutzmaßnahmen oder nach innerbetrieblichem Wechsel des Arbeitsplatzes) aktuell nicht exponiert waren, ohne dass jedoch Staubmessungen vorgenommen wurden. Pricktests mit 0,1 %; 1 % und 5 % Azodicarbonamid in Dimethylsulfoxid lieferten in den Gruppen a) und b) ausschließlich negative Ergebnisse (Slovak 1981).

Nachdem in einem Betrieb zur Herstellung von Kunststoff-Bodenbelägen bei einigen Beschäftigten Nasenbluten, Schleimhautreizung und Hautreaktionen aufgetreten waren, wurden zunächst elf Beschäftigte hinsichtlich ihrer Symptomatik befragt. Die große Häufigkeit der berichteten Symptome (Augen- und Nasenreizung, (nächtlicher) Husten, Kurzatmigkeit, Giemen, Brustenge) war Anlass für die weiteren Untersuchungen. Außerdem wurden sieben Expositionsmessungen vorgenommen, die nur in zwei Fällen detektierbare Mengen mit Werten von 2,1 bzw. 3,1 mg Azodicarbonamid/m³ ergaben. In der sechs Wochen später erfolgenden Hauptuntersuchung fanden sich in zwei Gebäuden direkte Belastungen von 0,15 bis 12 mg/m³ (drei Messungen, ϕ 3,8 mg/m³) bzw. etwa 0,6 bis 4,8 mg (fünf Messungen, ϕ 1,6 mg/m³). Indirekte Expositionen (abseits der Arbeitsplätze mit Azodicarbonamid-Handhabung) betrugen in einem Gebäude maximal 0,03 mg/m³ (elf Messungen) und im zweiten Gebäude maximal 0,1 mg/m³ (14 Messungen). Bei den direkten Expositionen und zum Teil auch bei den indirekten Expositionen verwendeten die Beschäftigten Einweg-Atemschutzmasken. Es wurden die Befunde bei einer Gruppe von 30 (zuvor gegen Azodicarbonamid exponierten, größtenteils symptomatischen Beschäftigten mit denen bei einer Gruppe von 16 Beschäftigten ohne vorherige Exposition verglichen. Die (gemittelten) pre-/postshift durchgeführten Lungenfunktions-Messungen bei den gegen Azodicarbonamid exponierten Beschäftigten unterschieden sich nicht signifikant von denen der nicht exponierten Beschäftigten. Es bestand zwar eine gewisse Expositionsabhängigkeit, aber es wurden keine Einzelmessungen dokumentiert und der (mittlere) Abfall von FEV₁ und FVC war mit etwa 2 bis 3 % sehr gering. Die Häufigkeit der berichteten Symptome zu diesem Zeitpunkt unterschied sich in den beiden Gruppen ebenfalls nicht (NIOSH 1985 b). Es ist nicht transparent, wie viele Beschäftigte untersucht wurden, die zuvor Atemwegssymptome angegeben hatten.

In einer weiteren Untersuchung wird ebenfalls über Beschäftigte berichtet, bei denen anamnestisch Symptome an den Atemwegen bestanden. Von insgesamt 242 Beschäftigten eines Kunststoff-Form-Betriebes wurden 227 Beschäftigte im Dezember 1983 spirometrisch untersucht. Die durchschnittlich höchsten Werte für FEV₁ und FVC wurden bei den 60 früher in der Spritzguss-Formung Beschäftigten ermittelt (4,16 Liter bzw. 3,37 Liter), während die 110 aktuell dort Beschäftigten

(4,13 Liter bzw. 3,35 Liter) und die 57 nie dort Tätigen (4,08 Liter bzw. 3,25 Liter) etwas geringere Werte zeigten. Atemwegssymptome wurden von den Beschäftigten mit Exposition häufiger angegeben als von denen ohne Exposition. Markantester „Befund“ war, dass Beschäftigte, die nur vor bzw. nach dem betrieblichen Einsatz von Azodicarbonamid dort tätig waren ($n = 34$), gemessen an der Häufigkeit der von ihnen berichteten Symptome ein etwa um das Sechs- bis Achtfache geringeres „Risiko“ für die Symptomkombination „Giemen und Kurzatmigkeit“ zeigten als die während der Azodicarbonamid-Nutzung dort tätigen Personen ($n = 136$). Bei etwa sieben Monate vorher vorgenommenen Messungen waren statische Luftkonzentrationen von bis zu $1800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. Personen-bezogene Expositionen von bis zu $13,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (vermutlich ohne Verwendung von Atemschutz) und bis zu etwa $280 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (vermutlich mit Verwendung von Atemschutz) gemessen worden (Tabelle 1). Angaben dazu, ob Symptome am Arbeitsplatz auch unter Exposition gegen diese Konzentrationen auftraten, fehlen jedoch.

Im März 1984 wurden 32 Personen-bezogene Messungen vorgenommen. Dabei fand sich bei den an den Spritzguss-Formen tätigen Exponierten Werte zwischen 1 und $368 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (im Mittel $36,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$), wobei die zweithöchste Konzentration mit $57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angegeben wurde. Die höchste Konzentration fand sich mit $752 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für einen Beschäftigten, der Azodicarbonamid unter Verwendung von Atemschutz an einem Misch-Arbeitsplatz mit Kunststoff-Harzen und Bindemitteln mischte. Für 17 in der Spritzguss-Formung beschäftigte Exponierte sind die gemittelten Lungenfunktions-Werte (pre-/postshift) angegeben (siehe unten). Von diesen 17 Beschäftigten berichteten sieben über Husten, wobei nicht transparent ist, ob sich diese Angaben auf den Tag der Lungenfunktionsmessungen beziehen. Einer der sieben Beschäftigten gab an, dass seine Symptome am Montag ausgeprägter waren als am vorangegangenen Sonntag. Drei Arbeiter gaben arbeitsplatzbezogenes Giemen an, das in zwei Fällen ausgeprägter als am vorherigen Sonntag war. Hingegen war die arbeitsplatzbezogene Symptomatik bei keinem von zwei Beschäftigten mit Brustenge ausgeprägter als am Sonntag zuvor. Bei den Lungenfunktionstests fanden sich drei Expositionsbereichen ($0-20$, $21-40$ bzw. $>40 \mu\text{g}/\text{m}^3$) zugeordnete, statistisch signifikante, aber nur sehr geringe Abnahmen der durchschnittlichen Werte für FEV_1 (-141 , -35 bzw. -30 ml) und FVC (-120 , -8 bzw. -50 ml) (Tabelle 1). Auch die zur Verfügung gestellten, nicht publizierten Einzelmessungen (Whitehead 2017) zeigen keinen konsistenten Trend für eine Dosis-Wirkungsbeziehung. Bei keinem der drei Beschäftigten mit subjektiv am Arbeitsplatz verstärkter Symptomatik fand sich in der Spirometrie ein Abfall von FEV_1 oder FVC um mehr als 2 %. Die Autoren diskutieren auch die Möglichkeit eines „healthy-worker-effects“ und die Nutzung des Azodicarbonamids war etwa vier bis fünf Monate vor den arbeitsplatzbezogenen Lungenfunktionsmessungen drastisch reduziert worden (NIOSH 1985 a; Whitehead et al. 1987).

Kurz nachdem in einem Betrieb begonnen wurde, Azodicarbonamid zu zermahlen, traten bei zehn der elf Beschäftigten arbeitsplatzbezogene Atemwegsreaktionen (Husten, Kurzatmigkeit, nächtlicher Husten) auf. An einem Montag nach einer viertägigen arbeitsfreien Periode bei drei Beschäftigten vorgenommene arbeitsplatzbezogene Messungen zeigten einen durchschnittlichen Abfall des FVC und des FEV_1 über die Schicht von etwa 17 % bzw. 21 %. Am darauf folgenden Freitag und am

nächsten Montag war der (durchschnittliche) Abfall der Lungenfunktionsparameter bei jeweils vier Beschäftigten nur maximal etwa halb so hoch. Ein derartiger Trend zeigte sich auch bei dem einzigen Beschäftigten, bei dem zu allen drei Zeitpunkten Lungenfunktionsmessungen erfolgten (k. w. A.). Die Azodicarbonamid-Konzentration variierte zwischen 0,7 und 2,1 mg/m³ (vier Messungen, siehe Tabelle 1). Angaben, ob auch andere irritative oder potentiell sensibilisierende Stoffe vorkamen, fehlen jedoch (Ferris et al. 1977).

Diese Untersuchungen zeigen keinen eindeutigen Zusammenhang von Atemwegssymptomen und am Arbeitsplatz gemessenen Luftkonzentrationen (siehe auch Tabelle 1). Detaillierte Messungen der Azodicarbonamid-Exposition in der Publikation NIOSH (1985 b) stammen von Beschäftigten, die persönlichen Atemschutz verwendeten, und sind daher für die Ableitung eines MAK-Wertes nicht geeignet. Hinsichtlich der objektivierten Messung der Lungenfunktion wird die in der Publikation von Whitehead et al. (1987) über die drei Gruppen gemittelte Exposition von 36 µg/m³ (0,036 mg/m³) als NOAEC angesehen. Für die tätigkeitsbezogenen, wenn auch subjektiv von den Beschäftigten berichteten, Symptome kann hingegen keine NOAEC abgeleitet werden.

Publizierte Daten aus Melderegistern

Von 1989 bis 1991 wurden in Großbritannien im Rahmen des SWORD-Projektes („Surveillance of Work-Related and Occupational Respiratory Disease Project“) insgesamt 1528 Fälle von beruflich bedingtem Asthma gemeldet, darunter 17 Fälle, in denen Azodicarbonamid als Ursache genannt ist (McDonald et al. 2000). In den Folgezeiträumen von 1992 bis 1994 und von 1995 bis 1997 sank die Zahl der gemeldeten Fälle auf elf von insgesamt 2857 bzw. zwei von insgesamt 3002 Fällen (McDonald et al. 2000). Einer statistischen Übersicht zufolge sind im Zeitraum von 1994 bis 2000 durch das „Department for Work and Pensions“ insgesamt acht Fälle von beruflich bedingter Einschränkung infolge einer durch Azodicarbonamid bedingten Atemwegserkrankung begutachtet. Vier und drei Fälle traten in den Jahren 1994 bzw. 1995 und ein weiterer Fall im Jahr 1998 auf (k. w. A.) (HSC 2001). Im Zeitraum von 2003 bis 2014 fanden sich bei insgesamt 1670 registrierten Fällen hingegen keine durch Azodicarbonamid bedingten Erkrankungen (HSE 2015).

Azodicarbonamid wird in einer Übersicht zu insgesamt 2602 im „Finnish Registry of Occupational Diseases“ (FROD) des „Finnish Institute of Occupational Health“ (FIOH) in den Jahren 1989 bis 1995 registrierten Fällen von berufsbedingtem Asthma nicht als Verursacher erwähnt (Karjalainen et al. 2000). In einer späteren Publikation werden neun durch Azodicarbonamid verursachte Fälle bei insgesamt 5591 in den Jahren zwischen 1986 bis 2002 registrierten Fällen aufgeführt. Diese Fälle wurden demzufolge in den Jahren 1991, 1993, 1994, 1997 (zwei Fälle), 1998, 1999 (zwei Fälle) und 2002 erfasst (Piipari und Keskinen 2005). Im niederländischen „National Centre for Occupational Diseases“ wurde zwischen 2000 und 2012 ein Fall von beruflich bedingtem Asthma bei einem Beschäftigten eines pharmazeutischen Betriebes registriert (k. w. A.; ECHA 2012). Aus Korea wurde ohne weitere Angaben über zwei Azodicarbonamid-bedingte Fälle berichtet, bei insgesamt 236 in den Jahren von 2004 bis 2009 im „Korea Work-Related Asthma Surveillance“ registrierten

Fällen von beruflich bedingten Asthma-Erkrankungen. Auf eine irritative Genese wurden 13 der 236 Fälle zurückgeführt und neun der Fälle wurden als unter Arbeitsplatzbedingungen exazerbierendes Asthma eingestuft. Es wird erwähnt, dass Azodicarbonamid zuvor nicht in Korea als Asthma-Ursache beobachtet wurde (Kwon et al. 2015). Eine Korrelation der in diesen Registern erfassten Fälle mit einer maßgeblichen Exposition oder eine Plausibilitätsprüfung ist nicht möglich.

Aus Deutschland hingegen wurde, trotz Expositionen in offenbar ähnlicher Höhe, über keine Fälle berichtet (siehe zum Beispiel Latza und Baur (2005)). Expositionsmessungen liegen jedoch erst seit Ende der 1980er Jahre vor.

Arbeitsmediziner meldeten in den Jahren von 1996 bis 2011 keinen Fall eines durch Azodicarbonamid verursachten beruflich bedingten Asthmas an das britische Meldesystem OPRA („Occupational Physicians Reporting Activity“) (ECHA 2012). Auch in den Meldesystemen THOR („The Health and Occupation Research Network“) und THOR-GP, in denen Meldungen von Pulmologen bzw. von Allgemeinmedizinerinnen erfasst werden, wurde zwischen 2000 und 2014 bzw. zwischen 2000 und 2011 kein durch Azodicarbonamid verursachter Fall registriert (ECHA 2012; THOR 2015). Das in den West Midlands durch die „Midland Thoracic Society's“ etablierte „Surveillance Scheme of Occupational Asthma“ (SHIELD) erfasste zwischen 1990 und 1997 insgesamt 948 Fälle, darunter aber wiederum keine durch Azodicarbonamid verursachte Atemwegserkrankung (Di Stefano et al. 2004).

Azodicarbonamid wurde im Zeitraum zwischen 1996 bis 1999 in dem französischen Überwachungssystem ONAP („Observatoire National des Asthmes Professionnels“) bei 2178 registrierten Fällen ebenfalls nicht explizit als Asthma-Ursache aufgeführt (Ameille et al. 2003).

Auch in weiteren Publikationen über kleinere in den jeweiligen Meldesystemen erfasste Fallzahlen finden sich keine Angaben über Azodicarbonamid bedingte Atemwegserkrankungen, obwohl auch in diesen Publikationen die Ursachen nicht vollständig aufgeschlüsselt wurden:

Australien (SABRE, „Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events“); November 1997 bis April 2001, insgesamt 170 Fälle von beruflich bedingtem Asthma (Elder et al. 2004) sowie in New South Wales; Juni 2001 bis Dezember 2008, insgesamt 89 Fälle (Hannaford-Turner et al. 2010),

Südafrika (SORDSA, „Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases“); Oktober 1996 bis Dezember 1999, insgesamt 324 Fälle (Esterhuizen et al. 2001 a, b),

Michigan und New Jersey (SENSOR, „Sentinel Event Notification System for Occupational Risks“); 535 und 768 Fälle in den Jahren von 1988 bis 1992 bzw. von 1993 bis 1995 (Jajosky et al. 1999; Reilly et al. 1994),

Kalifornien; 444 Fälle zwischen 1993 und 1996 (Reinisch et al. 2001),

Quebec; 214 Fälle zwischen 1983 und 1988 (Lagier et al. 1990),

Singapur; 90 Fälle zwischen 1983 und 1999 (Kor et al. 2001).

Tab. 1 Expositionsdaten zu Azodicarbonamid (ADCA)

Jahr / Tätigkeit	Exposition statisch [mg/m ³]	Exposition personenbezogen oder Atembereich [mg/m ³]	Bemerkungen	Symptome	Literatur
1971 / Zermahlen von ADCA und anderen Rohstoffen	–	personenbezogen: Schichtwerte: 0,7; 2,0 und 2,1 (1. Montag) sowie 1,9 (Freitag)	Staubpartikeldurchmesser: 3,9 µm (vor dem Zermahlen) und 2,2 µm (nach dem Zermahlen); außerdem Al ₂ O ₃ , SiO ₂ , Sulfanilamid, u. a. verarbeitet	„akute Symptomatik“ („cold“, produktiver Husten, v. a. nachts); pre-/postshift-Messungen bei 3 Beschäftigten am Mo sowie bei jeweils 4 Beschäftigten am Fr und am Folgemontag; FVC ø –16,6; –5,0 und –5,7 % FEV ₁ ø –20,8; –8,3 und –10,4 %	Ferris et al. 1977
1980 / ADCA-Herstellung (k. w. A.)	–	personenbezogen: 2–5 (k. w. A., Werte nur gravimetrisch bestimmt)	alle Fälle zusammengefasst, die bei „vermutlich gleich hoher Exposition“ zwischen 1966 und 1980 auftraten	bei 28 von 151 Beschäftigten Kurzatmigkeit, Brustenge, Giemen sowie Husten (11×), Rhinitis (8×) und Konjunktivitis (7×); aktuell keine Symptome bei zuvor nicht-symptomatischen Beschäftigten; pre-/postshift-Messungen von FEV ₁ und FVC ohne Effekte; Beschäftigte mit früherer Symptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung möglicherweise nicht mehr exponiert	Slovak 1981
1983 / Herstellung von PVC-Böden	4× neg., 1× in Spuren und je 1× 2,1 und 3,1 (12–53 min)	–	wahrscheinlich Untersuchung mit einem Produkt, das nicht in der normalen Produktion eingesetzt wurde	bei Befragung von 11 Beschäftigten häufig (k. w. A.) über Augen- und Nasenreizung, Giemen (nächtlichen) Husten, Kurzatmigkeit, Giemen oder Brustenge berichtet	NIOSH 1985 b

Tab. 1 (Fortsetzung)

Jahr/Herstellung von PVC-Böden	Exposition statisch [mg/m ³]	Exposition personenbezogener oder Atembereich [mg/m ³]	Bemerkungen	Symptome	Literatur
1983/Herstellung von PVC-Böden	indirekte Exposition: nicht nachweisbar bis 0,1 (25 Messungen)	direkte Exposition (Kurzzeit 7–56 min) in 2 Gebäuden: 0,15–12 (Median: 3,8; n=3 mit Atemschutz) und 0,59–4,8 (Median: 1,6; n=5 mit Atemschutz)	kombinierte direkte (mit Atemschutz) und indirekte Exposition (ohne Atemschutz): 0,04–1,7 mg/m³ (Median: 0,36; n=6); 8 Std TWA: 0–0,91 mg/m³ (Median: 0,08; n=8 mit Atemschutz während der direkten Exposition)	18 von 30 Exponierten gaben anamnestisch Atemwegssymptome an (Augen-/Nasen-Irritation, (nächtlicher) Husten, Giemen, Kurzatmigkeit, Brustenge); 3 × als nicht-beruflich, 7 × als beruflich aber nicht ADCA-bedingt und 8 × als ADCA-bedingt eingestuft; bei 10 von 18 anamnestische Hinweise auf eine Allergie (k.w.A.); bei 26 von 30 Exponierten Symptome an Augen oder oberen Atemwegen (18 × als ADCA-bedingt eingestuft); Angaben zu den maßgeblichen Expositionen fehlen; bei den aktuellen Expositionen keine Unterschiede zwischen symptomatischen Beschäftigten (s) und nicht Exponierten (n) hinsichtlich der pre-/postshift-Symptomatik; Lungenfunktions-Messungen pre-/postshift: FEV₁: durchschnittlich –0,087 l (s) vs –0,048 l (n) FVC: durchschnittlich –0,116 l (s) vs –0,043 l (n)	NIOSH 1985 b
1983/Kunststoff-Formung (verschiedene Bereiche)	nicht nachweisbar bis 0,01 (33 Messungen); 0,11; 0,12; 0,13; 0,22; 1,43 und 1,80 (je eine Messung an verschiedenen Misch- und Zuführ-Arbeitsplätzen)	Atembereich (Spritzgussmaschine): nicht nachweisbar bis 0,014 (26 Messungen); Atembereich (Mischen der Rohstoffe wahrscheinlich mit Atemschutz): 0,13; 0,19 und 0,28 (je 1 Messung)	Gesamtstaub: 0,03–3,0 mg/m³ (Median: 0,81); häufig auch hohe Gesamtstaub-Konzentration trotz geringer ADCA-Belastung, insbesondere an den Spritzgussmaschinen	anamnestische Atemwegssymptome (Irritation, Husten, Giemen, Kurzatmigkeit, Kopfschmerz), keine Zuordnung von Symptomen und maßgeblicher Exposition RR für Giemen in Verbindung mit Kurzatmigkeit bei 136 potentiell jemals exponierten Beschäftigten etwa 6–8-fach höher als bei 34 „nicht Exponierten“	NIOSH 1985 a; Whitehead et al. 1987

Tab. 1 (Fortsetzung)

Jahr / Tätigkeit	Exposition statisch [mg/m ³]	Exposition personenbezogen oder Atembereich [mg/m ³]	Bemerkungen	Symptome	Literatur
1984 / Spritzformung von Kunststoffen	–	personenbezogen (1× Misch-Arbeitsplatz; Atemschutz): 0,75 ; (2× Misch-Arbeitsplatz ohne Atemschutz): 0,012 und 0,057 ; personenbezogen (Spritzgussmaschinen ohne Atemschutz): 0,001–0,014 (12 Messungen); 0,022–0,036 (10 Messungen); 0,043–0,057 (6 Messungen) und 0,37 (1 Messung) (Median insgesamt: 0,025 ; Median Spritzgussmaschinen: 0,036)	Untersuchung nach Umstellung der materiellen Handhabung auf ein geschlossenes pneumatisches System; keine Angaben zu aktuellen Gesamtstaub-Konzentrationen	für ADCA-Konzentrationsbereiche (Atembereich, Spritzgussmaschinen: 0–20, 20–40 bzw. >40 µg/m ³) nur sehr geringe pre-/post-shift-Abnahmen der durchschnittlichen Werte (je 7, 6 bzw. 4 Messungen) für FEV ₁ (–14 l, –35 bzw. –30 ml) und FVC (–120, –8 bzw. –50 ml) ermittelt	NIOSH 1985 a; Whitehead et al. 1987
1993 / „Lohn-Hersteller“, „milling“	Tagschicht: ø 1,21 ; Nachtschicht: ø 0,27	Tagschicht: ø 10,8 ; Nachtschicht: ø 2,55		Beschäftigte der Nachtschicht klagten über Atemwegssymptome (k. w. A.)	ECHA 2012
1995 / „Lohn-Hersteller“, „milling“	Spuren bis 1,16 (TWA)	Spuren bis 4,14 (TWA); 18,9 und 20,1 (Kurzzeitwerte bei Reinigungsarbeiten)	Follow-up zur obigen Untersuchung nach Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung	k. A.	ECHA 2012

Tab. 1 (Fortsetzung)

Jahr/ Tätigkeit	Exposition statisch [mg/m ³]	Exposition personenbe- zogen oder Atembereich [mg/m ³]	Bemerkungen	Symptome	Literatur
1994–2000 / Herstellung, Abfüllung	15 „full shift values“ (7 × stationär, 8 × personenbezogen); 90 % Perzentile: 2,7; 50 % Perzentile: 0,32 ; 5 Messungen <0,04		seit 1995 zusätzlich persönliche Schutz- ausrüstung (P1- oder P2-Masken)	k. A.	OECD 2007
1997 / Herstellung, „milling“	Spuren bis 0,33 (TWA)			k. A.	ECHA 2012
2003 / Her- stellung von PVC-Böden	0–0,23 (Kurz- zeit)	1,76 (Kurzzeit, 12 Minu- ten, 1 Messung)		k. A.	ECHA 2012
2009 / Her- stellung von ADCA-Dis- persionen	0,64–3,0 (TWA)	15,1 (Kurzzeit, 45 Minuten, 1 Messung)		k. A.	ECHA 2012

FEV₁: Einsekundenkapazität; forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde

FVC: forcierte Vitalkapazität

TWA: „time weighted average“

Im Jahr 1996 ist in England ein „maximum exposure limit“ (MEL) in Höhe von 1 mg/m^3 und ein „short-term exposure limit“ (STEL) von 3 mg/m^3 aufgestellt worden (HSE 1996). Etwa zeitgleich wurde die Herstellung von Azodicarbonamid in England eingestellt und die Substanz seitdem importiert. Die Zahl der gemeldeten Fälle von Atemwegserkrankungen durch Azodicarbonamid-Exposition nahm wie beschrieben ab. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie hoch die tatsächlichen Expositionskonzentrationen waren bzw. ob sie durch Arbeitsschutzmaßnahmen oder veränderte Anwendungsbedingungen noch weiter vermindert waren.

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Bei einem Beschäftigten mit seit zehn Jahren bestehendem rezidivierendem Ekzem der Unterarme und Beine trat nach akzidenteller Exposition gegen Azodicarbonamid (k.w.A.) ein Ekzem an mehreren Bereichen des Körpers, nicht aber im Gesicht und an den Händen auf. Im Epikutantest zeigte sich nach 48 und 72 Stunden eine zweifach positive Reaktion auf 1 % Azodicarbonamid in Vaseline, nicht aber auf eine 0,1 %ige Zubereitung. Fünf von zehn weiteren Beschäftigten, die Hautprobleme beim Umgang mit Azodicarbonamid angaben, wurden ebenfalls epikutan getestet, in jedem Fall aber mit negativem Ergebnis (Bonsall 1984).

Wenn ein 58-jähriger Textilarbeiter während seiner Tätigkeit Schaumstoff-Ohrstöpsel verwendete, trat wiederholt eine entzündliche Reaktion an den äußeren Gehörgängen auf. Im Epikutantest zeigten sich nach 48 und 96 Stunden zweifach positive Reaktionen auf den Schaumstoff sowie auf 1 % und 5 % Azodicarbonamid in Vaseline, nicht aber auf eine 0,1 %ige Zubereitung. Die 1 %ige und die 5 %ige Zubereitung führten bei zehn Kontrollpersonen zu keiner Reaktion. Die Autoren geben an, dass dem Hersteller innerhalb von zehn Jahren nur ein weiterer Fall gemeldet wurde, obwohl das Produkt „millionenfach“ verkauft wurde (Yates und Dixon 1988). Angaben dazu, ob in dem untersuchten Schaumstoff noch unzersetztes Azodicarbonamid enthalten war, fehlen.

Für den Fall eines 59-jährigen, seit 36 Jahren berufstätigen Bäckers mit Sensibilisierung gegen Mehlstaub und einem seit mindestens 20 Jahren bestehenden Ekzem an den oberen Extremitäten und im Gesicht wird ebenfalls über einen positiven Epikutantest mit Azodicarbonamid berichtet; Angaben zur Testkonzentration und zur Reaktionsausprägung fehlen ebenso wie eine Angabe dazu, ob es sich bei dem getesteten Produkt möglicherweise um ein Gemisch aus Azodicarbonamid mit Weizenstärke handelte (Nava et al. 1983).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Ein 56-jähriger Beschäftigter eines Betriebes, in dem Azodicarbonamid hergestellt wurde, entwickelte nach siebenjähriger Tätigkeit (Qualitätskontrolle des fein zermahlenden Azodicarbonamid-Pulvers) Husten, Kurzatmigkeit und Giemen. Trotz medikamentöser Behandlung waren die Symptome in den folgenden drei Jahren

progredient, insbesondere am Abend. Der Patient stellte sich in einer Klinik mit Husten, Dyspnoe und Giemen vor; das FEV_1 betrug 1,78 l (67,7 % des Normalwertes) und es bestand eine mäßige unspezifische bronchiale Hyperreaktivität ($PC_{20(\text{Methacholin})}$: 0,85 mg/ml). Direkt nach vierwöchiger lokaler medikamentöser Behandlung mit Budesonid (zweimal täglich 400 µg) und Salbutamol (nach Bedarf), oraler Gabe von Theophyllin (zweimal täglich 200 mg) und Bambuterol (einmal täglich 10 mg) sowie einer zweiwöchigen Prednisolon-Gabe erreichte das FEV_1 mit 2,58 l annähernd wieder den Normalwert und die unspezifische bronchiale Hyperreaktivität zeigte sich deutlich verringert ($PC_{20(\text{Methacholin})}$: 4,69 mg/ml). Bei einem eine behandlungsfreie Woche später vorgenommenen, nicht vollständig beschriebenen Provokationstest mit einem 1:1-Gemisch aus Azodicarbonamid und Laktose trat fünf Stunden nach der zehnminütigen Exposition ein 22 %iger Abfall des FEV_1 auf und der Patient klagte über Husten und Brustenge. Die unspezifische bronchiale Hyperreaktivität war zwei Tage nach dem Provokationsversuch erneut angestiegen ($PC_{20(\text{Methacholin})}$: 0,47 mg/ml). Pricktests mit 0,1 %; 1 % und 5 % Azodicarbonamid in Dimethylsulfoxid lieferten ein negatives Ergebnis, ein Epikutantest mit 1 % und 5 % Azodicarbonamid in Vaseline hingegen ein positives (zweifach positive Reaktion nach 48 und 96 Stunden). Zwei asthmatische Patienten ohne Exposition gegen Azodicarbonamid, aber mit ähnlicher unspezifischer bronchialer Hyperreaktivität ($PC_{20(\text{Methacholin})}$: 3,91 und 5,13 mg/ml) zeigten im Provokationstest keine wesentliche Veränderung des FEV_1 (Kim et al. 2004).

Je ein Beschäftigter mit und ohne atopische Diathese waren etwa vier Jahre in einem Kunststoff-verarbeitenden Betrieb tätig, in dem sie drei- bis viermal pro Jahr während etwa einer bis zwei Wochen gegen Azodicarbonamid exponiert waren. Bereits nach einigen Monaten entwickelten beide Symptome an den oberen Atemwegen („Augen-/Nasen-Irritation“) während der Tätigkeit, gefolgt von nächtlichen Asthma-Anfällen. Nach einmonatiger Karenz wurde bei beiden Beschäftigten ein 15-sekündiger bronchialer Provokationstest mit einem 1:1-Gemisch aus Azodicarbonamid und Laktose durchgeführt. Bei dem Beschäftigten mit atopischer Diathese trat dabei eine nach drei Stunden beginnende verzögerte Atemwegsreaktion auf mit einem maximalen Abfall des FEV_1 um 24 % nach sechs Stunden. Außerdem bestand nach der Provokation eine erhöhte unspezifische bronchiale Hyperreaktivität ($PC_{20(\text{Histamin})}$: 2 mg/ml → 0,28 mg/ml (nach fünf Tagen) und 0,84 mg/ml (nach 19 Tagen)), die sich erst nach sechs Wochen normalisierte. Der zweite Beschäftigte zeigte im Provokationstest eine duale Reaktion mit einem Abfall des FEV_1 um 26 % nach 30 Minuten und um 23 % nach fünf bis sechs Stunden. Bei diesem Patienten war die unspezifische bronchiale Hyperreaktivität ($PC_{20(\text{Histamin})}$: 0,5 mg/ml → 1,2 mg/ml) nach dem Test nicht erhöht. Eine Kontrollperson mit atopischer Diathese und bestehendem nicht beruflich bedingtem Asthma zeigte auf eine 15-minütige Provokation keine Atemwegsreaktion. Wegen der geringen Löslichkeit des Azodicarbonamids wurde kein Pricktest durchgeführt (Malo et al. 1985; Pineau et al. 1985).

Ein 50-jähriger Beschäftigter berichtete über Episoden von Atemnot und Gesichtsekzem während seiner vorherigen zehnjährigen Tätigkeit in einem Kunststoff herstellenden Betrieb. Etwa neun Monate, nachdem er anschließend außer Pigmenten auch Treibmittel zermahlte und mischte, entwickelte er Atemwegssymptome. Atemnot stellte sich etwa fünf bis sechs Stunden nach Arbeitsbeginn ein, gelegent-

lich auch erst in der folgenden Nacht. Außerdem bestand eine Exposition gegen mehr als 30 Stoffe, darunter auch präpolymerisierte Polyurethane, Formaldehyd und Melamin-Formaldehyd-Harze, die in Provokationstests (k. w. A.) aber zu keinen Reaktionen führten. In einem Provokationstest mit Azodicarbonamid (k. w. A.) trat bis etwa vier Stunden nach der Provokation kein eindeutiger Abfall des FEV_1 auf, aber der Patient berichtete über Asthma-Symptome in der folgenden Nacht (etwa 14 Stunden nach der Provokation). Ein zweiter Beschäftigter, der früher als Bäcker tätig war, übernahm die Tätigkeit des erstgenannten Beschäftigten und entwickelte nach etwa einmonatiger Tätigkeit ebenfalls gegen Schichtende oder einige Stunden danach Atemwegssymptome. In einem Provokationstest mit Azodicarbonamid-Pulver (k. w. A.) trat ein stetiger Abfall des FEV_1 auf, der drei Stunden und 40 Minuten nach der 40-minütigen Provokation ein Maximum von 22 % erreichte. Unter verbesserten Arbeitsbedingungen zeigten sich im Folgejahr keine Atemwegssymptome mehr. Eine akzidentelle Reexposition gegen Azodicarbonamid führte jedoch erneut zu einer asthmatischen Reaktion. Bei einem dritten Beschäftigten eines anderen Betriebes traten nach Aufnahme einer Tätigkeit, bei der jedes Jahr etwa zwei Wochen lang auch Azodicarbonamid verwendet wurde, Asthma-Symptome auf, die sich unmittelbar nach Beginn der jeweiligen Exposition gegen Azodicarbonamid einstellten. Ein vierter, 54-jähriger Beschäftigter dieses Betriebes, der eine Bäckerlehre wegen eines chronischen Ekzems und Asthma-Attacken abbrechen musste, entwickelte direkt nachdem er in dem Kunststoff verarbeitenden Betrieb den ersten Kontakt mit Azodicarbonamid hatte einen Asthma-Anfall (k. w. A.; Normand et al. 1989).

Bei einem Beschäftigten mit Tätigkeit an einer Formpresse für Acrylnitril-Butadien-Styrol-Polyurethan-Kunststoffe stellte sich etwa ein Jahr nachdem Azodicarbonamid in dem Betrieb verwendet wurde, eine arbeitsplatzbezogene Rhinitis ein. Diese trat zunächst am Nachmittag der Arbeitstage auf; im weiteren Verlauf kamen am Abend und in der Nacht trockener Husten und Dyspnoe hinzu. Ein einstündiger Provokationstest mit 100 g auf einer bewegten Glasplatte auf 37 °C erhitztem Azodicarbonamid führte in den folgenden 24 Stunden zu keinen Veränderungen von FVC und FEV_1 . Eine dreimalige, an nicht-konsekutiven Tagen durchgeführte Exposition unter Arbeitsplatzbedingungen führte jedoch zu einem steten Abfall des FEV_1 , das vier bis sechs Stunden nach Schichtende im Mittel nur noch 50 % des Ausgangswertes vor der Schicht betrug. Am nächsten Morgen hatte das FEV_1 jeweils wieder annähernd den tags zuvor ermittelten Ausgangswert erreicht. Wurde der Beschäftigte, wiederum dreimal, nach vorheriger Gabe von Dinatriumcromoglycat exponiert, blieb der deutliche Abfall des FEV_1 an allen drei Tagen aus und es fand sich im Mittel eine Reduktion um etwa 10 % (Valentino und Comai 1985).

Ein Beschäftigter in der Azodicarbonamid-Produktion wurde akzidentell gegen eine höhere als die üblicherweise am Arbeitsplatz vorkommende Azodicarbonamid-Konzentration exponiert und entwickelte etwa drei Wochen später Rhinitis mit schrittweise zunehmenden nächtlichen Husten-Attacken. Ein Provokationstest oder andere allergologische Untersuchungen wurden nicht vorgenommen. Bei weitgehender Meidung einer Azodicarbonamid-Exposition traten keine weiteren arbeitsplatzbezogenen Atemwegssymptome auf (Alt und Diller 1988).

Studien zur Prävalenz und Exposition am Arbeitsplatz

In insgesamt vier Studien aus Azodicarbonamid-herstellenden oder -verarbeitenden Betrieben, in denen Beschäftigte über Atemwegssymptome berichteten (siehe Abschnitt „Wiederholte Exposition“), wurden arbeitsplatzbezogene Lungenfunktionsmessungen aber keine weiteren pulmologisch-allergologischen Untersuchungen durchgeführt. In einer der Studien waren Pricktests mit nicht-konjugiertem Azodicarbonamid bei Beschäftigten mit und bei Beschäftigten ohne Symptomatik negativ (Slovak 1981). In einer zweiten Studie konnte spezifisches IgE gegen Azodicarbonamid-Humanserumalbumin-Konjugat nicht nachgewiesen werden. Spezifisches IgG fand sich nur in einer Verdünnung von 1:10, nicht aber bei der üblichen Verdünnung von 1:50. Zudem waren die Unterschiede zwischen den exponierten und nicht exponierten Beschäftigten nur gering. Auch im Vergleich zur Laborkontrolle war das spezifische IgG in keiner der Gruppen eindeutig erhöht (NIOSH 1985 a). Eine nähere Beschreibung der Methode, insbesondere Angaben zur Bereitung der Azodicarbonamid-Humanserumalbumin-Konjugate und dazu, inwieweit tatsächlich eine Konjugat-Bildung erfolgte, fehlt jedoch.

Zusammenfassung

Es liegen nur sehr wenige Befunde zur hautsensibilisierenden Wirkung des Azodicarbonamids vor. In keinem Fall sind die Herkunft und die Reinheit der im Epikutantest überprüften Substanz angegeben, so dass die Ursächlichkeit des Azodicarbonamids selbst für diese wenigen Fälle nicht ausreichend belegt ist.

Auch zur atemwegssensibilisierenden Wirkung des Azodicarbonamids liegen nur wenige näher dokumentierte und mit einer Ausnahme alle vor 2000 datierte klinische Befunde mit Angaben zu bronchialen Provokationstests vor. Die Dauer der Provokation war äußerst variabel und wird mit 15 Sekunden (Malo et al. 1985) und bis zu 40 Minuten (Normand et al. 1989) angegeben. In einem Fall (Valentino und Comai 1985) wurde dreimal eine arbeitsplatzbezogene Provokation durchgeführt, bei der eine Mischexposition nicht ausgeschlossen wurde. Außer in der Arbeit von Malo et al. (1985) sind die Reaktionen keine erst nach einigen Stunden auftretenden Spätreaktionen, sondern Reaktionen mit „progressivem“ Verlauf, die direkt nach der Provokation einzusetzen scheinen und erst nach einigen Stunden ihr Maximum erreichen. Ein derartiger Reaktionsverlauf wird zwar häufiger auch bei Provokationen mit Diisocyanaten beobachtet, wurde in ähnlicher Form aber auch für einige irritative Stoffe beschrieben (beispielsweise Chlor-haltige Reinigungsmittel/Hypochlorit-Lösungen) (siehe zum Beispiel Burge et al. (2012)). Nur insgesamt drei Fälle, in denen die Symptome und die Befunde im bronchialen Provokationstest hinreichend dokumentiert sind, könnten auf eine immunologische Genese hinweisen. Weder in diesen, noch in den weiteren beschriebenen Fällen sind die Herkunft und die Reinheit der im Provokationstest überprüften Substanz angegeben. In Verbindung mit der anfangs erwähnten möglichen Koexposition gegen irritative oder potentiell allergene Substanzen ist daher aus den Fallberichten eine immunologische Wirkung des Azodicarbonamids an den Atemwegen nicht hinreichend belegt. Bei Azodicarbonamid handelt es sich zudem um einen feinen Staub mit einer Partikelgröße in einem Bereich von etwa 1 bis 30 µm, der in ausreichend hohen Konzentrationen

bei chronischer entzündlicher Bronchitis unspezifische Provokationsreaktionen zur Folge haben könnte.

Die vorliegenden vier Untersuchungen aus Betrieben, in denen über arbeitsplatzbezogene Symptome bei exponierten Beschäftigten berichtet wird (siehe Abschnitt „Wiederholte Exposition“) sowie die Daten aus Meldesystemen sind für die Beurteilung der Genese der Atemwegsreaktionen auf Azodicarbonamid nicht heranziehbar, da keine oder keine näheren Informationen zu positiven immunologischen Befunden vorliegen. In den genannten Registern sind außerdem viele „Fälle“ durch andere nicht oder eher fraglich atemwegssensibilisierende Stoffe wie Formaldehyd, „Farben“, „Kühlschmierstoffe“, „Reinigungsprodukte“ oder auch Chlor, Ammoniak oder Schwefeldioxid aufgeführt.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die vierstündige Inhalation von Azodicarbonamid-Aerosol (MMAD 5,8 μm) ergab bei männlichen und weiblichen Ratten (fünf Tiere pro Gruppe) eine LC_{50} von über 6100 mg/m^3 . Nach Expositionsende zeigten acht von zehn Tieren Atemnot (Dyspnoe), jedoch keine Mortalität. Die mikroskopische Untersuchung 14 Tage nach Expositionsende ergab keine auffälligen Befunde (Mewhinney et al. 1987).

Meerschweinchen wurden in einem Plethysmographen eine Stunde lang gegen 19, 58 oder 97 mg Azodicarbonamid/ m^3 exponiert. Vor, während und bis zu 24 Stunden nach der Kopf-Nasen-Exposition wurden einige Lungenfunktionsparameter bestimmt und nach Expositionsende eine histologische Untersuchung verschiedener Gewebe durchgeführt. Die Tiere zeigten eine geringe, konzentrationsabhängige Abnahme des Atemminuten-Volumens (ca. 12 %, ca. 15 % (aus Graphik abgelesen), 24 % weniger im Vergleich zur Kontrolle nach Exposition gegen 19, 58 oder 97 mg/m^3) sowie in der höchsten Expositionsgruppe Abnahmen des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz (ein Maß für sensorische Irritation im RD_{50} -Test mit Mäusen), jedoch wurden keine histopathologisch auffälligen Befunde im Atemtrakt festgestellt. Die Autoren weisen darauf hin, dass das Atmungsmuster nicht so wie bei typischen Irritantien des oberen Atemtraktes im RD_{50} -Test verändert war. Nach Ansicht der Autoren weisen die Ergebnisse auf eine sehr geringe Reizwirkung von Azodicarbonamid hin (Shopp et al. 1987). Insofern ist diese Studie nur als Hinweis auf eine irritative Wirkung von Azodicarbonamid zu werten.

5.1.2 Orale Aufnahme

Bei zwei Studien mit 10 bzw. 15 männlichen Wistar-Ratten trat nach Behandlung mit einer Dosis von 2500 mg/kg KG keine Mortalität auf. Die Tiere zeigten klinische Symptome eines reduzierten Allgemeinzustandes (OECD 2007). Weitere Studien ergaben LD_{50} -Werte von über 4000 mg/kg KG bei männlichen und weiblichen Al-

derly-Park-Ratten sowie von über 5000 mg/kg KG bei männlichen Wistar-Ratten (OECD 2007).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale Gabe einer Dosis von 500 mg/kg KG wurde von fünf männlichen Wistar-Ratten ohne Anzeichen von Toxizität oder Mortalität vertragen (OECD 2007). Ein weibliches Kaninchen zeigte in einer Screeningstudie keine systemische Toxizität bei einer Dosis von 2000 mg/kg KG (OECD 2007).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Alle im Folgenden beschriebenen Studien sind detailliert in Tabelle 2 aufgeführt.

Die NOAEC von Azodicarbonamid in 13-Wochen-Inhalationsstudien beträgt für männliche Mäuse 50 mg/m³, für männliche Ratten und weibliche Mäuse 100 mg/m³, für weibliche Ratten 200 mg/m³. Bei den Mäusen ist das terminale Körpergewicht erniedrigt, bei den männlichen Ratten der 200-mg/m³-Gruppe sind die Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ im Serum erhöht. Höhere Konzentrationen wurden nicht getestet. Als Ursache für die bei Ratten der 50-mg/m³-Gruppe beobachteten Effekte an der Lunge (Lungengewichtserhöhung, vergrößerte bronchiale und mediastinale Lymphknoten, perivaskuläre Ansammlungen von Lymphozyten, Auftreten inflammatorischer Zellen) halten die Autoren ein unbekanntes Virus oder virales Antigen für wahrscheinlicher als die antigene Wirkung von Azodicarbonamid, da diese Effekte in den beiden höheren Expositionsgruppen nicht auftraten (Medinsky et al. 1990).

5.2.2 Orale Aufnahme

Alle im Folgenden beschriebenen Studien sind detailliert in Tabelle 3 aufgeführt.

Nach oraler Gabe treten bei männlichen Ratten in einer 90-Tage-Studie bei 500 mg/kg KG und Tag noch keine Effekte auf, bei weiblichen trächtigen Ratten beträgt der NOAEL in einer Ein-Generationen-Studie 300 mg/kg KG und Tag. Zielorgan bei hohen oralen Dosen ist die Niere (BG Chemie 1993; Hatano Research Institute 2000).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

Tab.2 Wirkung von Azodicarbonamid nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 5 ♂, ♀ zusätzlich je 5 ♂, ♀ Methämoglobin, Acetylcholinesterase im Blut	12 Expositionen. 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 2, 10, 50, 100, 200 mg/m ³ (Staub-Aerosol, Partikelgröße 1,89–2,45 µm, MMAD: 2,13 µm)	100 mg/m³; ♂; NOAEC; 200 mg/m³; ♂; Lebergew. ↓, terminales KG ↓; Histopathologie ohne Befund; ♀; NOAEC; kein Effekt auf Methämoglobinbildung oder Acetylcholinesterase-Spiegel im Blut	Medinsky et al. 1990
Ratte, F344, je 10 ♂, ♀	13 Wochen. 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 50, 100, 200 mg/m ³ (Staub-Aerosol, Partikelgröße 1,33–2,43 µm, MMAD: 2,38 µm)	50 mg/m³; ♂, ♀; Lungeneffekte (Lungengew. ↑, bronchiale und mediastinale Lymphknoten vergrößert, perivaskuläre Ansammlung von Lymphozyten, Hyperplasie des alveolären Epithels, nicht eitrige Entzündung der Alveolen) mglw. Folge einer Virusinfektion; 100 mg/m³; ♂; NOAEC; 200 mg/m³; ♂; T₃ u. T₄ ↑ (50 % bzw. 40 % ↑ im Vergl. zur Kontrolle); ♀; NOAEC; Histopathologie: Kontroll- u. Hochdosisgruppe, Ausnahme: Lunge, hier alle Gruppen	Medinsky et al. 1990
Maus, B6C3F1, je 5 ♂, ♀ zusätzlich je 5 ♂, ♀ Methämoglobin, Acetylcholinesterase im Blut	12 Expositionen. 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 2, 10, 50, 100, 200 mg/m ³ (Aerosol, Partikelgröße 1,89–2,45 µm; MMAD 2,13 µm)	100 mg/m³; ♂, ♀; NOAEC; 200 mg/m³; ♂; ♀; Lebergew. ↓, terminales KG ↓; Histopathologie ohne Befund; kein Effekt auf Methämoglobinbildung oder Acetylcholinesterase-Spiegel im Blut	Medinsky et al. 1990
Maus, B6C3F1, je 10 ♂, ♀	13 Wochen. 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 50, 100, 200 mg/m ³ (Aerosol, Partikelgröße 2,33–2,45 µm; MMAD 2,38 µm)	50 mg/m³; ♂; NOAEC; 100 mg/m³; ♂; terminales KG (93 % der Kontrolle) ↓; ♀; NOAEL; 200 mg/m³; ♂; ♀; Lebergew. ↓, terminales KG ↓ (♀: 94 %, ♂: 91 % der Kontrolle); Histopathologie: Kontroll- und Hochdosisgruppe	Medinsky et al. 1990

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Meerschweinchen , Hartley, 10, k. w. A.	4 Wochen , 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 0, 51, 200 mg/m ³ Atemwegssensibilisierung	bis 200 mg/m³ : keine histopathologischen Veränderungen in Nasenhöhle, Larynx, Trachea, Lungen, tracheobronchialen und poplitealen Lymphknoten, Haut KG unverändert keine Atemwegshyperreaktivität	Gerlach et al. 1989

MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser; T₃: Triiodthyronin; T₄: Thyroxin

Tab. 3 Wirkung von Azodicarbonamid nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , F344, je 5 ♂, ♀	14 Tage , Dosisfindung 5 Tage/Woche, 0, 625, 1250, 2500, 5000, 10 000 mg/kg KG u. Tag	625 mg/kg KG : ♂, ♀: NOAEL ; ≥ 1250 mg/kg KG : ♂, ♀: Mortalität ↑; ♂: Nephritis, Nephrose; ≥ 2500 mg/kg KG : ♀: Nephritis, Nephrose	BG Chemie 1993
Ratte , Sprague Dawley 7–12 ♂	1 Woche (1 %, 10 %), 10 Tage (5 %), 4 Wochen (10 %), 0, 1, 5, 10 % im Futter (ca. 0, 750, 3750, 7000 mg/kg KG u. Tag) nur Schilddrüsenfunktion Kontrollgruppe mit niedrigem Iod-Gehalt im Futter	≥ 3750 mg/kg KG (10 Tage bzw. 4 Wochen): Iod-Aufnahme (24 h) schwach ↓, an Serumprotein gebundenes Iod schwach ↓ (fraglicher Effekt wg. großer Variabilität in versch. Kontrollgruppen); keine Schilddrüsenvergrößerung (Ausnahme: 7000 mg/kg KG nach einer Woche; in einem zweiten einwöchigen Versuch nicht reproduzierbar, auch nicht nach 4-wöchiger Behandlung)	Gafford et al. 1971

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 10 ♂, ♀	90 Tage, täglich ♂: 0, 100, 500, 2500 mg/kg KG u. Tag ♀: 0, 200, 1000, 5000 mg/kg KG u. Tag	500 mg/kg KG: ♂: NOAEL; 1000 mg/kg KG: ♀: NOAEL; 2500 mg/kg KG: ♂: Mortalität (10/10), verendete Tiere mit Nierenschädigung (Pyelonephritis, „Konkremente“, abgelagerte Kristalle in Nierentubuli); 5000 mg/kg KG: ♀: Mortalität (2/10)	BG Chemie 1993
Ratte, Sprague Dawley, k. w. A.	1-Generationen-Studie OECD 415 ♂: 98 Tage, ♀: 2 Wochen vor Verpaarung, während Verpaarung und Trächtigkeit bis zum 20. Laktationstag, 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. Tag	300 mg/kg KG: ♀: NOAEL; 1000 mg/kg KG: ♂: NOAEL; ♀: Niereneffekte (Pyelonephritis-ähnliche Nierenschädigung)	Hatano Research Institute 2000
Maus, B6C3F1, je 5 ♂, ♀	14 Tage, Dosisfindung 5 Tage/Woche 0, 625, 1250, 2500, 5000, 10 000 mg/kg KG u. Tag	≥ 625 mg/kg KG: ♂: Nierenschädigung (Kristalle in renalen Tubuli u. Harnblase, tubuläre Nephrose, Veränderungen der renalen Papilla und Nierenbecken); ≥ 1250 mg/kg KG: ♂, ♀: Mortalität †; ♀: Nierenschädigung (s.o.)	BG Chemie 1993
Maus, B6C3F1, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, 5 Tage/Woche ♂: 0, 78, 156, 312, 625, 1250 mg/kg KG u. Tag ♀: 0, 156, 312, 625, 1250, 2500 mg/ kg KG u. Tag	1250 mg/kg KG: ♂: NOAEL; 2500 mg/kg KG: ♀: NOAEL	BG Chemie 1993

Tab. 4 Wirkung von Azodicarbonamid nach wiederholter intraperitonealer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 8 ♂	1 Woche, 0, 2, 20, 200 mg/kg KG u. Tag, nur Schilddrüsen- funktion Futter mit niedri- gem Iod-Gehalt	200 mg/kg KG: Mortalität (5/8), Anorexie, Gewichtsver- lust, Hämaturie; Schilddrüse: keine Veränderun- gen in Gewicht, Iodaufnahme, Plasmaprotein-gebundenes Iod, TSH-Spiegel im Plasma unverändert	Gafford et al. 1971

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die einwöchige intraperitoneale Behandlung von Sprague-Dawley-Ratten mit bis zu 200 mg/kg KG und Tag hatte keine Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion (Gafford et al. 1971). Die vorliegende Studie ist ausführlich in Tabelle 4 dargestellt.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Azodicarbonamid wirkt nicht reizend an der Kaninchenhaut (BG Chemie 1993).

Nach 24-stündiger semiokklusiver Applikation von 50 oder 500 mg Azodicarbonamid im Inneren des Ohrloffels von je zwei Neuseeländer-Kaninchen wurden während der siebentägigen Beobachtungsdauer keine Hauteffekte beobachtet (OECD 2007).

Auch 50 mg eines Gemisches aus 90 % Azodicarbonamid und 10 % Zinksalz der Benzolsulfinsäure führten nach 24-stündiger semiokklusiver Applikation zu keiner Reizwirkung am Kaninchenohr (BG Chemie 1993; OECD 2007).

Azodicarbonamid als 50 %ige wässrige Zubereitung oder 50 %ige Suspension in Aceton wurde sechsmal okklusiv auf die geschorene Rückenhaut von drei Kaninchen je Gruppe aufgetragen. Nach der zweiten Behandlung traten leichte Erytheme und Abschuppungen auf, die jedoch nach der vierten Applikation nicht mehr zu beobachten waren (BG Chemie 1993).

5.3.2 Auge

Azodicarbonamid führt am Kaninchenauge aufgrund einer mechanischen Reizung zu reversiblen Schwellungen und Rötungen der Bindehäute (BG Chemie 1993).

Die Instillation von 50 mg eines Gemisches aus 90 % Azodicarbonamid und 10 % Zinksalz der Benzolsulfinsäure in den Bindehautsack des Auges von je zwei Neuseeländer-Kaninchen führte zu Rötungen und Schwellungen der Konjunktiven, die drei Tage anhielten und sich innerhalb der siebentägigen Nachbeobachtungszeit zu-

rückbildeten. An der Kornea kam es zu keinen Reaktionen (BG Chemie 1993; OECD 2007).

Je 50 µl einer 25 %igen wässrigen Azodicarbonamid-Suspension wurden in je ein Auge von drei Kaninchen eingebracht. Nach einer Stunde zeigten zwei Tiere eine leichte Reizung der Bindehäute, die nach 24 Stunden reversibel war. Der Fluorescein-Test war bei allen Tieren negativ (BG Chemie 1993).

5.3.3 Atemwege

In einer bereits in Abschnitt 5.1.1 beschriebenen Kopf-Nase-Inhalationsstudie wurden Meerschweinchen in einem Plethysmographen eine Stunde lang gegen Konzentrationen von bis zu 97 mg Azodicarbonamid/m³ exponiert. Die Tiere zeigten leichte Veränderungen einiger Lungenfunktionsparameter ohne histopathologische Auffälligkeiten im Atemtrakt, was nach Aussage der Autoren auf eine sehr geringe Reizwirkung von Azodicarbonamid hinweist (Shopp et al. 1987).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay (LLNA) an Gruppen zu je fünf weiblichen CBA/J-Mäusen nach OECD-Prüfrichtlinie 429 lieferte Azodicarbonamid ein negatives Ergebnis. Die Substanz wurde in 10 %-, 25 %- und 50 %iger Zubereitung in Propylenglykol eingesetzt. Mit Stimulationsindices von 1,2; 1,2 und 1,1 wurde in keinem Fall eine Verdreifachung des Stimulationsindex im Vergleich zu den Kontrollen erzielt (WIL Research Europe 2014).

Auch ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an zehn weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen führte zu einem negativen Ergebnis. In diesem Test erfolgte die intradermale Induktion mit 10 % Azodicarbonamid in einer wässrigen, 1 % Carboxymethylcellulose enthaltenden Zubereitung. Die topische Induktionsbehandlung (nach 24-stündiger offener Applikation von 10 % Natriumdodecylsulfat in Vaseline) und die Auslösebehandlung wurden mit 50 %igen Azodicarbonamid-Zubereitungen im gleichen Vehikel durchgeführt. Sowohl bei der topischen Induktionsbehandlung als auch bei der Auslösebehandlung zeigte sich bei keinem der Tiere eine erythematöse oder eine ödematöse Reaktion. Die Empfindlichkeit des Stammes war etwa drei Monate zuvor mit alpha-Hexylzimtaldehyd überprüft worden (WIL Research Europe 2014).

Ein Bühler-Test mit einer 50 %igen wässrigen Suspension von Azodicarbonamid führte bei lediglich zehn Meerschweinchen ebenfalls zu keiner positiven Reaktion (ECHA 2016).

Lediglich vier Alderley-Park-Meerschweinchen erhielten in einer älteren, nicht nach Richtlinien durchgeführten Untersuchung zur hautsensibilisierenden Wirkung täglich drei Tage lang 0,1 ml 1 % Azodicarbonamid in Dimethylformamid auf die Außenseite der Ohren aufgetragen. Am siebten Tag nach Testbeginn wurden 0,2 ml von Zubereitungen des Azodicarbonamids in verschiedenen Konzentrationen (kei-

ne weiteren Angaben) auf die geschorenen Flanken der Tiere appliziert, ohne dass 24 Stunden später eine Hautreaktion auftrat (Stevens 1967).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Gruppen von männlichen Hartley-Meerschweinchen inhalierten vier Wochen lang ein Azodicarbonamid-Aerosol (0, 51 oder 200 mg/m³; sechs Stunden täglich; fünf Tage pro Woche). Je zehn Tiere wurden eine Woche vor und zwei Tage nach der vierwöchigen Induktionsbehandlung einer Provokationsbehandlung mit einem gleich konzentrierten Azodicarbonamid-Aerosol unterzogen und die spezifische Atemwegsleitfähigkeit (sGAW) wurde ermittelt. Je zehn weitere Tiere wurden vor und nach der vierwöchigen Azodicarbonamid-Exposition mit einem Histamin-Aerosol hinsichtlich einer unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität getestet. Intradermale Hauttests mit 0,05 %; 0,1 %; 0,5 % und 1 % Azodicarbonamid (in physiologischer Kochsalzlösung) wurden eine Woche später an je fünf Tieren der Gruppen durchgeführt. Die Injektionsstellen wurden nach 15 Minuten sowie nach 6, 24, 48 und 72 Stunden untersucht. Die vierwöchige Exposition resultierte weder in einer Atemwegssensibilisierung noch in einer unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität. In beiden Dosisgruppen und in der Kontrollgruppe reagierten je sechs von zehn bzw. fünf von zehn Tieren mit einer ausgeprägteren Änderung des sGAW als vor der Induktionsbehandlung (k. w. A.). Im Hauttest wurden keine Sofortreaktionen, in allen Gruppen aber erythematöse Reaktionen beobachtet. In den Gruppen der zuvor mit Azodicarbonamid provozierten Tiere gab es keine signifikanten Unterschiede für die Ausprägung dieser Reaktionen auf die 1 %ige Azodicarbonamid-Zubereitung. Der Durchmesser der Reaktionen bei den mit Histamin provozierten Tieren war bei den Kontrolltieren am geringsten und bei den mit 200 mg Azodicarbonamid/m³ vorbehandelten Tieren am größten (durchschnittlich 4,2 mm im Vergleich zu 2,4 mm in der Kontrollgruppe und 3,6 mm in der Niedrigdosis-Gruppe). Die Autoren führten die beobachteten erythematösen Reaktionen auf einen Fremdkörpereffekt des Azodicarbonamids zurück. Die inhalative Behandlung mit Azodicarbonamid hatte keinen Einfluss auf das Körpergewicht und verursachte keine histopathologischen Veränderungen (Gerlach et al. 1989).

Struktur-Wirkungsbetrachtungen

Azodicarbonamid ist eine reaktive Substanz, für die eine sensibilisierende Wirkung zunächst plausibel erscheint. In mehreren Übersichten zu Struktur-Wirkungs-Abschätzungen (SAR) für niedermolekulare Atemwegsallergene wird Azodicarbonamid auch als potentielles Atemwegsallergen aufgeführt. Die Autoren erwähnen in einer der Publikationen, dass die Substanz den ursprünglichen SAR-Regeln zufolge als nicht (hinreichend) elektrophil eingeschätzt wird. Sie diskutieren daher für Azodicarbonamid (sowie u. a. auch für Ethanolamin und Dimethylethanolamin) eine „Fehlklassifikation“ und halten anhand einer näheren Betrachtung der Reaktionsmöglichkeiten des Azodicarbonamids eine atemwegssensibilisierende Wirkung für erklärbar. Als Mechanismus für die Proteinreaktivität schlagen sie eine Michael-Addition an die durch die Carbonyl-Gruppen aktivierte N=N-Doppelbindung vor (Enoch et al. 2010, 2011, 2012). Als Beleg für den Nachweis einer Kopplung des

Azodicarbonamids an Proteine führen sie die bereits erwähnte ältere Untersuchung zur Wirkung des Azodicarbonamids bei der Reaktion mit SH-Gruppen in Proteinen von Backteig (Tsen 1963; siehe Abschnitt 2) sowie eine Untersuchung zur antiviralen Wirkung von substituierten Azodicarbonamiden (Hill und Vederas 1999; siehe Abschnitt 2) an.

Azodicarbonamid wurde auch in weiteren SAR-Betrachtungen von asthmagenen Substanzen einbezogen (Graham et al. 1997; Jarvis et al. 2005), jedoch wiederum zusammen mit nicht-atemwegssensibilisierenden Stoffen wie substituierten Ethanolaminen oder Diethylphthalat.

Zusammenfassung

Maximierungstest, Bühler-Test und LLNA liefern für Azodicarbonamid zwar sämtlich eindeutig negative Ergebnisse, sind aber mit Vehikeln durchgeführt worden, in denen Azodicarbonamid nur sehr wenig löslich ist; im Maximierungstest wurde zur Induktion folglich eine intradermale Applikation einer 10 %igen wässrigen Suspension vorgenommen. Niedermolekulare Atemwegsallergene liefern in experimentellen Untersuchungen zur (haut-)sensibilisierenden Wirkung im LLNA positive Ergebnisse, soweit Befunde verfügbar sind (Kimber et al. 2007). In dieser Hinsicht würde Azodicarbonamid als Atemwegsallergen eine Ausnahme darstellen. Wegen der geringen Löslichkeit der Substanz erlauben die zum Azodicarbonamid vorliegenden Befunde dennoch keinen eindeutigen Ausschluss eines sensibilisierenden Potenzials. Die experimentellen Untersuchungen zur atemwegssensibilisierenden Wirkung des Azodicarbonamids am Meerschweinchen können aufgrund des ungeeigneten Studiendesigns nicht für die Bewertung herangezogen werden.

Die SAR-Betrachtungen liefern insgesamt keinen eindeutigen Beitrag zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Proteinbindung und damit zum atemwegssensibilisierenden Potenzial von Azodicarbonamid.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Ein-Generationenstudie wurden Sprague-Dawley-Ratten mit Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg Azodicarbonamid/kg KG und Tag behandelt. Die Behandlung erfolgte mit der Schlundsonde, als Vehikel diente Maiskeimöl, die Gruppen bestanden aus 25 Tieren pro Geschlecht. Die männlichen Tiere wurden 98 Tage lang, die weiblichen Tiere zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und Trächtigkeit bis zum 20. Laktationstag behandelt. Bis zur höchsten Dosis wurden keine Effekte auf die Reproduktionsfähigkeit, die Entwicklung und Viabilität der Nachkommen beobachtet. Bei den weiblichen Elterntieren der Hochdosisgruppe kam es zu Niereneffekten: Vier der überlebenden Tiere wiesen zelluläre Infiltrationen von Lymphozyten im Interstitium auf. Der systemische NOAEL für männliche Elterntiere beträgt daher 1000 mg/kg KG und Tag, der für die weiblichen Tiere 300 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für die Fertilität liegt für beide Geschlechter bei 1000 mg/kg KG, der höchsten eingesetzten Dosis (siehe Abschnitt 5.2.2; Hatano Research Institute 2000; OECD 2007).

In einer Drei-Generationenstudie mit Ratten, die mit Brot aus Mehl, das mit 100 mg Azodicarbonamid/kg behandelt worden war, gefüttert wurden, kam es bei keiner der Generationen zu Effekten auf Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit und Laktation (Oser et al. 1965). Da Azodicarbonamid während des Backprozesses vollständig zu Bisharnstoff umgewandelt wird, ist diese Studie für die Bewertung der reproduktionstoxischen Wirkung von Azodicarbonamid nicht geeignet.

In den bereits in Abschnitt 5.2.1 beschriebenen 90-Tage-Inhalationsstudien mit F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen wurden bis zur höchsten Konzentration von 200 mg/m³ keine Effekte auf die Reproduktionsorgane und die Spermienmorphologie beobachtet. Der Östruszyklus der weiblichen Mäuse war unverändert, bei zwei von zehn Ratten der 200-mg/m³-Gruppe war die Länge mehr als sieben Tage oder konnte nicht eindeutig bestimmt werden (Medinsky et al. 1990).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA100 und TA1535 wurden in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems positive Resultate erhalten. Getestet wurden Konzentrationen bis zu maximal 10 000 µg/Platte (k. A. zur Zytotoxizität). Keine Mutationen wurden hingegen in den Stämmen TA97, TA98, TA102, TA1537 und TA1538 und in *E. coli* WP2/pKM101 induziert (BG Chemie 1993; Hachiya 1987; HSE 1996; OECD 2007).

Ein UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten verlief auch mit zytotoxischen Konzentrationen negativ. Getestet wurden Konzentrationen zwischen 0,2 und 6000 „µg/well“ (k. w. A.). Zytotoxizität trat bei Konzentrationen über 200 µg/well auf. Die Positiv- und Negativkontrollen lieferten die erwarteten Ergebnisse (HSE 1996; OECD 2007).

In CHO-Zellen kam es zu keiner Induktion von SCE. Die eingesetzten Konzentrationen betragen ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems 0, 20, 60, 200, 600 oder 900 µg/ml, mit metabolischem Aktivierungssystem 0, 60, 200, 600, 900 oder 1200 µg/ml. Als Vehikel diente DMSO. Zytotoxizität wurde ohne metabolische Aktivierung bereits ab 200 µg/ml beobachtet, offenbar kam es hier bereits zu einem verzögerten Zellzyklus, da die Zellen 34 anstatt 25 Stunden inkubiert und die beiden höchsten Konzentrationen nicht ausgewertet wurden. Mit metabolischer Aktivierung wurden 600 und 1200 µg/ml nicht ausgewertet (NTP 1984 a).

Ein Chromosomenaberrations-Test mit CHO-Zellen wurde von den Autoren als positiv bewertet. Ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems wurden die Zellen 21 bzw. 45 Stunden inkubiert, die getesteten Konzentrationen betragen 0, 30, 150 und 300 µg/ml (21 Stunden) bzw. 0, 26, 130, 260 µg/ml (45 Stunden). Unter Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems betrug die Inkubations-

dauer mit den Konzentrationen 3, 200 oder 300 µg/ml (21 Stunden) bzw. 3,2; 16; 24 µg/ml (45 Stunden) vier Stunden mit 17- bzw. 41-stündiger Erholungsphase. Als Vehikel diente DMSO, als Positivkontrolle Mitomycin C, Cyclophosphamid sowie Carbendazim (Polyploidienachweis). Die Bestimmung des Mitoseindex erfolgte in einem Vorversuch. Als Löslichkeitsgrenze geben die Autoren 300 µg/ml an. Die Positivkontrollen ergaben die erwarteten erhöhten Inzidenzen. Ohne Aktivierungssystem führten die 21- und die 45-stündige Inkubation bei der jeweils höchsten getesteten Konzentration von 300 µg/ml (ohne Gaps) bzw. 260 µg/ml (mit Gaps) zu einem statistisch signifikant erhöhten Anstieg an Zellen mit Aberrationen. Der Mitoseindex lag nach 45-stündiger Inkubation mit 300 µg/ml bei 37,5 % im Vergleich zur Kontrolle; es ist daher nicht auszuschließen, dass die eingesetzte Konzentration von 260 µg/ml bereits zytotoxisch ist. Nach 21 Stunden wurde kein Anstieg an polyploiden Zellen beobachtet, nach 45 Stunden hingegen war die Anzahl statistisch signifikant erhöht. Diese Erhöhungen liegen nach Aussage der Autoren nach 45-stündiger Inkubation innerhalb der historischen Kontrollen des durchführenden Labors (k. w. A), daher werden die Ergebnisse von den Autoren als negativ gewertet. In Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems kam es nach 21-stündiger Inkubation nur bei der niedrigsten Konzentration (3 µg/ml) zu einem Anstieg der Zellen mit Chromosomenaberrationen. Die in mehreren Experimenten dieses Versuchsansatzes beobachtete zytotoxische Wirkung war ungewöhnlich: In den unteren Konzentrationsgruppen trat eindeutige Zytotoxizität auf, während bei höheren Konzentrationen die zytotoxische Wirkung schwächer war (k. w. A.). Der Anstieg der klastogenen Effekte war ebenfalls in den niedrigeren Konzentrationen am stärksten. Ein Anstieg an polyploiden Zellen wurde nicht beobachtet. Auch nach 45-stündiger Inkubation wurden in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems positive Ergebnisse erhalten: Ab der mittleren Konzentration von 16 µg/ml war ein Anstieg an Zellen mit Chromosomenaberrationen (ohne Gaps) sowie eine Induktion polyploider Zellen zu beobachten. Unter Berücksichtigung der Gaps wirkte nur die höchste Konzentration klastogen. Insgesamt wurde Azodicarbonamid als klastogen bewertet und als Substanz, die zur Induktion von Polyploidie führt (ECHA 2016; Otsuka Chemical Company Limited 1989). Es ist anzunehmen, dass die positiven Effekte auf die zytotoxische Wirkung zurückzuführen sind. Dies lässt sich allerdings aufgrund der unklaren Darstellung und Beschreibung der Ergebnisse nicht eindeutig klären, zumal der Mitoseindex in Vorversuchen und nicht parallel zum Hauptversuch bestimmt worden ist. Ferner ist keine Dosis-Wirkungsbeziehung erkennbar und die eingesetzten Konzentrationen liegen teilweise nahe der Löslichkeitsgrenze. Dieser Versuch wird daher als fraglich valide bewertet.

Ein weiterer Test auf Induktion von Chromosomenaberrationen mit CHO-Zellen, der im Auftrag des NTP durchgeführt worden war, verlief in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ebenfalls positiv. Der Test wurde zweimal durchgeführt. Ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems und einer Inkubationsdauer von 26,5 Stunden war das Ergebnis des ersten Tests mit den Konzentrationen 0, 402, 498, 600 und 720 µg/ml negativ, der zweite Test mit 0, 402, 498, 702 oder 798 µg/ml und 26,8-stündiger Inkubationsdauer ergab ein fragliches Ergebnis. Es kam nach Behandlung mit 498 µg/ml zu einem 3,5-fachen Anstieg des prozentualen Anteils an Zellen mit Aberrationen. Die nächsthöhere Konzentration

wies wieder Werte im Bereich der mitlaufenden Kontrolle auf, die höchste Konzentration wurde nicht ausgewertet. Dies könnte möglicherweise auf eine zytotoxische Wirkung zurückzuführen sein. Unter Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems wurden im ersten Experiment 0, 900, 1020, 1104 und 1290 µg/ml mit einer 18,7-stündigen Inkubationsdauer getestet (die höchste Konzentration wurde nicht ausgewertet). Bei Behandlung der Zellen mit 900 µg/ml war der Prozentsatz an Zellen mit Aberrationen im Vergleich zur Kontrolle um das 3,25-Fache erhöht. Die beiden nächsthöheren Konzentrationen wiesen ebenfalls Erhöhungen auf, jedoch nicht so stark wie bei der niedrigsten Konzentration. Im zweiten Experiment mit 0, 900, 1002 und 1104 µg/ml kam es bei der höchsten Konzentration zu einem zwölffachen Anstieg des prozentualen Anteils an Zellen mit Aberrationen. Dieser Test wurde als schwach positiv bewertet (NTP 1984 b). Die in diesem Test verwendeten Konzentrationen liegen mit dem gleichen Vehikel DMSO weit oberhalb der im ersten Versuch beschriebenen Löslichkeitsgrenze von 300 µg/ml (Otsuka Chemical Company Limited 1989).

Mutationstests in Säugerzellen (TK⁺/⁻-Test in Mauslymphomzellen, HPRT-Test in CHO-Zellen) lieferten negative Ergebnisse. Die getesteten Konzentrationen im TK⁺/⁻-Test mit Mauslymphomzellen betrugen 73 bis 150 µg Azodicarbonamid/ml ohne bzw. 106 bis 261 µg/ml mit Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems. Im HPRT-Test wurden CHO-Zellen mit Konzentrationen zwischen 5 und 500 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems behandelt. Bei diesem Test betrug der Anteil überlebender Zellen nach Behandlung mit der höchsten Konzentration weniger als 10 %. Die mitgeführten Positiv- und Negativkontrollen bestätigten die Validität des Tests (BG Chemie 1993; HSE 1996; OECD 2007).

5.6.2 In vivo

Der SLRL-Test mit adulten männlichen *Drosophila melanogaster* nach Injektion von 8000 bzw. 10 000 ppm war negativ (HSE 1996; OECD 2007; Yoon et al. 1985).

Ein Mikronukleustest, der nicht im Original vorliegt, mit Untersuchung des Knochenmarks männlicher und weiblicher CD-1-Mäuse und oraler Verabreichung einer Dosis von 5000 mg Azodicarbonamid/kg KG verlief negativ. In einem Versuch mit jeweils zwei Tieren pro Gruppe und Geschlecht zeigten die Tiere ab 1250 mg/kg KG bis zu vier Stunden nach der Gabe gekrümmte Haltung und gesträubtes Fell. Als Vehikel für die Suspension diente 1 % Methylcellulose, die Testgruppe bestand aus 19 männlichen und 17 weiblichen Tieren, die Kontrollgruppe aus 15 männlichen und 15 weiblichen Tieren, die mit Mitomycin C behandelte Positivkontrolle aus fünf Tieren pro Geschlecht. Die Tötung erfolgte 24, 48 oder 72 Stunden nach der Behandlung, die der Positivkontrolle nach 24 Stunden. Im Hauptversuch wurde nicht über das Auftreten klinischer Symptome berichtet. Das Verhältnis von PCE zu NCE war unverändert. Die Positivkontrolle zeigte die erwarteten Ergebnisse (Otsuka Chemical Company Limited 1988).

Gruppen von je 5 männlichen und weiblichen CD-1-Mäusen wurden 0 oder 150 mg Azodicarbonamid/kg KG intraperitoneal verabreicht. Als Vehikel diente Maisöl; die Tötung der Tiere erfolgte 30, 48 oder 72 Stunden nach der Behandlung. Negativ- und Positivkontrollen wurden mitgeführt. Bei der verabreichten Dosis

handelt es sich um die maximal tolerierbare Dosis, da die Tiere klinische Anzeichen von Toxizität wie reduzierte Aktivität zeigten und die Mortalität in der Gruppe anstieg, die 72 Stunden nach der Behandlung getötet werden sollten. In dieser Gruppe verendeten ein männliches und drei weibliche Tiere. Um die Auswertung dieser Gruppe dennoch zu ermöglichen, wurden weitere Tiere behandelt (k. A. zur Anzahl), wovon ein männliches und zwei weibliche Tiere verendeten. Es kam zu einer Abnahme des PCE/NCE-Verhältnisses bei den Tieren, die 30 und 48 Stunden nach der Behandlung untersucht wurden, was als Zeichen der Zytotoxizität gewertet wurde. Die Anzahl an mikrokernhaltigen polychromatischen Erythrozyten im Knochenmark war nicht erhöht (ECHA 2016; OECD 2007). Die Studie wird aufgrund fehlender Angaben mit Einschränkungen zur Bewertung der genotoxischen Wirkung herangezogen. Ein weiterer Mikronukleustest wurde bei je sechs Mäusen pro Gruppe (k. A. zum Geschlecht) mit 0, 20, 40 oder 80 mg/kg KG durchgeführt. Die Behandlung erfolgte intraperitoneal, als Vehikel diente Olivenöl. Die Tötung erfolgte 24 Stunden nach der Injektion. Ein statistisch signifikant erhöhter Anstieg an mikronukleushaltigen Erythrozyten wurde nur in der mittleren Dosisgruppe beobachtet. Somit besteht keine Dosis-Wirkungsbeziehung und der Test wird als negativ bewertet. Die Anzahl an polychromatischen Erythrozyten blieb unverändert. Positiv- und Negativkontrollen lieferten die erwarteten Ergebnisse. Es wurde berichtet, dass Dosierungen über 80 mg/kg KG zu erhöhter Mortalität führten, weitere Angaben fehlen jedoch. Diese Beobachtung deckt sich mit denen in der oben beschriebenen Studie mit 150 mg/kg KG (Hachiya 1987; HSE 1996; OECD 2007).

Zusammenfassung

Azodicarbonamid induziert Basenpaar-Mutationen in Bakterien, wirkt in Säugerzellen aber nicht mutagen. In Säugerzellen verlaufen Indikatortests für Klastogenität negativ, jedoch kommt es zur Induktion von Chromosomenaberrationen und Polyploidie, wobei einer der Versuche als fraglich valide bewertet wird. In vivo werden nach oraler oder intraperitonealer Gabe keine Mikronuklei beobachtet, so dass nicht von einer klastogenen oder aneugenen Wirkung auf das Knochenmark von Mäusen auszugehen ist. In *Drosophila* werden keine Mutationen induziert.

5.7 Kanzerogenität

Studien, die nach geltenden Prüfrichtlinien durchgeführt worden sind, liegen nicht vor.

Ratten und Hunde wurden zwei Jahre mit Brot gefüttert, das aus mit Azodicarbonamid behandeltem Mehl hergestellt worden war. Die Tiere zeigten keine klinischen Symptome oder behandlungsbedingten Organveränderungen. Die Tumorziniden waren unverändert (Oser et al. 1965). Da Azodicarbonamid in geringen Dosen appliziert wurde und außerdem während des Backprozesses vollständig zu Bisharnstoff umgewandelt wird (WHO 1999), ist diese Studie für die Bewertung der kanzerogenen Wirkung von Azodicarbonamid nicht geeignet.

5.8 Sonstige Wirkungen

Azodicarbonamid wirkte in Konzentrationen von bis zu 200 $\mu\text{mol/l}$ in vitro nicht zytotoxisch gegen CD4-positive T-Lymphozyten des peripheren Blutes des Menschen. Die Zellproliferation und die Lymphozyten-Sekretion der Cytokine Interleukin-2 und -5 sowie γ -Interferon nach Stimulation mit dendritischen Zellen oder monoklonalen Antikörpern gegen CD3 und CD28 wurden in vitro durch 50 bis 200 $\mu\text{mol/l}$ Azodicarbonamid dosisabhängig gehemmt (Tassignon et al. 1999). Außerdem inhibierte Azodicarbonamid im gleichen Dosisbereich die Calcium-Mobilisierung und die Blastogenese der mit den monoklonalen Antikörpern stimulierten T-Lymphozyten. Diese Wirkung konnte durch Gegenwart eines Calcium-Ionophors unterbunden werden. Die einmalige intraperitoneale Applikation von 100 mg Azodicarbonamid/kg KG führte bei BALB/c-Mäusen auch in vivo zu einer Reduzierung der einen Tag später durch intraperitoneale Inokulation von 25 μg monoklonalem CD3-Antikörper des Hamsters induzierten Interleukin-2- und Interleukin-4-Sekretion. Bei C57BL/6-Mäusen führte die tägliche intraperitoneale Applikation von 50 mg Azodicarbonamid/kg KG zu einer verzögerten Abstoßung von Hautimplantaten (MHC-Klasse II oder MHC-Klasse I inkompatible Präparationen von C57BL/6.CH-2^{bm12}- bzw. C57BL/6.CH-2^{bm1}-Mäusen) (Tassignon et al. 1999, 2001).

Die zweistündige Exposition von SUP-T1-Lymphoblasten gegen 100 μmol Azodicarbonamid/l führte zu einer etwa 50 %igen Reduktion der Desoxyribonukleotidtriphosphate, möglicherweise über eine Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase. Die Proliferation der Zellen war nach 24 Stunden nicht wesentlich beeinflusst. Im Konzentrationsbereich von 50 bis 200 $\mu\text{mol/l}$ führte Azodicarbonamid außerdem zu einer Hemmung der Thymidin-Phosphorylierung ($\text{IC}_{50} = 70,5 \mu\text{mol/l}$) (Fagny et al. 2002).

6 Bewertung

Der kritische Effekt von Azodicarbonamid ist die Entstehung von Atemwegserkrankungen bei exponierten Beschäftigten.

MAK-Wert. Für die Ableitung eines MAK-Wertes sind die tierexperimentellen Studien nicht hilfreich, da der Mensch an den Atemwegen empfindlicher reagiert als die Nager in den vorliegenden Inhalationsversuchen.

Nach inhalativer 13-wöchiger Exposition sind bei Mäusen bis 50 mg/m^3 keine Effekte aufgetreten, ab 100 mg/m^3 war das terminale Körpergewicht erniedrigt. Effekte auf den Respirationstrakt wurden weder bei Ratten noch bei Mäusen bis zur höchsten Konzentration von 200 mg/m^3 beobachtet. Ein auf Basis der NOAEC von 50 mg/m^3 abgeleiteter MAK-Wert würde 5 mg/m^3 betragen (Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung mit zunehmender Expositionsdauer 1:2, erhöhtes Atemvolumen 1:2, Übertragung der Daten beim Tier auf den Menschen 1:2, Anwendung des Preferred Value Approaches).

Beim Menschen treten jedoch schon bei niedrigeren Konzentrationen Atemwegsreaktionen auf. Ein MAK-Wert muss daher auf den Daten beim Menschen basieren,

wobei die Befunde insbesondere aus der Kunststoff-verarbeitenden Industrie nur einen vorläufigen MAK-Wert zulassen:

Obwohl über häufige expositionsbedingte Symptome berichtet wird, zeigen die Untersuchungen in den Betrieben (siehe Abschnitt 4) keine eindeutige Korrelation für die Häufigkeit von Atemwegssymptomen mit den am Arbeitsplatz gemessenen Luftkonzentrationen. Aufgrund der unklaren Belastung durch Mischexposition ist es zudem nicht eindeutig, dass tatsächlich (nur) ein monokausaler Zusammenhang der Atemwegssymptome mit der Azodicarbonamid-Exposition bestand. Detaillierte Messungen der Azodicarbonamid-Exposition in der Publikation NIOSH (1985 b) stammen von Beschäftigten, die persönlichen Atemschutz verwendeten, und sind daher für die Ableitung eines MAK-Wertes nicht geeignet. Expositionsmessungen bei Beschäftigten, die ohne Verwendung von Atemschutz tätig waren, wurden lediglich in der Untersuchung von NIOSH (1985 a) und Whitehead et al. (1987) vorgenommen. Bei den 17 dort untersuchten, an Spritzgusspressen tätigen Beschäftigten wurden parallel zur Expositionsmessung pre- und postshift-Messungen der Lungenfunktionswerte für FEV₁ und FVC vorgenommen und die Resultate drei Expositionsgruppen (0–20, 21–40 und >40 µg/m³) zugeordnet. In den drei Gruppen zeigte sich keine oder allenfalls eine geringfügige Einschränkung der Lungenfunktion und es ist keine Dosis-Wirkungsbeziehung der durchschnittlichen in diesen Gruppen ermittelten Lungenfunktionswerte erkennbar. Auch aus den zur Verfügung gestellten, unpublizierten Einzelmessungen (Whitehead 2017) ist keine positive Dosis-Wirkungsbeziehung ersichtlich. Hinsichtlich der objektivierten Messung der Lungenfunktion wird die über die drei Gruppen gemittelte Exposition von 36 µg/m³ (0,036 mg/m³) daher als NOAEC angesehen. Da für die tätigkeitsbezogenen, wenn auch subjektiv von den Beschäftigten berichteten Symptome aber keine NOAEC abgeleitet werden kann, wird der MAK-Wert auf 0,02 mg/m³ E (20 µg/m³ E) festgesetzt. Dieser Wert ist jedoch vor dem Hintergrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Expositionsbestimmungen sowie der ungeklärten Höhe der Konzentration, ab der Atemwegssymptome auftreten, und aufgrund der kleinen Kollektivgröße als vorläufig anzusehen.

Spitzenbegrenzung. Da es sich bei den Atemwegsreaktionen offenbar um lokale Reaktionen handelt, erfolgt eine Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Der Überschreitungsfaktor beträgt 1, da keine Angaben vorliegen, ab welcher Konzentration diese Effekte beginnen.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine Studien zur Entwicklungstoxizität vor. In einer Ein-Generationenstudie an Ratten wurden bis 1000 mg Azodicarbonamid/kg KG keine fetotoxischen Effekte beobachtet. Azodicarbonamid wird daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Daten vor, die eine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene begründen würden.

Keimzellmutagene Wirkung. Es liegen keine Daten zur Wirkung an den Keimzellen vor. Azodicarbonamid induziert Basenpaar-Mutationen in Bakterien, wirkt in Säugerzellen aber nicht mutagen. In Säugerzellen verlaufen Indikatortests für

Klastogenität negativ, jedoch kommt es zur Induktion von Chromosomenaberrationen und Polyploidie, wobei einer der Versuche als fraglich valide bewertet wird. In vivo werden nach oraler oder intraperitonealer Gabe keine Mikronuklei beobachtet, so dass nicht von einer klastogenen oder aneugenen Wirkung auf das Knochenmark von Mäusen auszugehen ist. In *Drosophila* werden keine Mutationen induziert. Es liegen somit keine Daten vor, die eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene begründen würden.

Hautresorption. Zur dermalen Resorption der Verbindung liegen keine experimentellen Daten vor. Bei einmaliger dermalen Applikation fanden sich im Tierversuch bei einer Dosis von 2000 mg/kg KG keine Anzeichen für eine systemische Toxizität. Modellrechnungen ergeben unter Standardbedingungen eine maximale dermale Aufnahme von 0,03 mg. Aus tierexperimentellen Untersuchungen mit Mäusen lassen sich für systemische Effekte Grenzwerte von mindestens 5 mg/m³ ableiten. Hierbei beträgt die systemische Aufnahme (10 % inhalative Resorption, 10 m³) ca. 5 mg. Angesichts des sehr großen Abstandes zwischen der nach Modellrechnungen selbst im ungünstigsten Fall zu erwartenden dermalen Aufnahme und der zur Vermeidung systemischer Effekte maximal tolerierbaren Dosis ist ein relevanter Beitrag der Hautresorption zur systemischen Toxizität der Verbindung nicht zu erwarten. Azodicarbonamid wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegt nur ein plausibel dokumentierter klinischer Befund vor, der auf ein mögliches hautsensibilisierendes Potenzial des Azodicarbonamids hinweisen könnte. Angaben zur Identität und zur Reinheit des getesteten Produktes fehlen jedoch in diesem, ebenso wie in den wenigen weiteren Berichten. Ein Local Lymph Node Assay an der Maus sowie ein Maximierungstest und ein Bühler-Test am Meerschweinchen lieferten negative Ergebnisse. Diese negativen Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund der geringen Löslichkeit des Azodicarbonamids in den verwendeten Lösemitteln zu sehen. Positive Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen liegen nicht vor. Zur Wirkung von Azodicarbonamid an den Atemwegen liegen mehrere Fallberichte vor. Die meisten Untersuchungen weisen jedoch methodische Mängel auf, und die in den bronchialen Provokationstests erzielten Staubkonzentrationen sind nicht dokumentiert. Nur in allenfalls drei Fällen könnte aus den erhobenen Befunden im bronchialen Provokationstest auf eine immunologische Genese und damit auf ein atemwegssensibilisierendes Potenzial gefolgert werden, ohne dass jedoch eine Sensibilisierung nach bekannten Mechanismen nachgewiesen ist. Pricktests mit (unkonjugiertem) Azodicarbonamid sind in allen durchgeführten Fällen negativ, und der in einer Untersuchung vorgenommene Nachweis von spezifischem IgE gegen Azodicarbonamid-Humanserumalbumin-Konjugate ist negativ verlaufen. In den Untersuchungen am Arbeitsplatz wurden keine Substanz-spezifischen pulmologisch-allergologischen Untersuchungen durchgeführt, und auch für die überwiegend in britischen Melderegistern erfassten Fälle fehlen entsprechende Angaben zur Diagnostik sowie zur Exposition, so dass eine Plausibilitätsprüfung nicht möglich ist. Obwohl Azodicarbonamid auch in Deutschland seit langem als Treibmittel eingesetzt wird und hier ähnliche Expositionen vorgelegen haben, sind hier keine Fälle von Sensibilisierung berichtet worden. Auch in mehreren Meldesystemen aus anderen Regionen

wird Azodicarbonamid nicht, oder allenfalls in Einzelfällen, als Asthma-Ursache aufgeführt. Entscheidend für die Beurteilung einer möglichen sensibilisierenden Wirkung ist jedoch, dass in keiner Untersuchung Herkunft, Identität und Reinheit der am Arbeitsplatz verantwortlichen und der für die Diagnostik eingesetzten Substanz angegeben ist. Vor dem Hintergrund der zahlreichen potentiellen bei der Herstellung oder der Verwendung des Azodicarbonamids eingesetzten Zusatzstoffe ist die Ursächlichkeit nicht zweifelsfrei nachgewiesen. Auch die vorliegenden Befunde zum Metabolismus sowie Betrachtungen zur Reaktivität und zum Wirkungscharakter der Substanz sprechen nicht für eine in vivo stattfindende Proteinbindung und damit auch nicht für eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung. Insgesamt ist daher eine sensibilisierende Wirkung des Azodicarbonamids nicht ausreichend zu belegen, so dass die Substanz weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert wird.

7 Literatur

- Alt E, Diller W (1988) „Überempfindlichkeitshusten“ als arbeitsmedizinisches Problem. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 38, Suppl 2: 22–26
- Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, Bayeux-Dunglas MC, Kopferschmitt-Kubler MC, and the corresponding members of the ONAP (2003). Reported incidence of occupational asthma in France, 1996–99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 60: 136–141
- Bannenberg G, Kimland M, Ryrfeldt A, Lundberg JM, Moldéus P (1994) Sensory neuropeptide-mediated bronchoconstriction of the guinea pig lung by diamide; a comparison to hydrogen peroxide. *Eur J Pharmacol* 270: 175–182
- Bessac BE, Sivula M, von Hehn CA, Escalera J, Cohn L, Jordt SE (2008) TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons. *J Clin Invest* 118: 1899–1910
- BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie) (1993) TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 217, Diazendicarbonsäureamid, BG Chemie, Heidelberg
- Biswas SK, Rahman I (2009) Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Mol Aspects Med* 30: 60–76
- Bonsall J (1984) Allergic contact dermatitis to azodicarbonamide. *Contact Dermatitis* 10: 42
- Burge PS, Moore VC, Robertson AS (2012) Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occup Med* 52: 129–133
- Di Stefano F, Siriruttanapruk S, McCoach J, Di Gioacchino M, Burge PS (2004) Occupational asthma in a highly industrialized region of UK: report from a local surveillance scheme. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 36: 56–62
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Annex XV dossier: Diazene-1,2-dicarboxamide [C,C'-azodi(formamide)] (ADCA). Proposal for identification of a substance as a CMR Cat 1A or 1B, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern, <http://echa.europa.eu/documents/10162/d9e11c88-481a-47a9-8fff-915b48086ddb>
- ECHA (2016) Information on registered substances. Dataset on C,C'-azodi(formamide) (CAS Number 123-77-3), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 06.01.2016, <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals>

- Elder D, Abramson M, Fish D, Johnson A, McKenzie D, Sim M (2004) Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events (SABRE): notifications for the first 3.5 years and validation of occupational asthma cases. *Occup Med (Lond)* 54: 395–399
- Enoch SJ, Roberts DW, Cronin MTD (2010) Mechanistic category formation for the prediction of respiratory sensitization. *Chem Res Toxicol* 23: 1547–1555
- Enoch SJ, Ellison CM, Schultz TW, Cronin MTD (2011) A review of the electrophilic reaction chemistry involved in covalent protein binding relevant to toxicity. *Crit Rev Toxicol* 41: 783–802
- Enoch SJ, Seed MJ, Roberts DW, Cronin MTD, Stocks SJ, Agius RM (2012) Development of mechanism-based structural alerts for respiratory sensitization hazard identification. *Chem Res Toxicol* 25: 2490–2498
- Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D (2001 a) Occurrence and causes of occupational asthma in South Africa – results from SORDSA's Occupational Asthma Registry, 1997–1999. *S Afr Med J* 91: 509–513
- Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D, Lalloo UG, Kielkowski D, van Schalkwyk EM, White N, Smith FC, Hoggins B, Curtis T (2001 b) Occupational respiratory diseases in South Africa – results from SORDSA, 1997–1999. *S Afr Med J* 91: 502–508
- Exelby JH, Puri RR, Henshaw DM (1993) Blowing agents. In: Wickson EJ (Hrsg) *Handbook of polyvinyl chloride formulating*, John Wiley & Sons, New York, 525–549
- Fagny C, Vandevelde M, Svoboda M, Robberecht P (2002) Ribonucleotide reductase and thymidine phosphorylation: two potential targets of azodicarbonamide. *Biochem Pharmacol* 64: 451–456
- FBC Limited (1982) Blowing agent compositions. United States Patent 4,312,776; 26. Januar 1982
- Ferris BG Jr, Peters JM, Burgess WA, Cherry RB (1977) Apparent effect of an azodicarbonamide on the lungs. *J Occup Med* 19: 424–425
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Gafford FH, Sharry PM, Pittman JA (1971) Effect of azodicarbonamide (1,1'-azobisformamide) on thyroid function. *Clin Endocrinol Metab* 32: 659–662
- Garcia CC, Djavani M, Topisirovic I, Borden KLB, Salvato MS, Damonte EB (2006) Arenavirus Z protein as an antiviral target: virus inactivation and protein oligomerization by zinc finger-reactive compounds. *J Gen Virol* 87: 1217–1228
- Gerlach R, Medinsky M, Hobbs C, Bice D, Bechtold W, Cheng Y, Gillett N, Birnbaum L, Mauderly J (1989) Effect of four week repeated inhalation exposure to unconjugated azodicarbonamide on specific and non-specific airway sensitivity of the guinea pig. *J Appl Toxicol* 9: 145–153
- Go YM, Chandler JD, Jones DP (2015) The cysteine proteome. *Free Radic Biol Med* 84: 227–245
- Goebel F-D, Hemmer R, Schmit J-C, Bogner JR, de Clercq E, Witvrouw M, Pannecouque C, Valeyev R, Vandevelde M, Margery H, Tassignon J-P (2001) Phase I/II dose escalation and randomized withdrawal study with add-on azodicarbonamide in patients failing on current antiretroviral therapy. *AIDS* 15: 33–45
- Graham C, Rosenkranz HS, Karol MJ (1997) Structure-activity model of chemicals that cause human respiratory sensitization. *Regul Toxicol Pharmacol* 26: 296–306
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hachiya N (1987) Evaluation of chemical genotoxicity by a series of short-term tests (jpn). *Akita J Med* 14: 269–292

- Hannaford-Turner K, Elder D, Sim MR, Abramson MJ, Johnson AR, Yates DH (2010) Surveillance of Australian workplace Based Respiratory Events (SABRE) in New South Wales. *Occup Med (Lond)* 60: 376–382
- Harris JW, Biaglow JE (1972) Non-specific reactions of the glutathione oxidant “diamide” with mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 46: 1743–1749
- Hatano Research Institute (2000) One-generation reproduction toxicity test of 1,1'-azobisformamide in rats. Internal Report for the Environmental Health Bureau, The Japanese Ministry of Health and Welfare, Japan
- Heck RL, Peascoe WJ (2011) Blowing agents. In: *Processing and finishing of polymeric materials*, Volume I, John Wiley & Sons, Hoboken, 227–239
- Hill RD, Vederas JC (1999) Azodicarboxamides: A new class of cysteine proteinase inhibitor for hepatitis A virus and human rhinovirus 3 C enzymes. *J Org Chem* 64: 9538–9546
- Hoffman S, Nolin J, McMillan D, Wouters E, Janssen-Heininger Y, Reynaert N (2015) Thiol redox chemistry: role of protein cysteine oxidation and altered redox homeostasis in allergic inflammation and asthma. *J Cell Biochem* 116: 884–892
- HSC (Health and Safety Commission) (2001) Health and safety statistics 2000/01. HSE Books <http://www.hse.gov.uk/statistics/pdf/hss0001.pdf>
- HSE (Health and Safety Executive) (1996) Azodicarbonamide. Criteria document for an occupational exposure limit, HSE Books, Suffolk, UK
- HSE (2015) Occupational asthma: new cases of assessed disablement, by causative agent. Abgerufen am 07.07.2016 <http://www.hse.gov.uk/statistics/tables/iidb08.xlsx>
- Huang M, Maynard A, Turpin JA, Graham L, Janini GM, Covell DG, Rice WG (1998) Anti-HIV agents that selectively target retroviral nucleocapsid protein zinc fingers without affecting cellular zinc finger proteins. *J Med Chem* 41: 1371–1381
- Hunter A (1983) Inhibition of chemically foamed PVC plastisols – a brief study. *Cellu Polym* 2: 241–249
- Jajosky RA, Harrison R, Reinisch F, Flattery J, Chan J, Tumpowsky C, Davis L, Reilly MJ, Rosenman KD, Kalinowski D, Stanbury M, Schill DP, Wood J (1999) Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments – California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993–1995. *MMWR CDC Surveill Summ* 48: 1–20
- Jarvis J, Seed MJ, Elton R, Sawyer L, Agius R (2005) Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds. *Occup Environ Med* 62: 243–250
- Joiner RR, Vidal FD, Marks HC (1963) A new powdered agent for flour maturing. *Cereal Chem* 40: 539–553
- Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H (2000) Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med* 37: 451–458
- Kim CW, Cho JH, Leem JH, Ryu JS, Lee HL, Hong YC (2004) Occupational asthma due to azodicarbonamide. *Yonsei Med J* 45: 325–329
- Kimber I, Agius R, Basketter DA, Corsini E, Cullinan P, Dearman RJ, Gimenez-Arnau E, Greenwell L, Hartung T, Kuper F, Maestrelli P, Roggen E, Rovida C; European Centre for the Validation of Alternative Methods (2007) Chemical respiratory allergy: opportunities for hazard identification and characterisation. The report and recommendations of ECVAM workshop 60. *Altern Lab Anim* 35: 243–265
- Kor AC, Lee HS, Chee CB, Wang YT (2001) Occupational asthma in Singapore. *Singapore Med J* 42: 373–377

- Kosower NS, Kosower EM (1995) Diamide: an oxidant probe for thiols. *Methods Enzymol* 251: 123–133
- Kosower NS, Kosower EM, Wertheim B (1969) Diamide, a new reagent for the intracellular oxidation of glutathione to the disulfide. *Biochem Biophys Res Commun* 37: 593–596
- Kosower EM, Correa W, Kinon BJ, Kosower NS (1972) Glutathione. VII. Differentiation among substrates by the thiol-oxidizing agent, diamide. *Biochim Biophys Acta* 264: 39–44
- Kosower NS, Kosower EM, Koppel RL (1977) Sensitivity of hemoglobin thiol groups within red blood cells of rat during oxidation of glutathione. *Eur J Biochem* 77: 529–534
- Kwon S-C, Song J, Kim Y-k, Calvert GM (2015) Work-related asthma in Korea – Findings from the Korea Work-Related Asthma Surveillance (KOWAS) program, 2004–2009. *Allergy Asthma Immunol Res* 7: 51–59
- Lagier F, Cartier A, Malo JL (1990) Statistiques medico-légales sur l'asthme professionnel au Québec de 1986 à 1988 [Medico-legal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988]. *Rev Mal Respir* 7: 337–341
- Latza U, Baur X (2005) Occupational obstructive airway diseases in Germany: Frequency and causes in an international comparison. *Am J Ind Med* 48: 144–152
- Malo J, Pineau L, Cartier A (1985) Occupational asthma due to azobisformamide. *Clin Allergy* 15: 261–264
- Maynard AT, Huang M, Rice WG, Covell DG (1998) Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 11 578–11 583
- McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK (2000) Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989–97. *Occup Environ Med* 57: 823–829
- Medinsky MA, Bechtold WE, Birnbaum LS, Bond JA, Burt DG, Cheng YS, Gillett NA, Gulati DK, Hobbs CH, Pickrell JA (1990) Effect of inhaled azodicarbonamide on F344/N rats and B6C3F1 mice with 2-week and 13-week inhalation exposures. *Fundam Appl Toxicol* 15: 308–319
- Mewhinney JA, Ayres PH, Bechtold WE, Dutcher JS, Cheng YS, Bond JA, Medinsky MA, Henderson RF, Birnbaum LS (1987) The fate of inhaled azodicarbonamide in rats. *Fundam Appl Toxicol* 8: 372–381
- Nava C, Beretta F, Elena A, Ghizzi A, Pattarin R, Villa L (1983) Allergic dermatitis due to improvers and other flour additives. *Med Lav* 74: 376–379
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1985 a) Health hazard evaluation report HETA 83-156-1622, Leon Plastics, Grand Rapids, MI. PB89-143200, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (1985 b) Health hazard evaluation report HETA-83-451-1547, Armstrong World Industries, Lancaster, PA. PB86-105582, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- Normand J, Grange F, Hernandez C, Ganay A, Davezies P, Bergeret A, Prost G (1989) Occupational asthma after exposure to azodicarbonamide: report of four cases. *Br J Ind Med* 46: 60–62
- NTP (National Toxicology Program) (1984 a) In vitro cytogenetics: sister chromatide exchange, <http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01678-0001-0000-5>
- NTP (1984 b) In vitro cytogenetics: chromosome aberrations, <http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01678-0002-0000-6>
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2007) Azodicarboxamide, 123-77-3, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, http://webnet.oecd.org/HPV/UI/SIDS_Details.aspx?key=526c8418-6a45-4a21-863d-01f27aa791e7&idx=0

- Oser BL, Oser M, Morgareidge K (1965) Studies of the safety of azodicarbonamide as a flour-maturing agent. *Toxicol Appl Pharmacol* 7: 445–472
- Otsuka Chemical Company Limited (1988) Mouse micronucleus test on azodicarbonamide. Huntingdon Research Centre Ltd., OCI 79/88802, Otsuka Chemical Company Limited, Osaka, Japan, unveröffentlicht
- Otsuka Chemical Company Limited (1989) Analysis of metaphase chromosomes obtained from CHO cells cultured in vitro and treated with azodicarbonamide. Huntingdon Research Centre Ltd., OCI 78a/881528, Otsuka Chemical Company Limited, Naruto, Japan, unveröffentlicht
- Otsuka Chemical Company Limited (2002) United States Patent US 6,399,201 B1; 4. Juni 2002
- Otsuka Kagaku Yakuhin Kabushiki Kaisha (1981) Blowing composition. United States Patent 4,247,412; 27. Januar 1981
- Piipari R, Keskinen H (2005) Agents causing occupational asthma in Finland in 1986–2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 35: 1632–1637
- Pineau L, Cartier A, Malo JL (1985) Occupational asthma due to azobisformamide. *J Allergy Clin Immunol* 75: 170
- Prakash AS, Swann WA, Strachan AN (1975) The thermal decomposition of azodicarbonamide (1,1'-azobisformamide). *J Chem Soc Perkin* 2: 46–50
- Reilly MJ, Rosenman KD, Watt FC, Schill D, Stanbury M, Trimbath LS, Romero Jajosky RA, Musgrave KJ, Castellan RM, Bang KM, Ordin DL (1994) Surveillance for occupational asthma – Michigan and New Jersey, 1988–1992. *MMWR CDC Surveill Summ* 43: 9–17
- Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, Athanasoulis M, Balmes J, Blanc P, Cone J (2001) Physician reports of work-related asthma in California, 1993–1996. *Am J Ind Med* 39: 72–83
- Rice WG, Turpin JA, Huang M, Clanton D, Buckheit RW Jr, Covell DG, Wallqvist A, McDonnell NB, DeGuzman RN, Summers ME, Zalkow L, Bader JP, Haugwitz RD, Sausville EA (1997) Azodicarbonamide inhibits HIV-1 replication by targeting the nucleocapsid protein. *Nat Med* 3: 341–345
- Shopp GM, Cheng Y-S, Gillet NA, Bechtold WE, Medinsky MA, Hobbs CH, Birnbaum LS, Mauderly JL (1987) Acute inhalation exposure of azodicarbonamide in the guinea pig. *Am Ind Hyg Assoc J* 48: 127–132
- Slovak A (1981) Occupational asthma caused by a plastics blowing agent, azodicarbonamide. *Thorax* 36: 906–909
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2014) Diazenedicarboxamide, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Stadler RH, Mottier P, Guy P, Gremaud E, Varga N, Lalljie S, Whitaker R, Kintscher J, Dudler V, Read WA, Castle L (2004) Semicarbazide is a minor thermal decomposition product of azodicarbonamide used in the gaskets of certain food jars. *Analyst* 129: 276–281
- Stevens M (1967) Use of the albino guinea pig to detect the skin sensitising ability of chemicals. *Br J Ind Med* 24: 189–202
- Tassignon J, Ismaili J, Le Moine A, Van Laethem F, Leo O, Vandeveld M, Goldman M (1999) Azodicarbonamide inhibits T-cell responses in vitro and in vivo. *Nat Med* 5: 947–950
- Tassignon J, Vandeveld M, Goldman M (2001) Azodicarbonamide as a new T cell immunosuppressant: synergy with cyclosporin A. *Clin Immunol* 100: 24–30
- THOR (The Health and Occupation Research Network) (2015) Occupational asthma: estimated number of diagnoses in which particular causative substances were identified. Reported by chest physicians to SWORD between 1998 and 2014. Abgerufen am 07.07.2016 <http://www.hse.gov.uk/statistics/tables/thorr06.xlsx>

- Topol IA, Nemukhin AV, Dobrogorskaya YI, Burt SK (2001) Interactions of azodicarbonamide (ADA) species with the model zinc finger site: theoretical support of the zinc finger domain destruction in the HIV-1 nucleocapsid protein (NCp7) by ADA. *J Phys Chem B* 105: 11 341–11 350
- Toyo Rayon Company Limited (1972) Gas producing compositions containing azodicarbonamide. United States Patent 6,658,730; 25. April 1972
- Tsen CC (1963) The reaction mechanism of azodicarbonamide in dough. *Cereal Chem* 40: 638–647
- Valentino M, Comai M (1985) Occupational asthma from azodicarbonamide: case report (ital.). *G Ital Med Lav* 7: 97–99
- Whitehead L (2017) Nachricht an das Kommissionssekretariat vom 21.02.2017, unveröffentlicht
- Whitehead L, Robins T, Fine L, Hansen D (1987) Respiratory symptoms associated with the use of azodicarbonamide foaming agent in a plastics injection moulding facility. *Am J Ind Med* 11: 83–92
- WHO (World Health Organization) (1999) Azodicarbonamide. IPCS – Concise international chemical assessment document Nr 16, WHO, Genf
http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad16_rev_1.pdf?ua=1
- WIL Research Europe (2014) Assessment of contact hypersensitivity to ADCA in the mouse (local lymph node assay). Project 506582, Substance 205850 A. WIL Research Europe B.V., Hertogenbosch, Niederlande; 09.10.2014, unveröffentlicht
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Yates V, Dixon J (1988) Contact dermatitis from azodicarbonamide in earplugs. *Contact Dermatitis* 19: 155–156
- Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7: 349–367

abgeschlossen am 22.03.2017