

Glycidol – Ableitung eines BAR

Beurteilungswerte in biologischem Material

T. Göen¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

Keywords

Glycidol; Biologischer
Arbeitsstoff-Referenzwert;
BAR; N-(2,3-Dihydroxypropyl)-
valin; S-(2,3-Dihydroxypropyl)-
mercaptursäure

- ¹ *Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*
- ² *Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*
- 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: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated glycidol (2,3-epoxy-1-propanol) [556-52-5] and has derived a biological reference value (BAR) at the workplace for its adduct at the N-terminal valine of the haemoglobin protein complex (N-(2,3-dihydroxypropyl)valine, DHPV).

Glycidol is an alkylating agent, which generated DNA adducts in an in vitro assay. Moreover, DHPV was found in rats and humans after consumption of glycidol-generating fatty acid glycidyl esters. Studies in populations without occupational exposure to glycidol demonstrated significantly higher DHPV levels in smokers compared to non-smokers. Based on the 95th percentile of DHPV levels in individuals without occupational exposure to glycidol, a BAR of 15 pmol DHPV/g globin was evaluated for non-smokers. Sampling has to be performed after exposure for at least 3 months.

Additionally, S-(2,3-dihydroxypropyl)mercapturic acid (DHPMA), a secondary product of the glutathione conjugation with glycidol, was determined in the urine of the general population. However, no studies were performed which could demonstrate the increase of DHPMA levels by glycidol exposure. No data were available which depict a quantitative relation between the biomarkers of exposure and the external exposure to glycidol or the carcinogenic risk. Despite the existing background levels of DHPMA, no BAR was evaluated for this parameter due to the missing data for the association between urinary DHPMA levels and glycidol exposure.

Citation Note:

Göen T, Drexler H, Hartwig A,
MAK Commission. Glycidol
– Ableitung eines BAR.
Beurteilungswerte in
biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Jun;6(2):Doc036.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
bb55652d6_2or](https://doi.org/10.34865/bb55652d6_2or)

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

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



BAR (2020)	15 pmol N-(2,3-Dihydroxypropyl)valin/g Globin Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition
MAK-Wert	–
Hautresorption (2000)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2014)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2014)	Kategorie 3 A
Synonyma	Glyceringlycid Glycid Glycidalkohol Oxiran-2-methanol
Chemische Bezeichnung	2,3-Epoxy-1-propanol
CAS-Nummer	556-52-5
Formel	C ₃ H ₆ O ₂
Molmasse	74,08 g/mol
Schmelzpunkt	–54 °C (IFA 2021)
Siedepunkt bei 1013 hPa	163 °C (Zersetzung) (IFA 2021)
Dichte bei 20 °C	1,12 g/cm ³ (IFA 2021)
Dampfdruck bei 25 °C	1,2 hPa (IFA 2021)
log K_{ow}	–0,95 (IFA 2021)

Glycidol kommt in zwei stereoisomeren Formen vor und ist als bifunktionelles Alkylans eine Schlüsselsubstanz für die Synthese von zahlreichen Glycidol- und Glycerin-Derivaten. Die Derivate dienen zur Herstellung von oberflächenaktiven Verbindungen, Kunststoffzusätzen, Farben, Fotochemikalien, Pharmazeutika und Bioziden. In der Herstellung von Vinylpolymeren dient Glycidol als Stabilisator. Es wird ferner als Additiv für Öle und synthetische Hydraulikflüssigkeiten, sowie als Lösemittel für bestimmte Epoxyharze verwendet (Hartwig 2015). In geringen Mengen ist es auch im Tabakrauch enthalten (Schumacher et al. 1977).

1 Metabolismus und Toxikokinetik

1.1 Aufnahme, Verteilung und Elimination

Männliche Fischer 344-Ratten wurden mit 37,5 bzw. 75 mg Glycidol/kg Körpergewicht (KG) oral (po) oder intravenös (iv) exponiert. Dabei wurden annähernd 87–92 % der Dosis durch den Gastrointestinaltrakt der Ratte aufgenommen. 72 Stunden nach der Exposition gegen ¹⁴C-markiertem Glycidol war der Großteil der applizierten Dosis über den Urin ausgeschieden worden (Dosis 37,5 mg/kg KG: 39,9 ± 1,9 % (po) bzw. 43,3 ± 2,5 % (iv); Dosis 75 mg/kg KG: 41,8 ± 2,3 % (po) bzw. 48,0 ± 8,3 % (iv)). Der zweite bedeutende Exkretionsweg erfolgte über die CO₂-Abatmung. Die Exkretion über die Faeces war dagegen untergeordnet (Nomeir et al. 1995).

In einer Studie zur Toxikokinetik an je drei männlichen SD-Ratten und männlichen Affen (*Cynomolgus*, Makakenart) betrug die Bioverfügbarkeit von Glycidol nach oraler Gabe von 75 mg/kg KG (entspricht ca. 1 mmol/kg KG) für Ratten 68,8% und für Affen 34,3%. Die maximale Konzentration im Blut und die AUC (area under the curve) waren nach Gabe von 75 mg Glycidol/kg KG bei den Ratten 3,9- bzw. 2,0-mal so hoch wie bei den Affen. Die Halbwertszeit für die Glycidol-Elimination aus dem Plasma betrug nach intravenöser Gabe bei den Ratten 0,367 und bei den Affen 0,409 Stunden sowie nach oraler Gabe bei den Ratten 1,28 und bei den Affen 1,48 Stunden. In der gleichen Studie wurden beide Spezies auch oral gegen 341 mg Glycidyllinoleat (entspricht ca. 1 mmol/kg KG) exponiert. Auch hier wurde Glycidol im Plasma bestimmt und die resultierenden Glycidol-Plasma-Spiegel zeigten sehr ähnliche kinetische Verläufe wie nach oraler Glycidol-Exposition. Nach Gabe von 341 mg Glycidyllinoleat/kg KG entsprach im Rattenversuch die maximale Konzentration von Glycidol im Blut 77% der maximalen Konzentration nach Glycidol-Gabe und die AUC 128% der AUC nach Glycidol-Gabe, während im Affenversuch die maximale Konzentration von Glycidol im Blut 17% der maximalen Konzentration und die AUC 56% der AUC nach Glycidol-Gabe entsprachen. Damit ergibt sich bei Affen eine geringere Bioverfügbarkeit von Glycidol aus Glycidyllinoleat (Wakabayashi et al. 2012).

In einer weiteren Toxikokinetik-Studie wurden Ratten oral mit 0; 4,92; 12; 30 bzw. 75 mg Glycidol/kg KG exponiert und die Konzentration des Hämoglobinadduktes N-(2,3-Dihydroxypropyl)valin (DHPV) 24 Stunden nach Dosierung gemessen (Honda et al. 2014). Dabei wurde ein dosisabhängiger Anstieg des DHPV-Spiegels festgestellt. Ferner wurden über einen Zeitraum von 40 Tagen weitere Blutproben von Tieren, die gegen 12 mg Glycidol/kg KG exponiert wurden, gewonnen und auf den DHPV-Gehalt untersucht. Dabei wurde ein linearer Abfall festgestellt, der mit 61 Tagen in guter Übereinstimmung mit der Erythrozyten-Halbwertszeit war. Für die Bildungsreaktion des DHPV in Ratten- und Humanblut wurde eine Kinetik 2. Ordnung mit Geschwindigkeitskonstanten von $6,7 \pm 1,1$ bzw. $5,6 \pm 1,3$ pmol/g Globin/ ($\mu\text{M} \times \text{h}$) festgestellt (Honda et al. 2014).

Von 16 männlichen Wistar-Ratten wurde nach oraler Gabe von 50 mg Glycidol/kg KG (entspricht 0,67 mmol/kg KG) in den ersten acht Stunden $2,30 \pm 0,71$ mg S-(2,3-Dihydroxypropyl)merkaptursäure (DHPMA), in nachfolgenden 16 Stunden $3,40 \pm 0,54$ mg DHPMA und in den darauffolgenden 24 Stunden $0,34 \pm 0,06$ mg DHPMA ausgeschieden, was $5,4 \pm 1,6$; $7,8 \pm 1,3$ bzw. $0,8 \pm 0,1\%$ der Dosis entspricht (Appel et al. 2013).

In einer Humanstudie konsumierten elf Probanden über einen Zeitraum von vier Wochen täglich 36 g Palmfett, welches 8,7 mg Glycidol/kg in Form von Glycidylfettsäureestern enthielt. Zur Ermittlung der Kinetik des Glycidol-Hämoglobin-Addukts DHPV wurden zwei Blutproben in der Woche vor Exposition, je eine Blutprobe am Ende jeder Expositionswoche sowie am Ende jeder dritten Woche innerhalb einer 15-wöchigen Nachverfolgungsphase gewonnen. Der DHPV-Spiegel zeigte in den vier Wochen der oralen Exposition einen konstanten Anstieg. Nach der Expositionsphase fiel die DHPV-Konzentration einer Eliminationskinetik 0. Ordnung folgend mit einer Halbwertszeit von 104 Tagen wieder ab (Abraham et al. 2019).

1.2 Metabolismus

Die Abbauwege des Glycidols bei Ratten sind bei Greim (2000) dargestellt. Nach intraperitonealer Injektion von Glycidol wurden S-(2,3-Dihydroxypropyl)glutathion, S-(2,3-Dihydroxypropyl)cystein und β -Chlormilchsäure als Hauptmetaboliten im Urin isoliert (NTP 1990). Männliche Ratten erhielten 48, 54 und 72 Stunden nach intraperitonealer Injektion von radioaktiv markierter isotonischer Natriumchlorid-Lösung (Na^{36}Cl) 100 mg Glycidol/kg KG oral. Bis zu 80 Stunden nach Beginn des Experiments wurde als einziger radioaktiv markierter Metabolit β -Chlormilchsäure im Urin gefunden (Jones und O'Brien 1980). Die identifizierten Harnmetaboliten entsprachen denjenigen Metaboliten, die nach Zufuhr von 3-Chlor-1,2-propandiol (α -Chlorhydrin, Monochlorpropandiol) gefunden wurden. Eine Umwandlung des Glycidols zu 3-Chlor-1,2-propandiol durch direkte Reaktion mit Salzsäure im Magen ist daher anzunehmen. Der Übergang von 3-Chlor-1,2-propandiol in ein Glutathionderivat (S-(2,3-Dihydroxypropyl)glutathion) unter Beteiligung einer Glutathiontransferase dürfte in Konkurrenz stehen mit der Oxidation zu β -Chlormilchsäure unter sukzessiver Beteiligung einer Alkohol- und einer Aldehyd-Dehydrogenase (ACGIH 1996).

Durch Abspaltung der Glutaminsäure und des Glycins sowie anschließender Acetylierung wird das S-(2,3-Dihydroxypropyl)glutathion in die entsprechende Merkaptursäure (DHPMA), die über den Urin ausgeschieden wird, umgewan-

delt. Die Umwandlung von Glycidol zu Glycerin durch Rattenleber- und Lungenmikrosomen wurde ebenfalls nachgewiesen. Es handelt sich um eine durch Epoxidhydrolasen katalysierte Hydrolyse (Patel et al. 1980).

Glycidol ist aufgrund der Epoxidstruktur sehr reaktiv und stellt eine direkt alkylierende Substanz dar. Im In-vitro-Modell wurde die Reaktion von Glycidol mit gereinigter DNA zu den DNA-Addukten 3-(2,3-Dihydroxypropyl)-dUrd und 3-(2,3-Dihydroxypropyl)-dThd nachgewiesen (Segal et al. 1990). Das entsprechende Addukt am N-terminalen Valin der Globin-Gruppen des Hämoglobin-Komplexes (DHPV) wurde sowohl im Tierversuch (männliche Wistar-Ratte) als auch im Probandenversuch nach oraler Glycidylfettsäureester-Gabe nachgewiesen (Abraham et al. 2019; Appel et al. 2013).

2 Kritische Toxizität

Nach akuter inhalativer Aufnahme verursacht Glycidol Pneumonie und Emphyse bei Ratten und Mäusen. Glycidol wirkt haut- und schleimhautreizend und zeigt im Tierversuch eine neurotoxische Wirkung. Es besitzt eine mutagene Aktivität in zahlreichen Kurzzeittests mit Prokaryonten und Eukaryonten in vitro sowie genotoxische Eigenschaften in vivo. Bei Zufuhr mit der Schlundsonde erweist sich Glycidol als eindeutig kanzerogen bei Ratte und Maus (Greim 2000).

3 Belastung und Beanspruchung

Es liegen keine Studien vor, die einen quantitativen Bezug zwischen Glycidol-Biomonitoringparametern und gesundheitlichen Effekten oder zwischen Glycidol-Biomonitoringparametern und der Glycidol-Konzentration in der Luft herstellen.

4 Auswahl der Indikatoren

Der Nachweis einer systemischen Glycidol-Belastung des Menschen kann zum einen über die Bestimmung der im Urin ausgeschiedenen Mercaptursäuren des Glycidols und zum anderen durch die Bestimmung der Hämoglobin-Addukte des Glycidols erfolgen. Allerdings werden beide Parameter auch als Folgeprodukte einer Epichlorhydrin-Exposition gebildet (Göen et al. 2017).

Die Tierstudien zum Metabolismus weisen darauf hin, dass DHPMA als Folgeprodukt der direkten Reaktion von Glycidol mit Glutathion gebildet und im Urin ausgeschieden wird, und somit als möglicher Parameter einer Glycidol-Exposition verwendet werden kann. Untersuchungen an einem Kollektiv der deutschen Allgemeinbevölkerung haben gezeigt, dass DHPMA eine deutlich messbare Hintergrundausscheidung aufweist, die nur eine geringe Schwankungsbreite besitzt und sehr eng mit der Kreatinin-Ausscheidung assoziiert ist (Eckert et al. 2011).

Als weiterer Parameter steht DHPV zur Verfügung. Für diesen Parameter liegen mehrere Studien vor, in denen DHPV-Gehalte bei Personen ohne beruflichen Kontakt zu Glycidol oder Epichlorhydrin gemessen wurden (siehe dazu [Abschnitt 6](#)). Im Gegensatz zur DHPMA zeigten die DHPV-Konzentrationen einen eindeutigen Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern, der darauf hindeutet, dass für diesen Parameter exogene Quellen von größerer Bedeutung sind als eine mögliche physiologische Bildung (Hindsø Landin et al. 1997). Darüber hinaus wurden in einer Studie nach dem Konsum von Glycidylfettsäureester-haltiger Nahrung erhöhte DHPV-Blutspiegel beobachtet (Abraham et al. 2019). Bisher liegen keine Studien zu diesem Parameter nach beruflicher Exposition gegen Glycidol vor, sondern lediglich Studien, bei denen dieser Parameter bei Beschäftigten nach beruflichem Epichlorhydrin-Umgang (Hindsø Landin et al. 1997) sowie bei Einsatzkräften nach einem unfallartigen Epichlorhydrin-Austritt (Wollin et al. 2014) bestimmt wurde. In der ersten Studie konnte DHPV bei den Chemiebeschäftigten (regelmäßige Exposition im Bereich 0,11–0,23 ml/m³ Epichlorhydrin) im Bereich 3,32–58,22 pmol/g Globin bestimmt werden. Allerdings wiesen die innerbetrieblichen Kontrollen vergleichbar hohe DHPV-Spiegel (3,01–40,3 pmol/g) auf (Hindsø Landin et al. 1997). In der

Studie zum Epichlorhydrin-Unfall (Wollin et al. 2014) war DHPV bei den Einsatzkräften – vermutlich aufgrund der hohen Nachweisgrenze (siehe [Abschnitt 5](#)) – nicht nachweisbar.

5 Untersuchungsmethoden

Sowohl für die Mercaptursäure als auch für die Hämoglobin-Addukte des Glycidols liegen publizierte Analysemethoden vor.

De Rooij et al. (1997) verwendeten für die Bestimmung der DHPMA im Urin ein Verfahren mit GC-MS-Technik. In dem Verfahren wurde der Urin lyophilisiert, nachfolgend methyliert (Umsetzung mit Methanol und HCl) und silyliert (Umsetzung mit N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid) und schließlich die Derivate mit GC-MS getrennt und detektiert. Für die DHPMA berichten die Autoren von analytischen Störungen, die eine Bestimmung dieses Parameters erst ab einer Konzentration von 1 mg/l ermöglichten. Eine deutlich spezifischere und sensitivere Bestimmung der Mercaptursäure ist mit Hilfe der Kopplung aus Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) möglich. Eckert und Kollegen stellten ein Analyseverfahren vor, mit dem die DHPMA im Urin zuverlässig quantifiziert werden kann (Eckert et al. 2010). Dabei wird diese Mercaptursäure gemeinsam mit anderen Hydroxyalkylmercaptursäuren mit Festphasenextraktion aus der Urinmatrix angereichert und unter Einsatz der Hydrophilic-Interaction-Flüssigkeitschromatographie (HILIC) getrennt. Mit diesem Verfahren wurde für die DHPMA eine Nachweisgrenze von 5,5 µg/l Urin erzielt.

Für DHPV existiert ein Verfahren auf Basis des modifizieren Edman-Abbaus und der GC-MS-Analysentechnik (Müller et al. 2012). Dieses Verfahren weist eine Bestimmungsgrenze von 25 pmol/g Globin auf und ist somit nicht zur sicheren Erfassung der Hintergrundbelastung bzw. geringfügig erhöhter Expositionen geeignet. Durch den Einsatz der Tandem-Massenspektrometrie lässt sich die Bestimmungsgrenze herabsetzen. Hindsø Landin et al. (1996) konnten mit einem ähnlichen Verfahren, allerdings mit GC-Tandem-MS-Technik, eine Nachweisgrenze von 2 pmol/g Globin erreichen. Hielscher et al. (2017) entwickelten ein Analyseverfahren zur Bestimmung von DHPV auf Basis des Edman-Abbaus und der UPLC-MS/MS-Technik (ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry).

6 Hintergrundbelastung

DHPMA wurde im Rahmen einer deutschen Bevölkerungsstudie (54 Nichtraucher und 40 Raucher) in allen Urinproben nachgewiesen. Die DHPMA-Konzentrationen lagen dabei im Bereich von 114 bis 369 µg/g Kreatinin. Für Nichtraucher wurde ein Median von 206 µg DHPMA/g Kreatinin und ein 95. Perzentil von 279 µg DHPMA/g Kreatinin ermittelt; für Raucher ein Median von 217 µg DHPMA/g Kreatinin und ein 95. Perzentil von 294 µg DHPMA/g Kreatinin (Eckert et al. 2011).

Hindsø Landin et al. (1997) berichteten im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Studie bei gegen Epichlorhydrin exponierten Arbeitern und Kontrollpersonen ohne beruflichen Kontakt zu Epichlorhydrin aus Deutschland und Schweden über einen statistisch signifikanten Unterschied der DHPV-Konzentration zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Die DHPV-Konzentration im Blut der Nichtraucher betrug im schwedischen Kollektiv $2,1 \pm 1,1$ pmol/g Globin (Mittelwert \pm Standardabweichung) und im deutschen Kollektiv $6,8 \pm 3,2$ pmol/g Globin. Bei den Rauchern lagen die DHPV-Konzentrationen im schwedischen Kollektiv bei $9,5 \pm 2,2$ pmol/g Globin und im deutschen Kollektiv bei $13,1 \pm 12,4$ pmol/g Globin.

Honda et al. (2011), die die Bildung von DHPV aufgrund oraler Glycidylfettsäureester-Aufnahme untersuchten, diskutierten den Einfluss der Ernährung mit unterschiedlich hohen Glycidylfettsäureester-Gehalten. Allerdings fand die Arbeitsgruppe in ihrer eigenen Untersuchung in einer kleinen nichtrauchenden Personengruppe ($n=6$) mit erhöhter Glycidylfettsäureester-Aufnahme über das Kantinenessen signifikant niedrigere DHPV-Werte als bei Nichtrauchern der gleichen Firma ($n=5$) mit nicht erhöhter Glycidylfettsäureester-Aufnahme ($3,8 \pm 2,0$ pmol/g Globin vs. $7,6 \pm 3,1$ pmol/g Globin).

In einer Folgestudie (Honda et al. 2012) fanden die Autoren keinen Unterschied zwischen den DHPV-Gehalten im Blut von 14 nichtrauchenden Personen mit erhöhter Glycidylfettsäureester-Zufuhr und 42 nichtrauchenden Personen mit Glycidylfettsäureester-ärmerer Ernährung (6,9 pmol/g Globin (95%-KI (Konfidenzintervall) 4,9–9,0) vs. 7,3 pmol/g Globin (95%-KI 6,1–8,5)). Der DHPV-Gehalt in der Gruppe ohne erhöhte Glycidylfettsäureester-Belastung reichte von 1,4 bis 16,0 pmol/g Globin und wies ein 95. Perzentil von 15,0 pmol/g Globin auf.

Um die Glycidol-Belastung durch die reguläre alimentäre Zufuhr von Glycidylfettsäureestern zu erfassen, wurden in Schweden Blutproben von 50 Kindern im Alter von etwa 12 Jahren (35 Jungen, 15 Mädchen) sowie je 6 männliche erwachsene Raucher und Nichtraucher auf den DHPV-Spiegel untersucht. Bei den Kindern betrug der DHPV-Gehalt $7,3 \pm 2,5$ pmol/g Globin (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt wurde. In dem Erwachsenen-Kollektiv war der DHPV-Gehalt im Blut der Raucher mit $23,4 \pm 4,6$ pmol/g Globin (Bereich: 18,1–31,4 pmol/g) im Vergleich zu den Werten im Blut der Nichtraucher ($10,3 \pm 2,7$ pmol/g Globin, Bereich: 6,3–14,0 pmol/g Globin) statistisch signifikant erhöht (Aasa et al. 2019).

Weitere Daten zur DHPV-Hintergrundbelastung liegen aus Untersuchungen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) vor (Abraham et al. 2019; Hielscher et al. 2017). Im Rahmen der Entwicklung einer neuen Methode zur Bestimmung von DHPV in Humanglobin wurden von 12 erwachsenen Nichtrauchern (6 Frauen und 6 Männer) je zwei Blutproben im Abstand von 7 bis 15 Tagen gewonnen und mit der neuen Methode auf den DHPV-Gehalt untersucht (Hielscher et al. 2017). Dabei fanden sich bei geringer intraindividuelle Variabilität DHPV-Gehalte im Bereich von 2,2 bis 4,9 pmol/g Globin. In einer nachfolgenden Toxikokinetikstudie waren die DHPV-Grundgehalte bei den 11 Probanden vor oraler Zufuhr mit besonders hoch mit Glycidylfettsäureester-belastetem Palmfett im Bereich von 3,21 bis 5,09 pmol/g Globin (Abraham et al. 2019). Diese Arbeitsgruppe verwendete allerdings in ihrem Analysenverfahren das nach Abspaltung von der Globin-Kette gebildete Hydantoin-Produkt zur Kalibrierung, so dass der Einfluss der Protein-Struktur auf die Abspaltungsreaktion nicht miterfasst wird. Unklar ist, ob die Ergebnisse dieser Studie mit denen der Studien mit der etablierten Kalibrierung vergleichbar sind (siehe Abschnitt 5).

7 Evaluierung

Aufgrund der Einstufung von Glycidol als im Tierversuch eindeutig nachgewiesenes Kanzerogen ist ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) nicht abzuleiten. Eine Ableitung von Expositionsäquivalenten für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) ist aufgrund der fehlenden Daten ebenfalls nicht möglich.

Auf die Ableitung eines Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwertes (BAR) für den Parameter DHPMA wird verzichtet, weil derzeit keine Humanstudien vorliegen, die die DHPMA zweifelsfrei als humanen Glycidol-Metaboliten ausweisen.

Dagegen ist die Bildung des Glycidol-Hämoglobin-Addukts DHPV im Menschen nach Exposition gegen Glycidol-bildende Fettsäureglycidylester belegt (Abraham et al. 2019). Für die Ableitung des BAR auf Basis des DHPV-Spiegels enthält die japanische Studie (Honda et al. 2012) die größte Stichprobe an nichtrauchenden Erwachsenen, wobei der Ergebnisbereich (1,4–16 pmol DHPV/g Globin) gut mit den Ergebnissen für Nichtraucher in einer schwedischen Studie (6,3–14 pmol DHPV/g Globin; Aasa et al. 2019) übereinstimmt. In der Studie von Honda et al. (2012) betrug das 95. Perzentil im Nichtraucher-Kollektiv 15,0 pmol DHPV/g Globin. Daher wird ein

BAR für Nichtraucher von 15 pmol N-(2,3-Dihydroxypropyl)valin/g Globin

festgelegt. Die Probenahme sollte nach mindestens 3 Monaten Exposition erfolgen, da das Hämoglobin-Addukt ein Indikator für die subchronische Exposition ist.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Aasa J, Vryonidis E, Abramsson-Zetterberg L, Törnqvist M (2019) Internal doses of glycidol in children and estimation of associated cancer risk. *Toxics* 7(1): 7. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics7010007>
- Abraham K, Hielscher J, Kaufholz T, Mielke H, Lampen A, Monien B (2019) The hemoglobin adduct N-(2,3-dihydroxypropyl)-valine as biomarker of dietary exposure to glycidyl esters: a controlled exposure study in humans. *Arch Toxicol* 93(2): 331–340. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2373-y>
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (1996) Glycidol. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH
- Appel KE, Abraham K, Berger-Preiss E, Hansen T, Apel E, Schuchardt S, Vogt C, Bakhiya N, Creutzenberg O, Lampen A (2013) Relative oral bioavailability of glycidol from glycidyl fatty acid esters in rats. *Arch Toxicol* 87(9): 1649–1659. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1061-1>
- Eckert E, Drexler H, Göen T (2010) Determination of six hydroxyalkyl mercapturic acids in human urine using hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HILIC-ESI-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 878(27): 2506–2514. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.09.003>
- Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K, Drexler H, Göen T (2011) Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health* 214(3): 196–204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.03.001>
- Göen T, Bader M, Drexler H, Hartwig A (2017) 1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin). BAT Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 2(4): 1616–1626. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10689d0023>
- Greim H (Hrsg) (2000) Glycidol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb55652d0030>
- Hartwig A (Hrsg) (2015) Glycidol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 58. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb55652d0058>
- Hielscher J, Monien BH, Abraham K, Jessel S, Seidel A, Lampen A (2017) An isotope-dilution UPLC-MS/MS technique for the human biomonitoring of the internal exposure to glycidol via a valine adduct at the N-terminus of hemoglobin. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1059: 7–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.05.022>
- Hindsø Landin H, Osterman-Golkar S, Zorcec V, Törnqvist M (1996) Biomonitoring of epichlorohydrin by hemoglobin adducts. *Anal Biochem* 240(1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0322>
- Hindsø Landin H, Grummt T, Laurent C, Tates A (1997) Monitoring of occupational exposure to epichlorohydrin by genetic effects and hemoglobin adducts. *Mutat Res* 381(2): 217–226. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(97\)00171-1](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(97)00171-1)
- Honda H, Onishi M, Fujii K, Ikeda N, Yamaguchi T, Fujimori T, Nishiyama N, Kasamatsu T (2011) Measurement of glycidol hemoglobin adducts in humans who ingest edible oil containing small amounts of glycidol fatty acid esters. *Food Chem Toxicol* 49(10): 2536–2540. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.057>
- Honda H, Fujii K, Yamaguchi T, Ikeda N, Nishiyama N, Kasamatsu T (2012) Glycidol exposure evaluation of humans who have ingested diacylglycerol oil containing glycidol fatty acid esters using hemoglobin adducts. *Food Chem Toxicol* 50(11): 4163–4168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.058>
- Honda H, Törnqvist M, Nishiyama N, Kasamatsu T (2014) Characterization of glycidol-hemoglobin adducts as biomarkers of exposure and in vivo dose. *Toxicol Appl Pharmacol* 275(3): 213–220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.01.010>
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2021) 2,3-Epoxy-1-propanol. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=037230>, abgerufen am 17 Mrz 2021
- Jones AR, O'Brien RW (1980) Metabolism of three active analogues of the male antifertility agent alpha-chlorohydrin in the rat. *Xenobiotica* 10(5): 365–370. DOI: <https://doi.org/10.3109/00498258009033769>
- Müller M, Göen T, Eckert E, Schettgen T (2012) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-Valin als Hämoglobinaddukt des Glycidols. In: Göen T, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bd 2: Analysen in biologischem Material, 20. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 1–18. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi55652d0020>

- Nomeir AA, Silveira DM, Ferrala NF, Markham PM, McComish MF, Ghanayem BI, Chadwick M (1995) Comparative disposition of 2,3-epoxy-1-propanol (glycidol) in rats following oral and intravenous administration. *J Toxicol Environ Health* 44(2): 203–217. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287399509531955>
- NTP (National Toxicology Program) (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Technical Report No. 374. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr374.pdf, abgerufen am 25 Mrz 2021
- Patel JM, Wood JC, Leibman KC (1980) The biotransformation of allyl alcohol and acrolein in rat liver and lung preparations. *Drug Metab Dispos* 8(5): 305–308
- de Rooij BM, Boogaard PJ, Commandeur JNM, Vermeulen NPE (1997) 3-Chloro-2-hydroxypropylmercapturic acid and α -chlorohydrin as biomarkers of occupational exposure to epichlorohydrin. *Environ Toxicol Pharmacol* 3(3): 175–185. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1382-6689\(97\)00011-2](https://doi.org/10.1016/s1382-6689(97)00011-2)
- Schumacher JN, Green CR, Best FW, Newell MP (1977) Smoke composition. An extensive investigation of the water-soluble portion of cigarette smoke. *J Agric Food Chem* 25(2): 310–320. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf60210a003>
- Segal A, Solomon JJ, Mukai F (1990) In vitro reactions of glycidol with pyrimidine bases in calf thymus DNA. *Cancer Biochem Biophys* 11(1): 59–67
- Wakabayashi K, Kurata Y, Harada T, Tamaki Y, Nishiyama N, Kasamatsu T (2012) Species differences in toxicokinetic parameters of glycidol after a single dose of glycidol or glycidol linoleate in rats and monkeys. *J Toxicol Sci* 37(4): 691–698. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.37.691>
- Wollin K-M, Bader M, Müller M, Liliensblum W, Csicsaky M (2014) Assessment of long-term health risks after accidental exposure using haemoglobin adducts of epichlorohydrin. *Toxicol Lett* 231(3): 378–386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.07.020>