

# Acetaldehyd

[75-07-0]

## Nachtrag 2008

<b>MAK-Wert (1982)</b>	<b>50 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 91 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2000)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1</b>
	<b>Momentanwert 100 ml/m<sup>3</sup></b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (2007)</b>	<b>Kategorie 5</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2007)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung (2007)</b>	<b>Kategorie 5</b>
<b>BAT-Wert</b>	–

Im Nachtrag von 1986 wurden die Einstufung von Acetaldehyd in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B sowie der vorläufige MAK-Wert von 50 ml/m<sup>3</sup> bestätigt. In Analogie zu Formaldehyd wurde dabei davon ausgegangen, dass auch bei Acetaldehyd chronische lokale Gewebsschädigungen Voraussetzung für die Entwicklung von Tumoren sind. Die Einhaltung des MAK-Wertes von 50 ml/m<sup>3</sup>, bei dem tierexperimentell keine Reizwirkungen und keine lokalen Gewebsschädigungen an der Nasenschleimhaut beobachtet wurden, sollte damit auch vor einer Entstehung von Tumoren schützen. Die Einstufung in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B und der MAK-Wert von 50 ml/m<sup>3</sup> werden in diesem Nachtrag aufgrund neuer Daten reevaluiert.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei Ratten führt Acetaldehyd nach chronischer inhalativer Exposition ab 750 ml/m<sup>3</sup> zu Adenokarzinomen des olfaktorischen Epithels und ab 1500 ml/m<sup>3</sup> zu Plattenepithelkarzinomen des respiratorischen Epithels der Nasenschleimhaut und bei Hamstern zu Tumoren an Nase und Larynx. Acetaldehyd wirkt in vitro und in vivo genotoxisch. In vitro werden SCE, DNA-Addukte, DNA-Crosslinks sowie Mutationen in Säugetierzellen ohne metabolische Aktivierung beobachtet. Acetaldehyd hat sich in vivo auch als klastogen erwiesen. Bei Mäusen induziert Acetaldehyd Mikronuklei im Knochenmark, so dass von einer systemischen Verfügbarkeit auszugehen ist. Acetaldehyd führt bei *Drosophila melanogaster* zur Induktion von Letalmutationen.

Zielorgan nach wiederholter inhalativer Exposition ist der obere Atemtrakt. Das olfaktorische Epithel reagiert empfindlicher als das respiratorische Epithel. Bereits ab 243 ml/m<sup>3</sup> werden nach 5-wöchiger Exposition bei Ratten Degenerationen am olfaktorischen Epithel beschrieben. Bei Hamstern werden nach 90-tägiger inhalativer Expo-

## 2 Acetaldehyd

sition ab  $1340 \text{ ml/m}^3$  entzündliche Veränderungen in der Trachea mit Hyper- und Metaplasien gefunden. Bei höheren Konzentrationen kommt es zu ähnlichen Befunden an den Bronchien, am Larynx und am nasalen Epithel.

Beim Menschen wirkt Acetaldehyd nicht kontaktsensibilisierend. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind keine Untersuchungen vorhanden. Befunde aus nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen deuten auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung hin, sind aber nicht eindeutig zu bewerten.

Valide Fertilitätsstudien fehlen.

Acetaldehyd, der primäre Metabolit des Ethanol, wird als Ursache für die entwicklungstoxischen Effekte, die bei Kindern von alkoholkranken Müttern auftreten, diskutiert. Im Tierversuch tritt bei der höchsten getesteten Dosis von  $400 \text{ mg Acetaldehyd/kg KG}$  und Tag bei oraler Gabe an Ratten keine Entwicklungstoxizität auf. Nach intraperitonealer oder intravenöser Gabe kommt es ab  $31$  bzw.  $50 \text{ mg/kg KG}$  und Tag zu fruchtschädigenden Wirkungen bei Mäusen und Ratten.

## 2 Wirkungsmechanismus

Die durch Acetaldehyd verursachten Tumoren können auf genotoxische und gewebschädigende Wirkungen zurückgeführt werden.

### Zytotoxische Wirkungen

Bereits nach 3-tägiger inhalativer Exposition gegen  $750 \text{ ml/m}^3$  über die Nase wurde eine erhöhte Inzidenz an Einzelzellnekrosen im olfaktorischen Epithel von Ratten beobachtet (Casseo et al. 1996), was die starke zytotoxische Wirkung von Acetaldehyd belegt. An Ratten wurden in Kanzerogenitätsversuchen bei tumorigenen Konzentrationen auch zytotoxische Effekte gefunden. Im olfaktorischen Epithel traten Degenerationen (Abflachungen, Zellnekrosen) mit Hyper- und Metaplasien sowie Basalzellhyperplasien ab  $750 \text{ ml/m}^3$  auf. Ab  $1500 \text{ ml/m}^3$  kam es zu Hyperplasien und Metaplasien des respiratorischen Epithels der Nase, die häufig von Keratinisierungen und gelegentlich von zellulären und nukleären Atypien begleitet wurden. Den Autoren zufolge ist bei nicht zytotoxischen Konzentrationen Acetaldehyd wahrscheinlich kein komplettes Kanzerogen, sondern nur ein schwacher Initiator. Die Autoren nehmen an, dass die zytotoxischen Wirkungen mit den wiederholten Gewebeschädigungen und Reparaturen wesentlich zur Tumorentstehung in der Nase beitragen können (Woutersen et al. 1985). Für die Ratte ergab sich nach 4-wöchiger inhalativer Exposition gegen Acetaldehyd eine NOAEC für Schäden am olfaktorischen Epithel von  $150 \text{ ml/m}^3$ , während  $500 \text{ ml/m}^3$  zu morphologischen Veränderungen führte (s. Tabelle 2; Appelman et al. 1985 in Nachtrag 1986).

### Genotoxizität

– Crosslinks in vitro

Wie Formaldehyd führt Acetaldehyd ebenfalls zur Bildung von DNA-Protein-Crosslinks (DPX) in vitro (Costa et al. 1997; Kuykendall und Bogdanffy 1992 a, b, 1994; Olin et al. 1996; Stanek und Morris 1999; WHO 1995). Auch DNA-DNA-Crosslinks

wurden bei Acetaldehyd-behandelten menschlichen Zellen, CHO-Zellen und synthetischen Oligonukleotiden gefunden (Cho et al. 2006; Grafström et al. 1994; Lao und Hecht 2005; Lambert et al. 1985; Marinari et al. 1984; Matsuda et al. 1998; Stein et al. 2006; WHO 1995). Bei der DPX-Bildung und der Bildung von DNA-DNA-Crosslinks erwies sich auf molarer Basis Acetaldehyd als weniger wirksam als Formaldehyd. So war der Anteil an quervernetzter DNA bei 2,5 mM Acetaldehyd 1,8-fach und bei 2,0 mM Formaldehyd 4,3-fach höher als in Kontrollzellen (Olin et al. 1996). In vitro ist eine 100 000-fach höhere Konzentration von Acetaldehyd nötig, um bei Inkubation mit Histon und einem DNA-Plasmid entsprechend viele DNA-Protein-Vernetzungen wie mit Formaldehyd zu bilden (Kuykendall und Bogdanffy 1992 a), und die Vernetzung mit Acetaldehyd weist bei 37°C eine geringe Stabilität auf (Kuykendall und Bogdanffy 1992 b). Eine verstärkte DPX-Bildung wurde bei humanen Lymphomzellen ab 17,5 mM beobachtet, was auch für die Zellen zytotoxisch war (Costa et al. 1997). Bronchiale Epithelzellen des Menschen hatten ab 10 mM erhöhte DPX-Gehalte, wobei die Konzentration, die zur 50%igen Inhibierung führte, bei 25 mM lag (Grafström et al. 1994). Bei In-vitro-Versuchen mit Homogenaten nasalen Gewebes von F344-Ratten wurde bei 500 mM, nicht jedoch bei 100 mM ein erhöhter Prozentsatz an DPX nachgewiesen (Stanek und Morris 1999).

Die niedrigsten Konzentrationen, bei denen in vitro Crosslinks beobachtet wurden, sind 3 mM (DNA-DNA-Crosslinks: „Interstrand Crosslinks“) an bronchialen Epithelzellen des Menschen (Grafström et al. 1994) bzw. 1,5 mM an CHO-Zellen (Marinari et al. 1984).

#### – Crosslinks in vivo

F344-Ratten, die einmalig 6 Stunden gegen 100, 300, 1000 oder 3000 ml Acetaldehyd/m<sup>3</sup> exponiert worden waren, hatten ab 1000 ml/m<sup>3</sup> eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an DPX im respiratorischen Epithel. Bei 300 ml/m<sup>3</sup> war der DPX-Spiegel nicht signifikant erhöht. Im olfaktorischen Epithel wurden bis einschließlich 3000 ml/m<sup>3</sup> dagegen keine vermehrten DPX gefunden. Bei 5-tägiger inhalativer Exposition gegen 1000 ml/m<sup>3</sup> (6 Stunden/Tag) waren im olfaktorischen Epithel DPX jedoch statistisch signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu nahmen im respiratorischen Epithel die DPX nach 5-tägiger Exposition gegen 1000 ml/m<sup>3</sup> im Vergleich zur einmaligen Exposition nicht weiter zu (Lam et al. 1986). Niedrigere Konzentrationen als 1000 ml/m<sup>3</sup> wurden bei 5-tägiger Aufnahme nicht untersucht, die Angabe einer NOEC ist damit nicht möglich.

In einer weiteren Studie wiesen Ratten, die 6 Stunden lang 1500 ml/m<sup>3</sup> inhalativ über die Nase ausgesetzt waren, keine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an DPX im respiratorischen Epithel auf. Im olfaktorischen Epithel wurde die DPX-Bildung nicht bestimmt (Stanek und Morris 1999). Die Analytik zur Bestimmung der DPX war nicht wie bei Lam et al. (1986) eine Chloroform-Isoamylalkohol-Phenol-Extraktion, sondern eine KCl-SDS-Präzipitationsmethode. In vitro konnte eine Erhöhung an DPX bei Inkubation mit 100 oder 500 mM Acetaldehyd jedoch nachgewiesen werden. Die Autoren haben für die unterschiedlichen Ergebnisse keine Erklärung, möglicherweise ist die Präzipitationsmethode weniger empfindlich als die Extraktionsmethode.

## 4 Acetaldehyd

### – DNA-Addukte – isolierte DNA

In Abbildung 1 wird die Bildung von DNA-Addukten mit Acetaldehyd bei Reaktion mit isolierter DNA dargestellt.

Das hauptsächliche DNA-Addukt von Acetaldehyd ist N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin (Hecht et al. 2001 a, b; Inagaki et al. 2003; Vaca et al. 1995; Wang et al. 2000), eine Schiffssche Base. Acetaldehyd reagiert dabei mit der exozyklischen Aminogruppe des Guanins zum entsprechenden relativ instabilen Imin (Fang und Vaca 1995). N<sup>2</sup>-Ethyl-

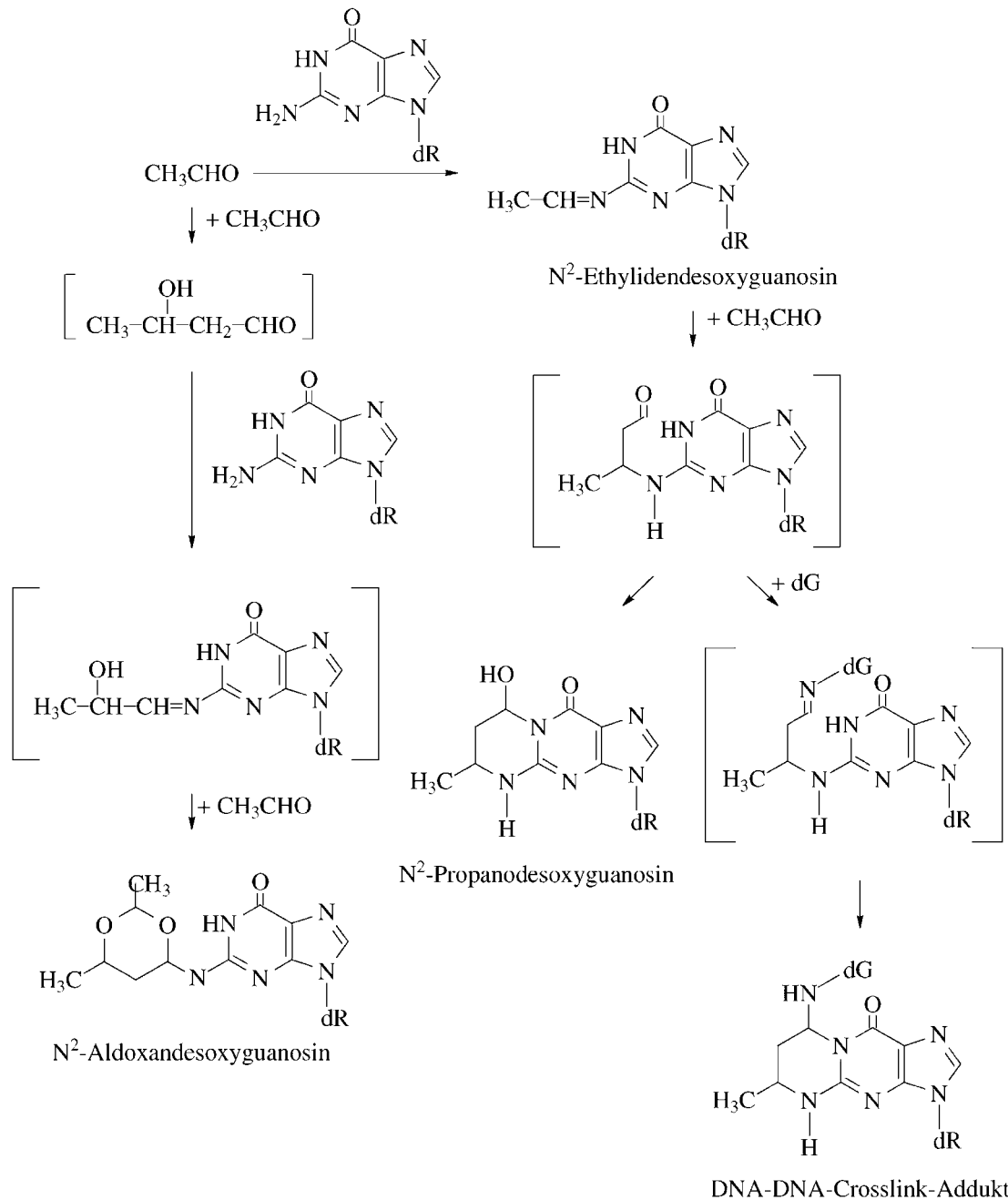


Abb. 1. Produktbildung bei der Reaktion von Acetaldehyd in vitro mit DNA, identifiziert auf dem Nucleosidniveau (nach Hecht et al. 2001 a).  
Metaboliten in Klammern wurden nicht nachgewiesen.

idendesoxyguanosin ist als Nukleosid instabil, in DNA jedoch stabil (Hecht et al. 2001 a). Weiterhin entstehen nach Aldoladdition, Bildung des Imins an der exozyklischen Aminogruppe des Guanins und nachfolgender Cyclisierung mit einem dritten Acetaldehyd-Molekül 3 Diastereomere von N<sup>2</sup>-Aldoxandesoxyguanosin.

Ausgehend von N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin kann durch Reaktion mit einem weiteren Molekül Acetaldehyd N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin ((*R*)- und (*S*)-Konfiguration wegen chiraalem  $\alpha$ -C-Atom der Methylgruppe; Cho et al. 2006) gebildet werden. Die Bildung von N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin aus Acetaldehyd und isolierter DNA oder Desoxyguanosin wird erleichtert durch Histone (Inagaki et al. 2004; Sako et al. 2003), Polyamine wie Spermin und Spermidin (Theruvathu et al. 2005) und basische Aminosäuren wie Arginin und Lysin (Sako et al. 2002), die in vivo vorhanden sind. N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin-Addukte sind für die genotoxischen und kanzerogenen Wirkungen von Crotonaldehyd verantwortlich. Da dasselbe Addukt in vitro auch durch Acetaldehyd gebildet wird, könnte die kanzerogene Wirkung von Acetaldehyd mit dem Auftreten dieses Adduktes in Zusammenhang stehen.

Aus N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin kann ein die beiden DNA-Stränge vernetzendes Addukt entstehen (Cho et al. 2006; Lao und Hecht 2005; Stein et al. 2006). „Interstrand Crosslinks“ sind letale DNA-Schäden, wenn sie nicht repariert werden. Sie können Punkt- und Deletionsmutationen während der DNA-Reparatur verursachen (Lao und Hecht 2005).

#### – DNA-Addukte – in vivo

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Bildung von N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin und N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin durch Acetaldehyd liegen nicht vor.

#### – DNA-Addukte – endogen

N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin-Addukte kommen endogen vor: Im Urin von 6 gesunden Probanden, die Nichtraucher waren und eine Woche lang keinen Alkohol zu sich genommen hatten, wurden  $0,059 \pm 0,008$  nmol N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin/l ( $0,012 \pm 0,003$   $\mu$ mol/mol Kreatinin) bestimmt (Matsuda et al. 1999). Erhöhte Adduktspiegel an N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin wurden bei Alkoholikern in Lymphozyten und Granulozyten nachgewiesen (s. Abschnitt 4.6). Rauchen als Ursache der erhöhten Adduktspiegel konnte ausgeschlossen werden (Fang und Vaca 1997), was den Verdacht nahe legt, dass bei Alkoholikern die Addukte durch metabolisch gebildetes Acetaldehyd entstanden. In histologisch unauffälligen Gewebeproben der Leber von 12 Probanden wurden  $534 \pm 245$  fmol N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin/ $\mu$ mol Desoxyguanosin bzw. 1 Addukt/ $10^7$  Nukleotide gefunden. Informationen über Alkoholkonsum sowie Rauchen sind in der Publikation nicht angegeben (Wang et al. 2006).

Das N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin-Addukt (Abbildung 1), kommt zwar ebenfalls endogen vor, seine Entstehung aus Acetaldehyd ist aus kinetischen Gründen aber unwahrscheinlich (s. u.). Es wurde in vitro und in vivo auch durch Crotonaldehyd gebildet (Chung et al. 1999 a, b; Hecht et al. 2001 a, b; Nath und Chung 1994; Nath et al. 1996, 1998; Wang et al. 2000; vgl. Begründung „2-Butenal (Crotonaldehyd)“ 2006).

Untersuchungen am Menschen zu N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin-Addukten können jedoch zur Bewertung von Acetaldehyd nicht herangezogen werden, da in der Regel Raucher untersucht wurden, und diese neben Acetaldehyd auch gegen Crotonaldehyd

## 6 Acetaldehyd

exponiert sind. Zur Bildung von N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin mit isolierter DNA sind in vitro relativ hohe Konzentrationen bis zu 40 mM Acetaldehyd notwendig (Wang et al. 2000), eine Konzentration, die in vivo im Ethanolmetabolismus selbst bei oraler Aufnahme von Ethanol nicht erreicht wird, hier liegt die Konzentration bei 1–120 µM Acetaldehyd (Inagaki et al. 2003). Auch der In-vitro-Versuch mit einer humanen Leukämiezelllinie, in dem dieses Addukt gefunden wurde, ist mit hohen Konzentrationen durchgeführt worden (50 mM; Inagaki et al. 2004). Die Bildung von N<sup>2</sup>-Propanodesoxyguanosin erfordert das Vorhandensein des Primäraddukts N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin und ein weiteres Molekül Acetaldehyd (vgl. Abbildung 1). Aufgrund der Reaktionskinetik ist die Bildung dieses Adduktes bei geringen Acetaldehyd-Konzentrationen, wie sie in vivo zu erwarten sind, benachteiligt (Inagaki et al. 2004) oder das Addukt wird sogar überhaupt nicht gebildet (Fang und Vaca 1995). Im Vergleich zu N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin dürfte dieses Addukt in vivo für die Kanzerogenese von Acetaldehyd keine Rolle spielen.

### – Wirkung der DNA-Addukte – Basenfehlpaarung, DNA-Reparatur

Synthetisiertes N<sup>2</sup>-Ethyl-desoxyguanosintriphosphat wurde während der DNA-Synthese durch die DNA-Polymerase  $\delta$  aus Kalbsthymus mit der korrekten Basenpaarung gegenüber der Matrize dCytosin eingefügt (Matsuda et al. 1999). Das Klenow-Fragment der bakteriellen Polymerasen POL I fügte Desoxycytosin und Desoxyguanosin gegenüber einem N<sup>2</sup>-Ethyl-desoxyguanosin-DNA-Addukt ein (Terashima et al. 2001). Versuche mit Polymerasen aus Säugetierzellen ergaben, dass Polymerase  $\alpha$  durch das N<sup>2</sup>-Ethyl-desoxyguanosin-Addukt stark blockiert wird, aber Polymerase  $\eta$  den Schaden umgehen und die korrekte Basenpaarung vornehmen kann (Perrino et al. 2003).

Es wurden Spektren Acetaldehyd-induzierter Mutationen in supF-Genen von Einzel- und Doppelstrang-Shuttle-Vektorplasmiden, die in einer humanen Fibroblastenzelllinie repliziert worden waren, untersucht. Von 101 Mutanten der Doppelstrangplasmide hatten 63% Tandem-Basensubstitutionen, wovon der größte Anteil GG-zu-TT-Transversionen waren; und von 44 Mutanten der Einzelstrangplasmide hatten 39% Tandemmutationen, die sich von denen bei den Doppelstrangplasmiden unterschieden. Die DNA-Schäden in diesem System konnten durch Nukleotidexzisionsreparatur verringert werden (Matsuda et al. 1998).

Acetaldehyd führte somit in vitro zu DNA-Addukten, die die korrekte Replikation der DNA verhindern, und zu Mutationen mit Basenfehlpaarungen. Die Schäden können repariert werden.

### Andere Effekte

Ein Beitrag von Radikalen zu den genotoxischen Effekten von Acetaldehyd kann nicht ausgeschlossen werden. So wurden bei Acetaldehyd-behandelten Ratten (Schlundsonde, 1000 mg/kg KG) in der Gallenflüssigkeit Methylradikale nachgewiesen. Auch in vitro können aus Acetaldehyd z.B. durch Xanthinoxidase in Gegenwart von Übergangsmetallionen wie Fe<sup>3+</sup> (Fenton-Reaktion) Acetylradikale und aus diesen durch Decarboxylierung Methylradikale gebildet werden (Nakao et al. 2000).

### Inaktivierung von Acetaldehyd

Bei Ratten besitzt das Aldehyddehydrogenase(ALDH)-Isoenzym mit dem höheren  $K_m$ -Wert eine höhere spezifische Aktivität im respiratorischen als im olfaktorischen Epithel (128 bzw. 28 nmol/Minute und mg Protein; Casanova-Schmitz et al. 1984). Das olfaktorische Epithel reagiert empfindlicher auf die Acetaldehyd-vermittelte Toxizität: So traten bereits ab  $243 \text{ ml/m}^3$  nach 5-wöchiger Exposition Degenerationen am olfaktorischen Epithel auf (Saldiva et al. 1985), während am respiratorischen Epithel erst ab etwa  $2200 \text{ ml/m}^3$  nach 4-wöchiger Exposition Degenerationen beobachtet wurden (Appelman et al. 1982). Tumoren traten ab  $750 \text{ ml/m}^3$  im olfaktorischen Epithel und ab  $1500 \text{ ml/m}^3$  im respiratorischen Epithel auf (Woutersen et al. 1985). Demnach ist davon auszugehen, dass die Oxidation zu Acetat eine Entgiftungsreaktion darstellt.

### Schlussfolgerungen

Eine Aussage darüber, ob genotoxische oder zytotoxische Wirkungen bei der Tumorentstehung durch Acetaldehyd im Vordergrund stehen, ist gegenwärtig nicht möglich, da keine Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung bei nicht zytotoxischen Konzentrationen vorliegen. Für DPX-Bildung, Gewebeschädigungen und Tumoren im respiratorischen Epithel werden nichtlineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen beschrieben (Morris 1997; Woutersen et al. 1985). Es ist jedoch unklar, ob die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für Tumoren im olfaktorischen Epithel im für die Grenzwertsetzung relevanten Konzentrationsbereich unter  $500 \text{ ml/m}^3$  nichtlinear verläuft. Diese Konzentrationen sind nicht getestet worden.

Zumindest für die einmalige inhalative Aufnahme kann für die DPX-Bildung im respiratorischen Epithel von Ratten eine NOAEC von  $300 \text{ ml Acetaldehyd/m}^3$  abgeleitet werden. Für DPX-Bildung im olfaktorischen Epithel bei wiederholter Exposition ist die Angabe einer NOAEC nicht möglich, Effekte treten ab  $1000 \text{ ml/m}^3$  auf (Lam et al. 1986).

Im Unterschied zu Formaldehyd wird mit Acetaldehyd eine Vielfalt stabiler DNA-Addukte gebildet. Der quantitative Beitrag der DNA-Addukte für die Kanzerogenese durch Acetaldehyd ist derzeit unklar, da ihre Bildung in vivo nicht untersucht wurde und Messungen oder Berechnungen der Konzentration von Acetaldehyd im Nasenschleimhautepithel nach Acetaldehyd-Exposition fehlen und so auch kein Vergleich mit In-vitro-Daten möglich ist.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

#### Tier

Durch den isolierten oberen Atemtrakt von Urethan-anästhesierten männlichen F344-Ratten wurde Acetaldehyd in der Luft in Konzentrationen von 1, 10, 100 oder  $1000 \text{ ml/m}^3$  bis zu maximal 40 Minuten gesaugt. Acetaldehyd wurde mit Geschwindigkeiten von 50, 100, 200 oder  $300 \text{ ml/Minute}$  von der Nase in Richtung Lunge sowie bidirektional mit  $207 \text{ ml/Minute}$  durchgeleitet. Die prozentuale Aufnahme im oberen Atemtrakt nahm mit Flussrate und Konzentration ab. Bei 1, 10, 100 und  $1000 \text{ ml/m}^3$

## 8 Acetaldehyd

und einer Flussrate von 200 ml/Minute wurden ca. 65, 39, 25 und 25% aufgenommen. Bei 100 und 1000 ml/m<sup>3</sup> lagen die Acetaldehyddosisraten mit 5–100 µg/Minute jedoch 5–100-mal höher als die V<sub>max</sub> der nasalen ALDH (s. Abschnitt 3.2). Daher diskutieren die Autoren als Grund für die geringere prozentuale Aufnahme bei höheren Konzentrationen die limitierte Enzymkapazität. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass bei mit einem Aldehyddehydrogenasehemmer (Cyanamid) vorbehandelten Tieren die Konzentrationsabhängigkeit der Aufnahme nicht mehr auftrat (Morris 1999; Morris und Blanchard 1992). In einem weiteren Versuch der gleichen Arbeitsgruppe an der gleichen Spezies mit 10, 300 und 1500 ml/m<sup>3</sup> waren die Acetaldehyddosisraten ab 300 ml/m<sup>3</sup> höher als die spezifische Aktivität der nasalen ALDH (Stanek und Morris 1999). Aus den Versuchen kann gefolgert werden, dass sich mit zunehmender Konzentration ein Acetaldehyd-Transport aus dem Nasenepithel in das zirkulierende Blut ergeben muss.

Drei Ratten, die eine Stunde lang inhalativ gegen Acetaldehyd (1–20 mM, ca. 44–882 mg/l = 24000–480000 ml/m<sup>3</sup>) exponiert worden waren, hatten sofort nach Expositionsende mehr Acetaldehyd im Blut (1210 nmol/ml) als in der Leber (55 nmol/g; Hobara et al. 1985).

Bei 6 männlichen Hunden, die einmalig 600 mg Acetaldehyd/kg KG per Schlundsonde erhalten hatten, war im Urin kein Acetaldehyd nachweisbar (Nachweisgrenze: 2 ng/µl). Im Plasma zweier Tiere waren die Acetaldehydgehalte nahe der Nachweisgrenze, und bei den restlichen Tieren konnte der Stoff im Plasma nicht nachgewiesen werden (Booze und Oehme 1986). Daraus ergibt sich, dass Acetaldehyd in der Leber sehr gut metabolisiert wird (First-Pass-Effekt).

Nach der einmaligen Verabreichung von 5 ml in den Magen (4,4 mg/Tier; 9 mg/kg KG bei einem Körpergewicht von 500 g) bzw. von 3 ml einer 20 mM (2,6 mg/Tier; 5 mg/kg KG) Acetaldehydlösung in das Colon von 4 Ratten wurden nach 5 Minuten die höchsten Acetaldehydspiegel im Pfortaderblut gefunden. Nach der Verabreichung in den Magen lag die Acetaldehydkonzentration im Pfortaderblut bei 235 µM und nach Verabreichung in das Colon bei 344 µM. Die Acetaldehydkonzentration im Blut der Pfortader lag etwa 17fach über der in der Vena femoralis (Matysiak-Budnik et al. 1996). Dieses Experiment beweist, dass der Acetaldehyd nicht vollständig mit Makromolekülen reagiert, sondern Membranen passieren und durch das Pfortaderblut zur Leber gelangen kann. Außerdem weist der große Unterschied in den Acetaldehydkonzentrationen vor und nach Leberpassage auf einen sehr wirkungsvollen First-Pass-Metabolismus in der Leber hin.

Fünf Minuten nach einer einmaligen i.p. Gabe von 200 mg Acetaldehyd/kg KG an CD1-Mäuse (k. A. zur Tierzahl) am 10. Trächtigkeitstag waren maximale Konzentrationen der Substanz im embryonalen Gewebe nachweisbar (77,3 ± 10,3 µg/g; Mittelwert ± SD). Die Konzentration im maternalen Blut war zu diesem Zeitpunkt 185 ± 13,6 µg/ml. Die Konzentrationen nahmen schnell ab und lagen zwei Stunden nach der Behandlung unter der Nachweisgrenze (Blakley und Scott 1984 a).

Für Ratten wurde eine Halbwertszeit von Acetaldehyd im Blut von etwa 3 Minuten nach Exposition gegen extrem hohe Acetaldehydkonzentrationen in der Luft angegeben (Hobara et al. 1985). Auch nach intragastraler Gabe an Ratten lässt sich eine Halbwertszeit von etwa 3 Minuten im Pfortaderblut abschätzen (Matysiak-Budnik et al. 1996).

Zur dermalen Aufnahme liegen keine Untersuchungen vor.



Aus den physikalisch-chemischen Daten (Wasserlöslichkeit 1000 g/l,  $\log K_{OW} -0,34$  (SRC 2006)) lässt sich mit den Modellen von Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) berechnen, dass in einer Stunde bei 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche 1114 bzw. 3848 mg aufgenommen werden. Diese Berechnung gilt für flüssigen Acetaldehyd und stellt somit die ungünstigste Annahme dar. Aus verdünnten Lösungen wird entsprechend weniger aufgenommen.

### **Mensch**

Beim Menschen wurden 45–70% des durch Mund oder Nase inhalierten Acetaldehyds bei 45 bis 75 Sekunden dauernden Expositionen gegen 0,4–0,6 µg/ml (220–330 ml/m<sup>3</sup> Atemluft) in inverser Abhängigkeit von der Atemfrequenz retiniert. Innerhalb dieser kurzzeitigen Exposition wird das Fließgleichgewicht nicht erreicht. Aus einer Abbildung in der Publikation lässt sich für eine Atemfrequenz von 14/Minute eine Retention von 60% ablesen (Egle 1970). Zur Halbwertszeit von Acetaldehyd beim Menschen liegen keine Daten vor.

### **Endogene Konzentration von Acetaldehyd im Blut**

Die ersten Bestimmungen der endogenen Acetaldehydkonzentrationen im Blut von Mensch, Ochse, Pferd und Hund ergaben Konzentrationen im Bereich von 0,2–0,6 mg/l (4,5–13,5 µM; Fabre 1925; Gee und Chaikoff 1926). Auch eine Reihe neuerer Messungen mit modernen Methoden ergab in menschlichem Blut Acetaldehydkonzentrationen in diesem Bereich. Allerdings ist die Messung der Acetaldehydkonzentration im Blut problematisch, da Acetaldehyd bei der Probenaufarbeitung als Artefakt auftritt, vorwiegend durch Oxidation von Blutalkohol (Eriksson und Fukunaga 1993; Fukunaga et al. 1993). Diese Autoren vermuten deshalb, dass endogener Acetaldehyd möglicherweise überhaupt nicht vorhanden ist. Zur Reduzierung der Fehlermöglichkeiten bei der Acetaldehydbestimmung wurde eine Reihe von Verbesserungen eingeführt (Baraona et al. 1987; Eriksson et al. 1982; Helander et al. 1993; Hernandez-Munoz et al. 1992; Lucas et al. 1986). Nach Perchlorsäurefällung und Abzentrifugieren der Proteine im Blut war die Acetaldehydkonzentration im Überstand kleiner als 1 µM (Fukunaga et al. 1993; Helander et al. 1993). Zusammen mit an Protein gebundenem Acetaldehyd wurden etwa dreifach höhere Konzentrationen aus Gesamtblut ermittelt:  $3,6 \pm 1,0$  µM (n = 14) (Helander und Curvall 1991);  $> 2,5$  µM (Helander et al. 1993);  $2,2 \pm 1,1$  µM (n = 4) (Fukunaga et al. 1993). Diese Befunde sprechen gegen die Vermutung von Eriksson et al. (1982), dass der endogene Acetaldehyd ausschließlich artifiziell bei der Probenaufarbeitung aus Blutalkohol entstehen könne. Da sich Ethanol in Plasma und Gesamtblut etwa gleichmäßig verteilt (Jones 1983; Jones et al. 1992), dürften aus Gesamtblut keine höheren Acetaldehydkonzentrationen ermittelt werden als aus dem nach Abzentrifugieren erhaltenen Überstand. Entsprechend fanden auch Helander et al. (1993), dass die artifizielle Acetaldehydbildung nur bei der Bestimmung des „freien“ oder gesamten Acetaldehyd interferierte, nicht jedoch bei der Bestimmung des im Blut „gebundenen“ Acetaldehyds. Dass Acetaldehyd tatsächlich endogen vorliegt, ergibt sich auch aus Messungen in der Atemluft nüchterner Probanden. Bei 14 Nichtalkoholikern und Nichtrauchern wurden in der Atemluft Acetaldehydkonzentrationen zwischen 0,7 und 11 ng/l (0,016 und 0,25 nmol/l) bestimmt (Dannecker et al. 1981).

## 10 Acetaldehyd

### Bildung, Verteilung und Metabolismus von endogenem Acetaldehyd

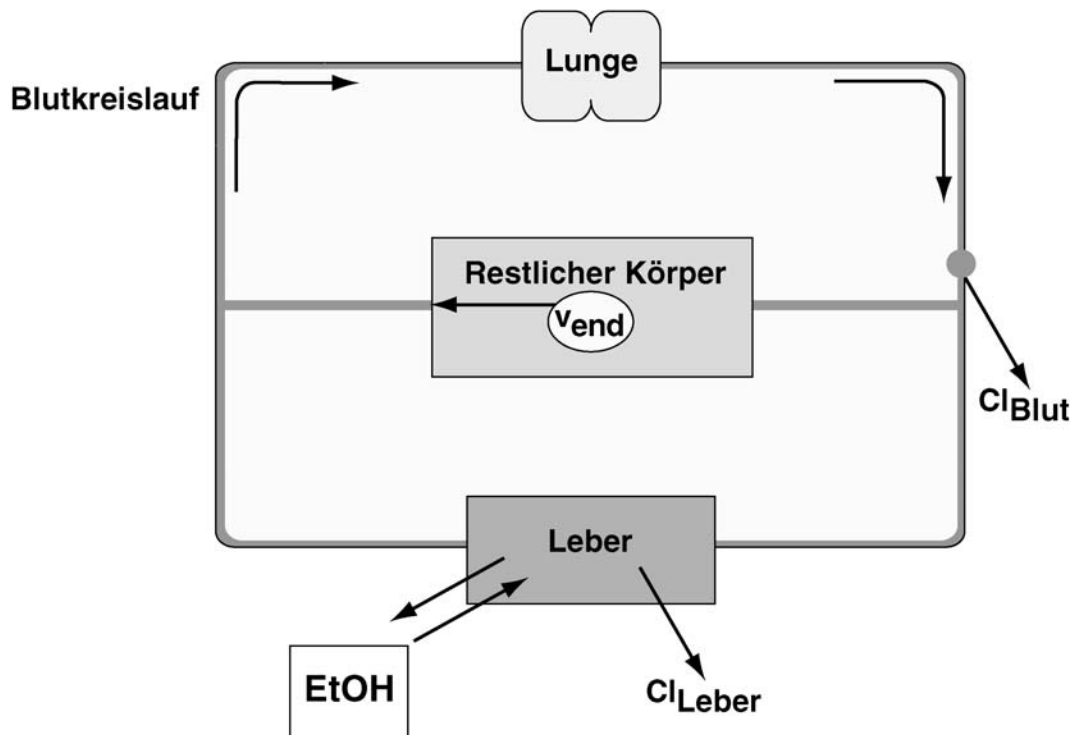


Abb. 2. Physiologisch-toxikokinetisches Modell zur endogenen Acetaldehydbildung;  
 Abkürzungen:  $v_{end}$  = Geschwindigkeit der endogenen Acetaldehydbildung;  $Cl_{Blut}$  = Eliminationsclearance aus dem Blut;  $Cl_{Leber}$  = Eliminationsclearance durch die Leber; EtOH = Ethanol

Endogener Acetaldehyd entsteht im Intermediärstoffwechsel von Säugern bei der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat, bei dem Threoninaldolase-vermittelten Abbau von Threonin sowie aus weiteren Stoffwechselprozessen. In Darmbakterien wird er bei der nicht-oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat und bei der Deaminierung von Ethanolamin gebildet. Er wird durch die Alkoholdehydrogenase (ADH), deren Reaktionsgleichgewicht auf der Seite der Ethanolbildung liegt, zum größeren Teil zu Ethanol überführt. Ethanol wirkt toxikokinetisch wie ein tiefes Kompartiment für den Acetaldehyd (Abbildung 2) und dürfte somit die Toxizität des endogenen Acetaldehyds abpuffern. Acetaldehyd wird in einer Reihe von Organen, auch im Blut, vorwiegend jedoch in der Leber, durch die ALDH zu Acetat oxidiert (Lindros et al. 1978; Ostrovsky 1986).

Nuutinen et al. (1984) bestimmten bei 37 °C in vitro mit Vollblut von 4 Kontrollpersonen den  $K_m$ -Wert der ALDH zu etwa 30  $\mu\text{mol/l}$ . Aus Abbildung 3 dieser Veröffentlichung kann pro Liter Vollblut eine  $V_{max}$  von 5,68  $\mu\text{mol/l}$  und Minute abgelesen werden. Bezogen auf die gesamte Blutmenge eines Erwachsenen (5 l) ergibt sich hieraus eine  $V_{max}$  aus Blut von 28,4  $\mu\text{mol/Minute}$ . Somit ergibt sich die Eliminationsclearance des Acetaldehyds aus dem Blut ( $Cl_{Blut}$ ; Abbildung 2) von Weißen zu  $28,4/30 = 0,95$  l Blut/Minute. In der Leber wird Acetaldehyd außerordentlich schnell oxidiert, weshalb vermutet wurde, dass der im Blut vorhandene Acetaldehyd nicht aus der Leber, son-

dern aus anderen Organen stammt (Lindros et al. 1978). Wird davon ausgegangen, dass der mit dem Blutstrom zur Leber gelangende Acetaldehyd dort quantitativ eliminiert wird, dann entspricht die Eliminationsclearance durch die Leber ( $Cl_{\text{Leber}}$ ; Abbildung 2) dem Blutfluss durch dieses Organ (1,6 l Blut/Minute; Arms und Travis 1988). Die Geschwindigkeit der endogenen Acetaldehydbildung ( $v_{\text{end}}$ ; Abbildung 2) lässt sich näherungsweise aus der endogenen Fließgleichgewichtskonzentration von Acetaldehyd im Blut ( $[ACA]_{\text{end}}$ ) berechnen, wenn man die Ethanolausscheidung über Atmung und Urin als vernachlässigbar betrachtet und die Acetaldehydclearance nur auf Blut und Leber bezieht (Abbildung 2). Sie ergibt sich unter Heranziehung der kleinsten mittleren endogenen Acetaldehyd-Konzentration im Vollblut ( $[ACA]_{\text{end}} = 2,2 \pm 1,1 \mu\text{mol/l}$ ; Fukunaga et al. 1993) aus Gleichung 1, die für Fließgleichgewichtsbedingungen gilt, zu:

$$\begin{aligned} \text{Gleichung 1)} \quad v_{\text{end}} &= [ACA]_{\text{end}} \times Cl_{\text{Leber}} + [ACA]_{\text{end}} \times Cl_{\text{Blut}} \\ v_{\text{end}} &= 2,2 [\mu\text{mol/l}] \times (1,6 [\text{l/Minute}] + 0,95 [\text{l/Minute}]) \\ &= 5,6 \mu\text{mol/Minute pro Erwachsenen.} \end{aligned}$$

Das heißt, mindestens 5,6  $\mu\text{mol}$  Acetaldehyd müssen pro Minute im Organismus eines Erwachsenen produziert werden, um im Vollblut eine endogene Acetaldehydkonzentration von 2,2  $\mu\text{mol/l}$  aufrecht zu erhalten.

### Abschätzung der inneren Belastung nach Acetaldehyd-Inhalation

Grundlage ist ein Probandenversuch, aus dem sich für die ersten 75 Sekunden einer Acetaldehydinhalation eine Retention von 60% (14 Atemzüge/Minute) ergab (Egle 1970). Für die Berechnung der Acetaldehydaufnahme werden folgende Annahmen getroffen: Von der inhalierten Stoffmenge gelangen 60% in die Lunge und sind alveolargängig. Die alveolare Ventilation ( $V_{\text{alv}}$ ) bei 50 W Arbeitsleistung beträgt 1170 l/ Stunde (entspricht etwa  $10 \text{ m}^3/8 \text{ Stunden}$ ) (Åstrand 1983). Bei einer kontinuierlichen Exposition gegen 10 ml/ $\text{m}^3$  Acetaldehydgas ( $c_{\text{ACA}}$ ) in der Luft (entspricht 0,4  $\mu\text{mol}$  Acetaldehyd pro Liter Luft) ergibt sich die pro Zeiteinheit aufgenommene Menge Acetaldehyd ( $v_i$ ) im Fließgleichgewicht zu:

$$\text{Gleichung 2)} \quad v_i = c_{\text{ACA}} \times V_{\text{alv}} \times 0,6 = 281 \mu\text{mol/Stunde oder } 4,7 \mu\text{mol/Minute}$$

Diese Geschwindigkeit liegt im Bereich der endogenen Acetaldehydproduktion ( $v_{\text{end}} = 5,6 \mu\text{mol/Minute}$ ). Da im entsprechenden Konzentrationsbereich ( $[ACA]_{\text{end}} = 2,2 \mu\text{mol/l}$ ) die Oxidation von Acetaldehyd nach einer Kinetik erster Ordnung verläuft (Lindros et al. 1978), sind  $v_{\text{end}}$  sowie  $v_i$  proportional zur aktuellen Fließgleichgewichtskonzentration von Acetaldehyd ( $[ACA]$ ) im Blut. Deshalb entspricht ein  $v_i$  von 4,7  $\mu\text{mol/Minute}$  einer zusätzlichen ACA-Blutkonzentration im Fließgleichgewicht von  $2,2/5,6 \times 4,7 = 1,9 \mu\text{mol/l}$ . Für die Dauerbelastung mit Arbeitsplatzexpositionen gegen 50 ml/ $\text{m}^3$  und den Annahmen 8 Arbeitsstunden/Tag, 5 Arbeitstage/Woche, 48 Arbeitswochen/Jahr, 40 Arbeitsjahre, 80 Jahre Lebensdauer errechnet sich eine zusätzliche durchschnittliche Lebenszeitkonzentration von 1,0  $\mu\text{mol/l}$ . Das entspricht, bezogen auf die unvermeidliche endogene Belastung, einer 45%igen Zunahme.

## 12 Acetaldehyd

### 3.2 Metabolismus

Acetaldehyd wird vorwiegend durch die Aldehyddehydrogenase (ALDH) zu Acetat oxidiert, das nach Aktivierung zu Acetyl-CoA in den Intermediärstoffwechsel eintreten kann (WHO 1995). In der Leber und anderen Organen des Menschen kommen mehrere Isoenzyme der ALDH vor, die verschiedene Kinetiken und Bindungsparameter aufweisen (Goedde und Agarwal 1987; Klyosov et al. 1996). Die mitochondriale NAD-abhängige ALDH2 (EC 1.2.1.3.) oxidiert wegen der hohen Affinität mindestens 90% des Acetaldehyds; dies kann durch Disulfiram blockiert werden. Bei mindestens 40% der Asiaten ist das ALDH2-Isoenzym inaktiv (WHO 1995). Auch CYP2E1 und in geringerem Ausmaß CYP1A2 und CYP4A2 tragen zur Oxidation von Acetaldehyd bei (Bell-Parikh und Guengerich 1999; Kunitoh et al. 1997).

Bei F344-Ratten ergaben sich für die Umsetzung von Acetaldehyd durch das Isoenzym 1 der ALDH  $V_{\max}$ - bzw.  $K_m$ -Werte in der respiratorischen Mukosa von 128 nmol/Minute und mg Protein bzw. 20 mM und in der olfaktorischen Mukosa von 28 nmol/Minute und mg Protein bzw. 22 mM. Für das Isoenzym 2 lagen die entsprechenden Werte in der respiratorischen Mukosa bei 0,8 nmol/Minute und mg Protein bzw.  $3 \times 10^{-4}$  mM und in der olfaktorischen Mukosa bei 2,2 nmol/Minute und mg Protein bzw. 0,1 mM (Casanova-Schmitz et al. 1984). Auch in der Nierenrinde und den Nierentubuli von Hund, Ratte, Meerschweinchen und Pavianen und in den Testes der Maus wurde ALDH-Aktivität beobachtet (WHO 1995).

Im Homogenat von olfaktorischem und respiratorischem Epithel von F344-Ratten wurde eine Aktivität der ALDH für die Oxidation von Acetaldehyd (2 mM) von 1,2 µg/Minute bestimmt (Morris und Blanchard 1992).

In einem weiteren Versuch der gleichen Arbeitsgruppe an der gleichen Spezies wurde die ALDH-Aktivität im respiratorischen bzw. im olfaktorischen Epithel zu 210 bzw. 160 nmol/Minute und Tier (64 bzw. 28 nmol/Minute und mg Protein) bei einer Acetaldehydkonzentration von 60 mM bestimmt (Stanek und Morris 1999).

Aus In-vitro- und In-vivo-Versuchen an Ratten schlossen die Autoren, dass ein untergeordneter entgiftender Stoffwechselweg von Acetaldehyd über 3-Hydroxy-2-butanon (Acetoin) führt, das zu 2,3-Butandiol reduziert und anschließend mit Uridindiphosphatglucuronid zu 2,3-Butandiol-β-glucuronid konjugiert wird. Dieses Glucuronid wurde im Urin von Ratten und Menschen, die 2,3-Butandiol oder Ethanol oral erhalten hatten, nachgewiesen (Otsuka et al. 1996).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Die Tabelle 1 gibt eine Zusammenfassung der Daten in Probandenstudien mit bekannter Expositionshöhe.

Ab 50 ml/m<sup>3</sup> traten bei der Mehrheit von 24 Probanden nach 15-minütiger Exposition Augenreizungen auf. Empfindliche Personen reagierten mit Symptomen an den Augen bereits ab 25 ml/m<sup>3</sup> (Silverman et al. 1946). Die Studie entspricht nicht modernen Standards. Reizungen des oberen Atemtraktes werden erst ab etwa 135 ml/m<sup>3</sup> beschrieben (ACGIH 2001; s. Sim und Pattle 1957 in Begründung 1971).

Tab. 1. Wirkungen von Acetaldehyd nach einmaliger inhalativer Aufnahme in Probandenstudien

Konzentration ml/m <sup>3</sup>	Expositions- dauer	Exponierte	Befunde	Literatur
25	15 min	24 (je 12 ♂/♂)	Augenreizungen bei einigen Personen (k. w. A.)	Silverman et al. 1946
50	15 min	24 (je 12 ♂/♂)	Augenreizungen bei Mehrheit der Probanden (k. w. A.)	Silverman et al. 1946
135	30 min	14	leichte Reizungen des oberen Atemtraktes	s. Sim und Pattle 1957 in Begrün- dung 1971
>100–200	k. A.	k. A.	Reizungen der Schleimhäute, Effekte auf die ziliäre Aktivität im oberen Atemtrakt	ACGIH 2001
>200	15 min	24 (je 12 ♂/♂)	Reizungen in Nase und Kehle	Silverman et al. 1946

Zwölf Probanden wurden 800 ml Acetaldehyd/m<sup>3</sup> mittels Impulsolfaktometer für 200 ms (ca. 16-mal) intranasal appliziert und die chemosensorisch-evozierten Potenziale ausgewertet. Die Ergebnisse legen nahe, dass die kortikalen Korrelate der Reaktion auf Acetaldehyd eher dem Geruchsstoff Vanillin ähnlich waren als den Reizstoffen Ammoniak und Schwefeldioxid. Die Probanden beschrieben den Geruch von Acetaldehyd als „fruchtig“ und „chemisch“. „Schmerzhaft/stechend“ als Symptom wurde relativ niedrig eingestuft (Hummel und Kobal 1992).

## 4.2 Wiederholte Exposition

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Acetaldehyddampf und -flüssigkeit wirkten an den Augen reizend. An der Haut führte flüssiger Acetaldehyd ebenfalls zu Reizungen (von Burg und Stout 1991; vgl. Abschnitt 4.1).

Eine 10%ige Zubereitung von Acetaldehyd (k. A. zum Vehikel, wahrscheinlich Wasser) verursachte im geschlossenen Epikutantest bei allen 12 Getesteten auf die Fläche des Testareals begrenzte Erytheme (Haddock und Wilkin 1982).

In einer Untersuchung ergab ein fünfminütiger Epikutantest mit 75%igem Acetaldehyd in Wasser (sowie mit mehreren primären Alkoholen und mehreren anderen Aldehyden) bei drei orientalischen Freiwilligen mit anamnestischen Hinweisen auf eine Ethanol-Unverträglichkeit („Flush“) eine erythematöse Sofortreaktion (Wilkin und Fortner 1985).

## 14 Acetaldehyd

### 4.4 Allergene Wirkung

Von 528 konsekutiven Patienten, die im Rahmen einer Untersuchung von Unverträglichkeitsreaktionen auf Luft-oxidierte und nicht-oxidierte oberflächenaktive ethoxylierte (Fett-)Alkohole auch mit einer 1%igen Zubereitung von Acetaldehyd in Wasser getestet wurden, reagierten sechs positiv (Erythem plus Ödem, Papeln oder Vesikel). Bei 10 weiteren Patienten traten lediglich erythematöse Reaktionen auf. In der Nachtestung reagierte nur noch eine der sechs Patienten positiv auf 1% und 0,33% Acetaldehyd in Wasser. Die Relevanz dieser Reaktionen wurde jedoch nicht geklärt, obwohl die Autoren das Vorkommen geringer Mengen an Acetaldehyd in den oxidierten Detergentien für möglich halten (Matura et al. 2004).

Bei Patienten mit ekzematösen Hautreaktionen auf Ethanol wurden keine Reaktionen auf Acetaldehyd beobachtet (Fregert et al. 1969; van Ketel und Tan-Lim 1975).

In einem Repeated-Insult-Patch-Test mit 50%igem Ethanol in Wasser reagierten sechs von 93 Freiwilligen positiv bei der Auslösebehandlung mit der gleichen Zubereitung (siehe Begründung „Ethanol“ 1998). Bei zwei von ihnen waren die Reaktionen nach 18 Monaten reproduzierbar und einer von ihnen reagierte auch positiv auf eine 1%ige Zubereitung von Acetaldehyd in Wasser. Einer der Autoren führte die Ermittlung der nicht-irritativen Testkonzentration für Acetaldehyd im Selbstversuch durch und applizierte sich dabei in einem Zeitraum von insgesamt acht Tagen für jeweils drei Stunden eine 10%ige und eine 5%ige Lösung von Acetaldehyd sowie während jeweils 24 Stunden eine 1%ige und eine 0,5%ige Lösung von Acetaldehyd in Wasser. Bei der Auslösebehandlung mit einer 2%igen Zubereitung von Acetaldehyd in Wasser trat eine ausgeprägte, von den Autoren als allergisch bewertete Reaktion auf, die verbunden war mit Aufflammphänomenen an dem 20 Tage zuvor mit der 10%igen Zubereitung behandelten Hautareal. Außerdem traten positive Reaktionen auf mehrere primäre und sekundäre Alkohole auf (Stotts und Ely 1977).

In einem Maximierungstest mit 2% Acetaldehyd in Vaseline führte die fünfmalige, jeweils 48-stündige okklusive Applikation auf dem Unterarm bei keinem von 28 Freiwilligen bei der nach einer 10- bis 14-tägigen Pause erfolgenden 48-stündigen Auslösebehandlung auf dem Rücken zu einer positiven Reaktion auf diese Zubereitung. Vor der Induktionsbehandlung erfolgte eine 24-stündige okklusive Vorbehandlung des Testareals mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Natriumlaurylsulfat und vor der Auslösebehandlung eine entsprechende 30-minütige Vorbehandlung (SCCNFP 2004).

### 4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor. Acetaldehyd ist allerdings im Zusammenhang mit der Alkoholembryopathie von Bedeutung.

Bei der Alkoholembryopathie handelt es sich um eine Erkrankung der Nachkommen, die durch Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft hervorgerufen wird (vgl. Begründung „Ethanol“ 1998). Wie Ethanol zu den entwicklungstoxischen Effekten führt, ist nicht ganz geklärt. Es wird jedoch im Allgemeinen davon ausgegangen, dass Acetaldehyd als primärer Metabolit von Ethanol zu den Effekten beitragen kann (WHO 1995).

## 4.6 Genotoxizität

Zu Acetaldehyd selbst liegen keine Daten vor.

Bei 24 Alkoholikern wurden erhöhte Werte an Acetaldehyd-Addukten mit der DNA ( $N^2$ -Ethylidendesoxyguanosin) in Lymphozyten und Granulozyten gefunden. Die durchschnittliche Addukthäufigkeit betrug  $3,4 \pm 3,8/10^7$  Nukleotide in Granulozyten und  $2,1 \pm 0,8/10^7$  Nukleotide in Lymphozyten, wobei eine große interindividuelle Streubreite auftrat. Bei 12 Vergleichspersonen mit keinem bzw. mäßigem Alkoholkonsum (höchstens 50 g Ethanol/Woche) lagen die Adduktspiegel jeweils unter der Nachweisgrenze von 0,5 Addukten/ $10^7$  Nukleotiden. Die Alkoholiker waren zugleich auch starke Raucher. Rauchen als Ursache der erhöhten Adduktspiegel konnte jedoch ausgeschlossen werden, da 5 Nichtalkoholiker, die starke Raucher waren, keine erhöhten  $N^2$ -Ethylidendesoxyguanosin-Adduktspiegel aufwiesen (Fang und Vaca 1997).

## 4.7 Kanzerogenität

Aus einer epidemiologischen Studie an Arbeitern einer Aldehydfabrik in der ehemaligen DDR können wegen grundlegender Mängel (k. A. über Anzahl der untersuchten Personen, geringe Fallzahl: 9 Karzinome, Mischexposition, k. A. über Konzentrationen in Abteilungen mit den angeblich höchsten Konzentrationen) keine Rückschlüsse auf die Kanzerogenität von Acetaldehyd gezogen werden (Bittersohl 1974, 1975).

In mehreren Studien wurde untersucht, ob Träger bestimmter Allele Acetaldehyd-metabolisierender Enzyme ein höheres Risiko haben, Tumoren zu entwickeln. Mehrere Enzyme, die am Metabolismus von Acetaldehyd beteiligt sind, sind polymorph: ADH3, ALDH2 und Glutathion-S-transferase M1 (GSTM1). Insbesondere die Träger der  $ADH3^{1-}$ ,  $ALDH2^{2-}$ ,  $GSTM1^0$ -Allele haben wahrscheinlich bei gleicher aufgenommener Alkoholmenge höhere Acetaldehydspiegel als die Vergleichspersonen mit den anderen Allelen (IARC 1999; Salaspuro 2003). Hervorzuheben sind die erhöhten Odds-Ratios für Tumoren des Mund-Rachen-Raumes und des Rachenraums bei Trinkern mit dem  $ADH3^{1-1-}$ -Genotyp (Coutelle et al. 1997; Harty et al. 1997). Bei homozygoten Trägern des inaktiven  $ALDH2^{2-}$ -Allels und bei Heterozygoten ist der Spiegel von Acetaldehyd nach Ethanolgabe 19- bzw. 6-mal höher als bei homozygoten Trägern des aktiven  $ALDH2^{1-}$ -Allels. Die Odds-Ratio für Ösophagustumoren bei heterozygoten  $ALDH2$ -Trägern war unabhängig vom Alkoholkonsum deutlich erhöht (Yokoyama et al. 1996). In einer Metaanalyse von Studien, in denen dieser Einfluss des  $ALDH2$ -Genotyps auf das Risiko für Ösophagustumoren untersucht wurde, wurden die Ergebnisse von Yokoyama et al. (1996) bestätigt. Das relative Risiko für starke Trinker mit dem  $ALDH2^{1-2-}$ -Genotyp ist bis zu 12fach höher als für Trinker mit dem  $ALDH2^{1-1-}$ -Genotyp. Zugleich wurde gezeigt, dass bei Vorliegen des  $ALDH2^{2-2-}$ -Genotyps, die Acetaldehydkonzentration im Blut nach Alkoholaufnahme offenbar so hoch ist, dass die akute Symptomatik diese Personen davon abhält zu trinken, und daher das Risiko für Ösophagustumoren bei diesen Personen nicht erhöht, sondern sogar niedriger als bei Personen mit zwei  $ALDH2^1$ -Allelen ist (Lewis und Smith 2005). Die Studien sind als Hinweise auf die kritische Rolle von Acetaldehyd bei der Ätiologie Ethanol-bedingter Tumoren des oberen Verdauungstraktes zu sehen.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Aus vergleichenden Untersuchungen zur sensorischen Reizwirkung von Acetaldehyd und Formaldehyd wurde ein Unterschied in der Reizwirkung von 1:1000 ermittelt. RD<sub>50</sub>-Werte (Konzentration, die zu einer Reduktion der Atemfrequenz auf 50% führt) lagen bei Mäusen für Acetaldehyd bei etwa 2900 ml/m<sup>3</sup> und für Formaldehyd zwischen 3,2 und 4,9 ml/m<sup>3</sup> (Steinhagen und Barrow 1984 in Nachtrag 1986). Bei F344-Ratten wurde eine RD<sub>50</sub> von 3740 ml/m<sup>3</sup> ermittelt. Die 50-minütige Exposition führte bei der gleichen Spezies ab 25 ml/m<sup>3</sup> zu einer signifikanten Vasodilatation (Stanek et al. 2001).

Nach 6-stündiger Exposition gegen 750 oder 1500 ml/m<sup>3</sup> über die Nase wurden bei je 5 männlichen Wistar-Ratten prozentuale Erhöhungen der Nichtprotein-Sulfhydrylgruppen im respiratorischen Epithel der Nase im Vergleich zur Kontrolle gefunden. Substanzbedingte histopathologische Veränderungen im Epithel der Nase wurden nicht beobachtet. Die „Unit Length Labeling Indices“ als Maß für die Zellproliferation sowie die Enzymaktivitäten von GST, GPx, FDH, ALDH (Abkürzungen s. Tabelle 2) im respiratorischen Epithel der Nase wurden durch Acetaldehyd nicht verändert (vgl. 3-tägige Exposition in Abschnitt 5.2.1; Cassee et al. 1996).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Alle sechs männlichen Hunde, die einmalig 600 mg Acetaldehyd/kg KG per Schlundsonde erhalten hatten, erbrachen sich. Die zwei Tiere mit den höchsten Plasmagehalten an Acetaldehyd zitterten leicht. 24 Stunden nach der Behandlung waren alle klinischen Zeichen reversibel (Booze und Oehme 1986).

Männliche Wistar-Ratten wurden einmalig mit 17,9 oder 35,8 mmol/kg KG (788 oder 1575 mg/kg KG) oral behandelt (k. w. A.). Fünf von sechs Tieren der höheren Dosisgruppe starben. 24 Stunden nach der Behandlung waren die Triglyceridgehalte in der Leber sowie die Serumenzyme (Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Sorbitdehydrogenase) normal, und in diesem Organ wurden keine histologischen Veränderungen beobachtet (Strubelt et al. 1987).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Untersuchungen zur wiederholten inhalativen Aufnahme von Acetaldehyd sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei Ratten traten nach wiederholter Exposition gegen Acetaldehyd Degenerationen des nasalen Epithels sowie Hyperplasien und Metaplasien auf (s. Tabelle 2). Das olfaktori-



Tab. 2. Wirkung von Acetaldehyd nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, je 5 ♂	<b>3 d,</b> 0, 750, 1500 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, „Nose-only“	<b>ab 750 ml/m<sup>3</sup>: LOAEC;</b> Inzidenzen an Einzelzellnekrosen im olfaktorischen Epithel ↑; <b>bei 1500 ml/m<sup>3</sup>:</b> Nichtprotein-Sulphydrylgruppen im respiratorischen Epithel der Nase ↑; keine Veränderung der Enzymaktivitäten von GST, GPx, FDH, ALDH im respiratorischen Epithel der Nase, keine Veränderung des „Unit Length Labeling Index“ als Maß für die Zellproliferation	Cassee et al. 1996
<b>Ratte,</b> Wistar, je 10 ♂/♀	<b>4 Wo,</b> 0, 400, 1000, 2200, 5000 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörperexposition	<b>400 ml/m<sup>3</sup>: LOAEC;</b> ♂ und ♀: Degenerationen des olfaktorischen Epithels ohne Hyper- und Metaplasien; <b>ab 1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> Wachstumsverzögerungen; <b>ab 2200 ml/m<sup>3</sup>:</b> ♂ und ♀: Degenerationen des olfaktorischen Epithels der Nase mit Hyper- und Metaplasien; Degenerationen des respiratorischen Epithels der Nase ohne Hyper- und Metaplasien, Degenerationen des Epithels des Larynx, oft mit Hyper- und Metaplasien; Degenerationen des Epithels der Trachea, oftmals mit Hyper- und Metaplasien; <b>bei 5000 ml/m<sup>3</sup>:</b> ♂ und ♀: Neutrophile ↑, Lymphozyten ↓, ♂: Monozyten ↑; ♂ und ♀: Degenerationen des respiratorischen Epithels der Nase mit Hyper- und Metaplasien; ♂: fokale Reizungen des Interstitiums der Lungen, fokale Hämorrhagien in den Lungen, kleine Herde verdichteter, zellreicher alveolärer Septen in den Lungen, mit erhöhter Anzahl an Makrophagen	Appelman et al. 1982
<b>Ratte,</b> Wistar, je 10 ♂	<b>4 Wo,</b> 0, 150, 500 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörperexposition	<b>150 ml/m<sup>3</sup>: NOAEC;</b> <b>bei 500 ml/m<sup>3</sup>: LOAEC;</b> olfaktorisches Epithel: Verlust von Microvilli, „Thinning“ und „Disarrangement“ des Epithels; restliche histologisch untersuchte Organe ohne auffälligen Befund (Schnittebenen: Nase 4, Larynx 3, Trachea 3, Lungenlappen 1); <b>Spitzen von 3000 ml/m<sup>3</sup> (bei 500 ml/m<sup>3</sup>):</b> Reizungen der Augen und der Nase; <b>Spitzen von 660 ml/m<sup>3</sup> (bei 150 ml/m<sup>3</sup>):</b> keine histologischen Veränderungen; Unterbrechungen der täglichen Expositionen um 1 1/2 h hatten keinen Einfluss auf die histologischen Veränderungen; biochem. Parameter der Lungenlavage ohne auffälligen Befund	Appelman et al. 1985 in Nachtrag 1986

## 18 Acetaldehyd

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, je 12 ♂	<b>5 Wo,</b> 0, 243 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper- exposition	<b>bei 243 ml/m<sup>3</sup>:</b> LOAEC; funktionelle Residualkapazität, Residualvolumen, totale Lungenkapazität, Atemfrequenz ↑, starke, subakute entzündliche Reaktionen in den Nasenhöhlen, Hyperplasien im olfaktorischen Epithel der Nase, polymorphonukleäre und mononukleäre Infiltrationen in die Submukosa; unterer Atemtrakt und Parenchym der Lungen ohne auffälligen Befund	Saldiva et al. 1985
<b>Ratte,</b> Wistar, je 20 ♂/♀ vgl. Abschnitt 5.7.2	<b>13–52 Wo,</b> 0, 750, 1500, 3000 ml/m <sup>3</sup> (höchste Konzentration: Absenkung auf 1000 ml/m <sup>3</sup> wegen Wachstumsverzögerungen, vorübergehender Körpergewichtsabnahme und früher Mortalität), 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper- exposition, Zwischenuntersuchungen nach 13, 26, 52 Wo	<b>ab 1500 ml/m<sup>3</sup>:</b> nach 52 Wo: Wachstumsverzögerung; <b>bei 3000/1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> nach 4 Mo: Wachstumsverzögerung, nach 6 Mo: erschwerte Atmung, Salivation, Maulatmung, nach 52 Wo: Mortalität ↑  <b>olfaktorisches Epithel:</b> nach 13/26 Wo: ab 750 ml/m <sup>3</sup> : konzentrationsabh. Degenerationen (Abflachung, Zellnekrosen, Riesenzellen); nach 52 Wo: ab 750 ml/m <sup>3</sup> : Degenerationen, fokale Basalzellhyperplasien, bei 3000 ml/m <sup>3</sup> : Verlust von Bowmanschen Drüsen und Nervenfaserbündeln; <b>respiratorisches Epithel:</b> nach 13 Wo: bei 3000 ml/m <sup>3</sup> : Degenerationen; nach 26 Wo: ab 1500 ml/m <sup>3</sup> : Degenerationen, Hyper- und Metaplasien, Hyperkeratosen, bei 3000 ml/m <sup>3</sup> : Rhinitis; nach 52 Wo: ab 1500 ml/m <sup>3</sup> : Degenerationen, bei 3000 ml/m <sup>3</sup> : Hyper- und metaplastische Änderungen mit Keratinisierung, papillomatöse Hyperplasien, Proliferation atypischer Basalzellen, Rhinitis, Sinusitis; <b>Larynx:</b> nach 13/26 Wo: bei 3000 ml/m <sup>3</sup> : Hyperplasien, Plattenepithelmetaplasien, Schäden zeitabhängig, nach 52 Wo: ab 1500 ml/m <sup>3</sup> : Hyperplasien, Metaplasien, Keratinisierung  keine NOAEC	Woutersen et al. 1985

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Hamster,</b> Syrischer Gold- hamster, je 10 ♂/♀	<b>90 d,</b> 0, 390, 1340, 4560 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper- exposition	<b>bei 390 ml/m<sup>3</sup>: NOAEC;</b> <b>ab 1340 ml/m<sup>3</sup>: LOAEC;</b> histologische Ver- änderungen in der Trachea: Keratinisierung der Epithelien, Vorkommen geschichteter Epithelien („metaplastic epithelium“); ♂: rel. Nieren- gewichte ↑; <b>bei 4560 ml/m<sup>3</sup>:</b> Wachstumsverzögerungen, Reizungen der Augen und der Nase, rel. Herz- und Lungengewichte ↑, alkalische Phosphatase im Serum ↑, Rhinitis, histologische Veränderun- gen in der Nasenhöhle: Nekrosen und Meta- plasien im respiratorischen und olfaktorischen Epithel, Verschwinden subepithelialer Drüsen, Dünnerwerden der Nasenmuschelknochen, Keratinisierung der Epithelien; Bronchien: fokale Bronchopneumonie, Akkumulationen von pig- menthaltigen Makrophagen und fokale Reizungen im Interstitium; Larynx: respiratorisches Epithel umgebildet zu Plattenepithel, Plattenepithel kera- tinisiert; ♀: Anzahl der Erythrozyten ↑, Anzahl der Leukozyten ↓, rel. Herz-, Nieren-, Lungen-, Gehirngewichte ↑; ♂: rel. Testesgewichte ↑	Kruysse et al. 1975
<b>Hamster,</b> Syrischer Gold- hamster, je 35 ♂	<b>52 Wo,</b> 0, 1500 ml/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörper- exposition	<b>bei 1500 ml/m<sup>3</sup>: LOAEC;</b> nach 39 Wo Morta- lität ↑, leichte Anämie, Proteingehalt im Urin ↑, Aktivität der Glutaminooxalacetattransaminase im Urin ↑, keine histologischen Veränderungen in den Nieren, histologische Veränderungen in nasaler Mukosa und Trachea (Hyperplasien, Plattenepithelmetaplasien, Entzündungen)	Feron et al. 1979 in Nachtrag 1982
<b>Hamster,</b> Syrischer Gold- hamster, je 30 ♂/♀ vgl. Abschnitt 5.7.2	<b>52 Wo,</b> 0, 2500 ml/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/Wo, Ganzkörperexposi- tion, Konzentra- tion nach 9 Wo stufenweise auf 1650 ml/m <sup>3</sup> erniedrigt (ab Wo 45) wegen Wachs- tumsverzögerun- gen, früher Morta- lität	<b>bei 2500/1650 ml/m<sup>3</sup>: LOAEC;</b> Mortalität ↑, KG ↓; ♀: rel. Lungen- und Nierengewichte ↑, Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum ↑; Nase: Rhinitis, Dünnerwerden und Degenera- tionen des olfaktorischen Epithels, Hyper- und Metaplasien des respiratorischen Epithels und Verdickung der Submukosa, nahezu ausschließ- lich im dorso-medialen Teil der Nasenhöhle, metaplastisches geschichtetes Plattenepithel; Larynx: leichte bis mäßige fokale Metaplasien des Epithels, atrophische, entzündliche, hyper- plastische und metaplastische Veränderungen; Trachea: leichte bis mäßige fokale Metaplasien des Epithels	Feron et al. 1982

Abkürzungen: ALDH: Aldehyddehydrogenase, FDH: Formaldehyddehydrogenase,  
GPx: Glutathionperoxidase, GST: Glutathion-S-transferase

## 20 Acetaldehyd

sche Epithel ist bereits bei niedrigeren Konzentrationen als das respiratorische Epithel betroffen. So traten bereits ab  $243 \text{ ml/m}^3$  nach 5-wöchiger Exposition Degenerationen am olfaktorischen Epithel auf (Saldiva et al. 1985), während am respiratorischen Epithel nach 4-wöchiger Exposition erst ab etwa  $2200 \text{ ml/m}^3$  Degenerationen beobachtet wurden (Appelman et al. 1982). Aus einer 4-wöchigen Studie an Ratten kann eine NOAEC für degenerative Veränderungen am olfaktorischen Epithel von  $150 \text{ ml/m}^3$  abgeleitet werden (Appelman et al. 1985 in Nachtrag 1986). Nach 13-wöchiger bis 2-jähriger Exposition gegen  $750 \text{ ml/m}^3$  wurden Degenerationen mit oder ohne Hyper- und Metaplasien am olfaktorischen Epithel und ab  $1500 \text{ ml/m}^3$  Degenerationen des respiratorischen Epithels mit Metaplasien und Hyperkeratosen gefunden. Eine NOAEC für diesen Expositionszeitraum wurde nicht erhalten (Woutersen et al. 1985, s. auch Tabelle 8).

Bei Hamstern wurden nach 90-tägiger Exposition ab  $1430 \text{ ml/m}^3$  entzündliche Veränderungen im Larynx mit Hyper- und Metaplasien beobachtet. Daraus ergibt sich eine NOAEC für die histologischen Veränderungen im Larynx von  $390 \text{ ml/m}^3$  (Kruysse et al. 1975). Nach 52-wöchiger Exposition kam es ab etwa  $1500 \text{ ml/m}^3$  auch zu Veränderungen an der Trachea und ab  $2500/1650 \text{ ml/m}^3$  (die Konzentration wurde wegen Wachstumsverzögerungen und früher Mortalität nach 9 Wochen bis zur 45. Woche stufenweise auf  $1650 \text{ ml/m}^3$  erniedrigt) zu Veränderungen am nasalen Epithel (Feron et al. 1979 in Nachtrag 1982; Feron et al. 1982).

Bei einer 22-tägigen Untersuchung wurden Sprague-Dawley-Ratten kontinuierlich gegen aufsteigende Acetaldehydkonzentrationen ( $750\text{--}2500 \text{ mg/m}^3$ ;  $410\text{--}1365 \text{ ml/m}^3$ ) exponiert (WHO 1995). Da nicht deutlich wird, auf welche Konzentration die beobachteten Effekte zurückgeführt werden können, wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Tabelle 3 umfasst die Untersuchungen zur wiederholten oralen Verabreichung von Acetaldehyd.

Nach 4-wöchiger Gabe an Ratten traten ab  $675 \text{ mg/kg KG}$  und Tag Erniedrigungen des Futter- und Wasserverbrauchs sowie Hyperkeratosen des Vormagens auf. Es ergab sich ein NOAEL von  $125 \text{ mg/kg KG}$  und Tag (Til et al. 1988). Die 11-wöchige orale Aufnahme führte bei der gleichen Spezies ab  $500 \text{ mg/kg KG}$  und Tag zur Akkumulation von Fetten und zu entzündlichen Veränderungen in der Leber (Jokelainen et al. 2000; Matysiak-Budnik et al. 1996). Für diese Effekte kann ein NOAEL von  $120 \text{ mg/kg KG}$  und Tag abgeleitet werden (Matysiak-Budnik et al. 1996).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 5.2.4 Intravenöse Aufnahme

Bei jeweils 6 männlichen Hartley-Meerschweinchen, die mehrmalig i.v. 0, 20, 40 oder  $80 \text{ mg Acetaldehyd/kg KG}$  in Natriumchloridlösung im Abstand von 15 Minuten erhalten hatten (Reinheit  $>95\%$ ), kam es zu dosisabhängigen Erhöhungen des intratrachealen Drucks und der vaskulären Permeabilität (Berti et al. 1994).

Tab. 3. Wirkung von Acetaldehyd nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, je 10 ♂/♀	<b>4 Wo,</b> 0, 25, 125, 675 mg/kg KG und d, im Trinkwasser	<b>125 mg/kg KG und d:</b> NOAEL; <b>bei 675 mg/kg KG und d:</b> ♂ und ♀: Futter- und Wasserverbrauch ↓, leichte bis mäßige Hyperkeratosen des Vormagens	Til et al. 1988
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♂	<b>11 Wo,</b> 0; 0,7% im Trinkwasser (ca. 0, 875 mg/kg KG und d bei Annahme von 50 ml und einem KG von 400 g); Kontrollen: Wasser	<b>bei 875 mg/kg KG und d:</b> immunhistochem. nachweisbare Acetaldehyd-Protein-Addukte in Hepatozyten ↑, periportale Fettspeicherung, Aspartataminotransferase und Alaninamino- transferase im Serum unverändert	Jokelainen et al. 2000
<b>Ratte,</b> Wistar, 4 ♂ niedrigere Dosis, 10 ♂ höhere Dosis, 10 ♂ Kontrollen	<b>11 Wo,</b> 0, 20, 120 mM im Trinkwasser (0, 120, 500 mg/kg KG); Kontrollen: Wasser	<b>120 mg/kg KG und d:</b> NOAEL; <b>bei 500 mg/kg KG und d:</b> Triglyceride in der Leber ↑; Histologie in der Leber: mikrovesi- kuläre fettige Degenerationen und Akkumula- tion von Fett, entzündliche Veränderungen; KG und Trinkwasseraufnahme ohne auffälligen Befund	Matysiak- Budnik et al. 1996
<b>Ratte,</b> k. w. A.	<b>6 Mo,</b> 0,05% im Trinkwasser (ca. 40 mg/kg KG und d laut WHO 1995)	<b>bei 40 mg/kg KG und d:</b> Kollagensynthese in der Leber ↑; toxikologische Bedeutung laut WHO unklar, keine weiteren Untersuchungen	WHO 1995

### 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei einem Test an Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 404 erwies sich Acetaldehyd als nicht hautreizend. Bei einem weiteren, nicht nach Prüfrichtlinie durchgeführten Test, führten 500 mg Acetaldehyd bei der gleichen Spezies zu leichten Reizungen an der Haut (k. w. A.; ECB 2000).

40 mg Acetaldehyd wirkte an den Augen von Kaninchen stark reizend (k. w. A.; ECB 2000).

### 5.4 Allergene Wirkung

Bei einem modifizierten „Cumulative-Contact-Enhancement-Test“ an weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erwies sich Acetaldehyd als sensibilisierend an der Haut. Die Induktionsbehandlung erfolgte dabei durch 24-stündige okklusive Applika-

## 22 Acetaldehyd

tion einer 15%igen Zubereitung von Acetaldehyd in physiologischer Kochsalzlösung am 1., 3., 8. und 10. Tag sowie durch zweimalige i.d. Injektion von jeweils 0,1 ml Freundschem kompletten Adjuvans (FCA) am 7. Tag. 14 Tage später erfolgte eine 24-stündige, okklusive Auslösebehandlung mit jeweils 15 µl einer 2,5%-, 5,0%- und 10,0%igen Zubereitung von Acetaldehyd in physiologischer Kochsalzlösung bei jeweils 15 Tieren. Es zeigten sich bei der 48-Stunden-Ablesung positive Reaktionen bei vier, sieben bzw. 13 Tieren. Bei der 72-Stunden-Ablesung reagierten fünf, neun bzw. 13 Tiere positiv. Bei einer erneuten, 78 Tage nach Beginn der Untersuchung durchgeführten Auslösebehandlung zeigte jedoch keines der Tiere eine positive Reaktion auf eine 0,03%ige und eine 2,5%ige Acetaldehyd-Zubereitung in physiologischer Kochsalzlösung. Von den zur Induktion mit 5% Formaldehyd in physiologischer Kochsalzlösung vorbehandelten Tieren reagierten bei der ersten Auslösebehandlung acht auf 0,1% und 11 auf 0,3% Formaldehyd (72-Stunden-Ablesung) und bei der erneuten Auslösebehandlung keines, sechs bzw. neun Tiere auf 0,1%; 0,3% bzw. 1% Formaldehyd positiv (72-Stunden-Ablesung). Kreuzreaktionen zwischen Acetaldehyd und Formaldehyd wurden in dieser Untersuchung nicht beobachtet (Bergh und Karlberg 1999).

In einem Abstract wird berichtet, dass Acetaldehyd im Maximierungstest eine geringere Wirkung hatte als Formaldehyd und etwa gleich wirksam war wie Propionaldehyd und Benzaldehyd (Momma et al. 1995). Da sämtliche experimentelle Angaben fehlen, ist dieser Befund nicht für die Bewertung verwendbar.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Jeweils 5–10 männlichen Hybrid-Mäusen (C57BL/6J×C3H/He) wurde i.p. 0; 62,5; 125 oder 250 mg Acetaldehyd/kg KG in Kochsalzlösung 5 Tage lang täglich verabreicht. Fünf Wochen nach Behandlungsbeginn war die Spermienzahl in den Nebenhoden bei der höchsten Dosisgruppe im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht. Die relativen Hodengewichte und die relativen Gewichte der Samenblasen blieben durch die Behandlung unverändert (Lähdetie 1988). Die Befunde sprechen bei den eingesetzten Mengen an Acetaldehyd nicht für eine substanzbedingte Beeinträchtigung der Fertilität der männlichen Tiere.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Als Hauptmetabolit des Ethanol wird Acetaldehyd als Ursache für die entwicklungstoxischen Effekte, die bei Kindern von alkoholkranken Müttern auftreten, diskutiert. Die meisten Untersuchungen zur fruchtschädigenden Wirkung von Acetaldehyd wurden daher im Hinblick auf diese Fragestellung durchgeführt.

### In vitro

Acetaldehyd führte ab 100 µM zu einer dosisabhängigen Erniedrigung der Zellzahlen von kultivierten Morulae-Blastozysten von Mäusen. Ab 10 µM wurden in den kultivierten Morulae-Blastozysten bereits SCEs induziert (Lau et al. 1991).

Zur Untersuchung der Entwicklung von Rattenembryonen wurden „Whole Embryo Cultures“ ab dem 10. Gestationstag für 25 Stunden mit Acetaldehydkonzentrationen zwischen 5 und 100  $\mu\text{M}$  inkubiert. Ab 25  $\mu\text{M}$  waren der Gesamtproteingehalt und die maximale Kopflänge absolut und relativ zur Scheitel-Rumpf-Länge im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erniedrigt. Bei 100  $\mu\text{M}$  überlebte nur einer der 23 Embryonen. 5  $\mu\text{M}$  führte zu keinen Effekten (Campbell und Fantel 1983).

Die Kultivierung von 10 Tage alten Ratten-Embryonen für 30 bis 48 Stunden in einem Medium mit 0, 10 oder 20  $\mu\text{g}$  Acetaldehyd/ml (0, 23 und 0,46 mM) führte bei 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  zu 100% Embryoletalität und bei 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  zu Wachstumsretardierungen und teratogenen Effekten (Giavini et al. 1992).

Jeweils 8–10 Rattenembryonen im Alter von 10 Tagen wurden für 8 Stunden in einem Medium kultiviert, das 30–60  $\mu\text{g}$  Acetaldehyd/ml (0,68–1,36 mM) enthielt. Bereits bei 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  war der Anteil missgebildeter Embryonen im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht, und bei 45 und 60  $\mu\text{g}/\text{ml}$  waren alle Embryonen betroffen. Es wurde eine deutliche Korrelation zwischen den missgebildeten Organen (Enzephalon, Processus maxillaris, Arcus branchialis) und den apoptotischen Bereichen (Neuroepithel, Processus maxillaris, Arcus branchialis), die mittels der TUNEL-Technik histologisch erfasst wurden, beobachtet. Die Autoren schließen daher, dass Apoptose eine Rolle bei den Missbildungen spielt (Menegola et al. 2001).

Die vorliegenden In-vitro-Testsysteme lassen ein fruchtschädigendes Potenzial von Acetaldehyd erkennen, das vermutlich auf die stark zytotoxischen oder genotoxischen Eigenschaften zurückzuführen ist.

### **In vivo**

Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Mäusen sind in Tabelle 4 zusammengefasst; die meisten Studien wurden mit intraperitonealer oder intravenöser Verabreichung, nur eine Studie mit oraler Gabe durchgeführt (s. Tabelle 4).

#### **– Pränatale Entwicklungstoxizität**

Eine verzögerte Bildung der Blastozyste wurde bei Ratten nach intravenöser Injektion sehr geringer Konzentrationen an Acetaldehyd von 0,15–0,2  $\mu\text{M}$  am 5. Gestationstag berichtet (Checiu et al. 1984). Die Übertragung dieses Befundes auf den Menschen ist nicht plausibel, da die endogene Konzentration von Acetaldehyd im menschlichen Blut etwa 10-fach höher ist. Außerdem ist die Studie schlecht dokumentiert, und da auch nur eine Dosis getestet wurde, ist diese Studie nicht verwertbar. Zum Vergleich waren 5  $\mu\text{M}$  Acetaldehyd in In-vitro-Studien an 10 Tage alten Rattenembryonen ohne Wirkung (Campbell und Fantel 1983).

Bei einer Untersuchung mit Injektion von Acetaldehyd in die Amnionflüssigkeit trächtiger Ratten (Barilyak und Kozachuk 1983) ist zu vermuten, dass die beobachtete hohe Embryo-/Fetoletalität ursächlich durch die ungewöhnliche Art der Substanzapplikation hervorgerufen wurde. Die Ergebnisse können daher nicht für eine quantitative Betrachtung herangezogen werden.

Die intraperitoneale Verabreichung von Acetaldehyd an Ratten vom 8. bis 15. Gestationstag bzw. an einzelnen dieser Tage ließ bereits bei der niedrigsten Dosis von 50 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Resorptionsrate, Fetoletalität und Missbildungen erkennen; bei den Muttertieren war bei dieser Dosierung die Körpergewichtszunahme

## 24 Acetaldehyd

Tab. 4. Entwicklungstoxizitätsstudien mit Acetaldehyd

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 29 trächtige ♀, Kontrollen 25 ♀	<b>GD 5,</b> 150–200 nM, 0,5 ml/100 g KG, (0,03–0,04 µg/kg KG), i.v., k. A. zum Löse- mittel, Kontrollen unbehandelt, Unter- suchung GD 6	<b>0,03–0,04 µg/kg KG und Tag:</b> <u>Embryonen:</u> verzögerte Bildung der Blastozyste; <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Checiu et al. 1984
<b>Ratte,</b> Wistar, 10–12 trächtige ♀	<b>GD 13,</b> 1, 10%, 0,02 ml/Ratte (1,3; 13 mg/kg KG unter der Annahme eines KG von 200 g), Injektion in Amnions- flüssigkeit, in Koch- salzlösung, Kontrol- len: Kochsalzlösung, Untersuchung GD 20	<b>1,3 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Mortalität 70%, Inzidenzen an Missbildungen (Kraniozele, Hydrozepha- lus) ↑; <b>13 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Mortalität 100%; <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Barilyak und Kozachuk 1983
<b>Ratte,</b> k. A. zum Stamm und zur Tierzahl	<b>GD 8–13,</b> 0, 10, 50 mg/kg KG, i.p., in Kochsalz- lösung, Kontrollen: Kochsalzlösung, Untersuchungszeit- punkt postnatal (k. w. A.)	<b>10 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Nachkommen:</u> Auffälligkeiten bei Verhaltenstests („Surface Righting“); <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität; <b>50 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Nachkommen:</u> Auffälligkeiten bei Verhaltenstests (Wasserlabyrinth, Lern- verhalten, „Auditory Startle“); <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Schreiner et al. 1987
<b>Ratte,</b> CF, 7–9 trächtige ♀	<b>GD 8–15,</b> 0, 50, 75, 100, 150 mg/kg KG und d, i.p., in Kochsalzlö- sung, Kontrollen Kochsalzlösung oder unbehandelt, Untersu- chung GD 21	<b>ab 50 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Resorptionsquote dosisabhängig ↑, Anzahl toter Feten dosisabhängig ↑, KG ↓, Inzidenzen an Missbildungen (Mikrozepha- lie, Mikrognathie, Mikromelie, Syndaktylie, Hydronephrose, Ödeme und subkutane Hämorrhagien im Gesicht und an den Pfoten) ↑, verzögerte Ossifikationen; <u>Muttertiere:</u> bis GD 16 Futter- und Wasser- verbrauch und KG-Zunahme ↓; <b>150 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Muttertiere:</u> Letalität	Padmanabhan et al. 1983



Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> CF, 6–10 trächtige ♀, Kontrolle 13	<b>GD 10, 11 oder 12,</b> <b>GD 10–12,</b> 0, 50, 75, 100 mg/kg KG und d, i.p., in Kochsalz- lösung, Kontrollen Kochsalzlösung, Untersuchung GD 21	<b>ab 50 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Resorptionsquote ↑, Wachstumsver- zögerungen, KG ↓, Plazentagewicht ↓, Inzidenzen an Missbildungen (Mikro- zephalie, Mikrognathie, Mikromelie, Hydrozephalie, Exenzephalie, Ödeme und Hämorrhagien) ↑; <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Sreenathan et al. 1982
<b>Ratte,</b> CF, k. A. zur Tierzahl, Auswertung von insgesamt 5–9 Würfen	<b>GD 8–15,</b> 0, 50 mg/kg KG und d, i.p., in Kochsalz- lösung, Kontrollen Kochsalzlösung, Untersuchung GD 16–21	<b>50 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Missbildungen des Skeletts (Rippenhöcker), verzögerte Ossifikationen; <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Sreenathan et al. 1984
<b>Ratte,</b> Sprague- Dawley, k. A. zur Tierzahl	<b>GD 9–12,</b> 0, 1%ige Lösung, i.p. (100 mg/kg KG und d), in physiologi- scher Kochsalzlösung, Kontrollen 0,9%ige Kochsalzlösung, Untersuchung GD 12	<b>100 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Kopflänge ↓, Kopf-Steiß-Länge und „Morphological Score“ unverändert; <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Ali und Persaud 1988
<b>Ratte,</b> Crl:COBS, CD@(SD)BR, 22 trächtige ♀	<b>GD 6–15,</b> 0, 400 mg/kg KG und d, Schlundsonde, in destilliertem Wasser, Kontrollen Mais- keimöl, Untersuchung GD 20	<b>400 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> NOAEL; <u>Muttertiere:</u> Wasser- und Futterverbrauch ↑, sonst keine Effekte (bzgl. Mortalität, klini- sche Untersuchung, KG, makroskopische Befunde)	Rhône- Poulenc 1983
<b>Maus,</b> CFLP, 12–16 trächtige ♀	<b>GD 7–9,</b> 1, 2% (v/v); 0,1 ml/25 g KG, (ca. 31, 62 mg/kg KG), i.v., in Kochsalzlö- sung, Kontrollen: Kochsalz- lösung, Untersuchung GD 10 und 19	<b>ab 31 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Resorptionsquote ↑ (GD 10, 19), Kopf-Steiß-Länge ↓ (GD 10, 19), Neural- rohrdefekte (GD 10); KG ↓ (GD 19), keine äußerlich sichtbaren Anomalien (GD 19); <b>62 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Muttertiere:</u> vorübergehende lokomotorische Störungen, keine Veränderungen des KG	O'Shea und Kaufman 1979

## 26 Acetaldehyd

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> CFLP, 6–9 trächtige ♀	<b>GD 6, 7 oder 8,</b> <b>GD 6–8, GD 7–8,</b> <b>GD 7–9,</b> 2% (v/v); 0,1 ml/25 g KG, (ca. 62 mg/kg KG), i.v., in Kochsalz- lösung, Kontrollen: Kochsalz- lösung oder unbehan- delt, Untersuchung GD 10 und 12	<b>62 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Resorptionsrate ↑, Kopf-Steiß- Länge ↓, Proteingehalt ↓, Neuralrohr- defekte; <u>Muttertiere:</u> keine Veränderungen des KG	O'Shea und Kaufman 1981
<b>Maus,</b> C57BL/6J, k. A. zur Tier- zahl, Auswer- tung von je 4–14 Würfen/ Zeitpunkt	<b>GD 7, 8, 9 oder 10,</b> einmalig täglich 320 mg/kg KG oder zweimalig 320 mg/kg KG (zeitlicher Abstand: 30 min oder 6 h), i.p., in Erdnussöl, Kontrollen: Erdnussöl, Untersuchung GD 18	<b>320 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> Inzidenzen von Missbildungen (Omphalozele, mandibuläre Hypoplasie, Polydaktylie) ↑, Behandlung an GD 7 oder 8 führte zu Missbildungen des Gesichts, Behandlung an GD 9 oder 10 führte zu Missbildungen der vorderen Gliedmaßen; <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität; Resorptionsrate nicht verändert	Webster et al. 1983
<b>Maus,</b> LACA, k. A. zur Tierzahl	<b>GD 9,</b> 0, 2, 4, 6%, 8 ml/kg KG, (160, 320, 480 mg/kg KG), i.p., in Kochsalz- lösung, Kontrollen: Kochsalzlösung, Untersuchung GD 19	<b>bis 480 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> mikroskopische Untersuchung ohne auffälligen Befund, keine Effekte auf die DNA-Synthese, keine weiteren Unter- suchungen; <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Bannigan und Burke 1982
<b>Maus,</b> CD-1, k. A. zur Tierzahl, Auswertung von je 8 Würfen, unbehandelte Kontrollen 14 Würfe	<b>GD 9,</b> 5×200 mg/kg KG (im Abstand von 2 h), i.p., in Kochsalz- lösung, Kontrollen: Kochsalz- lösung oder unbehan- delt, Untersuchung GD 18	<b>5×200 mg/kg KG und Tag:</b> <u>Feten:</u> keine Effekte (Resorptionsrate, Anzahl toter Feten, Inzidenz missgebildeter Feten, KG); <u>Muttertiere:</u> k. A. zur Toxizität	Blakley und Scott 1984 b

Abkürzungen: GD: Gestationstag

verringert. Dosierungen von 150 mg/kg KG und Tag waren letal für die Muttertiere (Padmanabhan et al. 1983; Sreenathan et al. 1982, 1984).

In der einzig vorliegenden oralen Entwicklungstoxizitätsstudie wurde 22 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten 400 mg Acetaldehyd/kg KG und Tag vom 6. bis 15. Gestationstag per Schlundsonde in destilliertem Wasser verabreicht. Die Kontrollen erhielten Maiskeimöl. Bei der Untersuchung am 20. Gestationstag waren bei den Muttertieren Trächtigkeitsquote, Anzahl der Corpora lutea, der Implantationen und der Resorptionen sowie bei den Feten die Untersuchung des Skeletts und der Organe ohne auffälligen Befund. Maternale Toxizität wurde nicht beobachtet, jedoch war der Futter- und Wasserverbrauch der Muttertiere erhöht (Rhône-Poulenc 1983; Tabelle 4).

Bei intravenöser Verabreichung von Acetaldehyd an Mäuse vom 7. bis 9. Gestationstag waren ab der niedrigsten Dosis von 31 mg/kg KG die Resorptionen erhöht sowie die Kopf-Steiß-Länge verringert und Anomalien wie Neuralrohrdefekte vermehrt (O'Shea und Kaufman 1979). Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass die intravenöse Substanzgabe an Mäuse bei den Muttertieren Stress verursacht, wobei gerade bei der Maus Stress (wie Hitze) nachgewiesenermaßen schon alleine verschiedene Missbildungen (z. B. Gaumenspalten, Neuralrohrdefekte) bei den Nachkommen verursachen kann (Shiota 1988). Auch ist die tägliche Injektionsdauer nicht angegeben. Da bei den Muttertieren kurzzeitige Intoxikationssymptome auftraten, ist von einer zügigen Injektion und damit von einer Bolusgabe auszugehen. Die Studie ist somit zur Bewertung der kontinuierlichen inhalativen Exposition am Arbeitsplatz nicht geeignet.

Vermehrt zeigten sich Missbildungen wie Mikrozephalie, Mikrognathie, Mikromelie, Syndaktylie, Hydronephrose, Ödeme und subkutane Hämorrhagien nach intraperitonealer Verabreichung von 320 mg Acetaldehyd/kg KG an einem der Gestationstage 7 bis 10 (Webster et al. 1983). Die fünfmalige intraperitoneale Gabe von 200 mg Acetaldehyd/kg KG im Abstand von 2 Stunden, entsprechend 1000 mg/kg KG, am 9. Gestationstag führte dagegen zu keinen fetalen Effekten (Blakley und Scott 1984 b).

#### – Postnatale Entwicklungstoxizität

Nach intraperitonealer Verabreichung von Acetaldehyd vom 8. bis 13. Gestationstag waren bei den Nachkommen sowohl bei 10 als auch bei 50 mg/kg KG und Tag Auffälligkeiten bei Verhaltenstests zu beobachten (Schreiner et al. 1987). Angaben zur maternalen Toxizität wurden nicht gemacht. Da es sich um einen Abstract ohne weitere Angaben handelt und auch keine Angaben zur Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen vorliegen, wodurch die Verhaltensparameter beeinflusst werden können, sind diese Befunde nicht verwertbar.

## 5.6 Genotoxizität

In Tabelle 5 sind die zahlreichen Untersuchungen zur Genotoxizität von Acetaldehyd in vitro zusammengefasst.

## 28 Acetaldehyd

Tab. 5. Untersuchungen zur Genotoxizität von Acetaldehyd in vitro

Testsystem		Konzentration	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
			– m. A.	+ m. A.		
Bakterien						
Differenzielle Abtötung	E. coli K-12 343/636 und 343/591	bis 370 mM (16,3 mg/ml)	–	n. d.	bei 123 mM (5,4 mg/ml) keine überlebende Kolonie	Hellmér und Bolcsfoldi 1992
Differenzielle Abtötung	E. coli pol A <sup>+</sup> /pol A <sup>–</sup>	10 µl/Platte (7830 µg/Platte)	schwach +	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Rosenkranz 1977
BMT (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, E. coli WP2 uvrA	0,5% in Luft, k. w. A.	–	–	nicht verwertbar, da k. A., ob geschlossenes System	IARC 1999
BMT (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535	10 µg/Platte	–	–	k. A. zur Zytotoxizität	Dellarco 1988
BMT (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA100	k. A. zur Konzentration	–	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Dellarco 1988
BMT (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535	0,01–2,5 µmol/Platte (0,44–110 µg/Platte)	–	–	k. A. zur Zytotoxizität	Pool und Wiessler 1981
BMT (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535, TA1538	10 µl/Platte (7830 µg/Platte)	–	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Rosenkranz 1977
BMT (Präinkubation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	bis 10000 µg/Platte, verdünnt in 95% Ethanol	–	–	Zytotoxizität bei 10000 µg/Platte	Mortelmans et al. 1986
BMT (Präinkubation)	S. typhimurium TA102, TA104	bis 1 mg/Platte	–	n. d.	höchste nicht-toxische Dosis bei > 114 µmol (5 mg)	Marnett et al. 1985

Tab. 5. Fortsetzung

Testsystem		Konzentration	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
			– m. A.	+ m. A.		
BMT (Präinkubation)	<i>S. typhimurium</i> TA100	k. A. zur Konzentration	n. d.	–	k. A. zur Zytotoxizität	Sasaki und Endo 1978
BMT (Präinkubation)	<i>E. coli</i> WP2 uvrA	880 µM (39 µg/ml)	+	n. d.	nach 30 min 31% Letalität	Véghelyi et al. 1978
BMT (Präinkubation)	<i>E. coli</i> WP2 uvrA	20–10000 µM (0,88–441 µg/ml)	–	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Hemminki et al. 1980
BMT (Präinkubation)	<i>E. coli</i> WP2 uvrA trp <sup>–</sup>	0,1% (780 µg/ml)	+	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Igali und Gázsó 1980
<b>Säugetierzellen</b>						
SCE	Human-lymphozyten	$2 \times 10^{-3}$ , $1 \times 10^{-2}\%$ (v/v) (16, 78 µg/ml)	+	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Obe et al. 1986
SCE	Human-lymphozyten	0,0005– 0,001% (v/v) (4–8 µg/ml)	+ ab 4 µg/ml	n. d.	> 0,001% (8 µg/ml) Zytotoxizität	Jansson 1982
SCE	Human-lymphozyten	0,063–2 mM (2,8–88 µg/ml)	+ ab 0,25 mM (11 µg/ml)	n. d.	ab 0,5 mM (22 µg/ml) Proliferationsindex ↓	Norppa et al. 1985
SCE	Human-lymphozyten	0,0005– 0,002% (4–16 µg/ml)	+ ab 0,001% (8 µg/ml)	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Ristow und Obe 1978
SCE	Human-lymphozyten	90–1080 µM (4–48 µg/ml)	+ ab 0,72 mM (29 µg/ml)	n. d.	> 1080 µM (48 µg/ml) Zytotoxizität	Böhlke et al. 1983
SCE	Human-lymphozyten	1–100 µM (0,04–4,4 µg/ml)	+ bei 0,1 mM (4,4 µg/ml)	n. d.	keine Zytotoxizität im getesteten Konzentrationsbereich	Knadle 1985
SCE	Human-lymphozyten	100–400 µM (4,4–18 µg/ml)	+ ab 0,1 mM (4,4 µg/ml)	n. d.	keine Zytotoxizität im getesteten Konzentrationsbereich	Helander und Lindahl-Kiessling 1991

### 30 Acetaldehyd

Tab. 5. Fortsetzung

Testsystem		Konzentration	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
			– m. A.	+ m. A.		
SCE	Human-lymphozyten	250–500 µM (11–22 µg/ml)	n. d. + ab 0,25 mM (11 µg/ml)	– n. d.	keine Zytotoxizität im getesteten Konzentrationsbereich	Sipi et al. 1992
SCE	Human-lymphozyten	20; 40 µg/ml (0,45, 0,91 mM)	+ 20 µg/ml (0,45 mM)	n. d.	> 1 mg/ml (23 mM) Zytotoxizität	Badr und Hussain 1977
SCE	Human-lymphozyten	0,1–0,3 mM (4,4–13 µg/ml) 70 h; 0,6–2,4 mM (26–106 µg/ml) 1 h	+ ab 0,1 mM (4,4 µg/ml) bei 70 h, ab 0,6 mM (26 µg/ml) bei 1 h	n. d.	keine drastische Abnahme des Proliferationsindex im getesteten Konzentrationsbereich	He und Lambert 1985
SCE	Human-lymphozyten	0,1–2,4 mM (4,4–106 µg/ml)	+ ab 0,1 mM (4,4 µg/ml)	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Lambert und He 1988
SCE	Human-lymphozyten	20–400 µM (0,9–18 µg/ml)	+ ab 40 µM (1,8 µg/ml)	n. d.	400 µM (18 µg/ml) zytotoxisch	Veghelyi et al. 1978
SCE	CHO-Zellen	20–400 µM (0,9–18 µg/ml)	+ ab 40 µM (1,8 µg/ml)	n. d.	880 µM (39 µg/ml) 100% der Zellen tot	Veghelyi et al. 1978
SCE	CHO-Zellen	30–300 µM (1,3–13 µg/ml)	+ ab 30 µM (1,3 µg/ml)	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Brambilla et al. 1986
SCE	CHO-Zellen	8–80 µg/ml (0,18–1,8 mM) (–m. A.); 0,8–40 µg/ml (0,02–0,9 mM) (+ m. A.)	+ ab 40 µg/ml (0,9 mM)	+ ab 40 µg/ml (0,9 mM)	keine Zytotoxizität im getesteten Konzentrationsbereich	de Raat et al. 1983
SCE	CHO-Zellen	0,00025–0,0015% (2–12 µg/ml)	+ ab 0,00025% (2 µg/ml)	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Obe und Beek 1979
SCE	CHO-Zellen	0,0005–0,004% (3,9–31 µg/ml)	+ ab 0,0005% (3,9 µg/ml)	n. d.	Zytotoxizität ab 0,003% (23 µg/ml)	Obe und Ristow 1977

Tab. 5. Fortsetzung

Testsystem		Konzentration	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
			– m. A.	+ m. A.		
Comet-Assay	Human-lymphozyten	1,56–100 mM (69–4400 µg/ml)	+ ab 1,56 mM Einzelstrangbrüche, bei 100 mM Doppelstrangbrüche	n. d.	100 mM (4400 µg/ml) (1 h): < 20% überlebende Zellen	Singh und Khan 1995
Comet-Assay	Human-lymphozyten	3–200 mM (132–8800 µg/ml)	+ ab 3 mM (132 µg/ml)	n. d.	> 70% Überlebende bei 200 mM (8800 µg/ml)	Blasiak et al. 2000
Comet-Assay	Mucosazellen, Magen, Mensch	3–200 mM (132–8800 µg/ml)	+ ab 3 mM (132 µg/ml)	n. d.	> 70% Überlebende bei 200 mM (8800 µg/ml)	Blasiak et al. 2000
Comet-Assay	Mucosazellen, Colon, Mensch	3–200 mM (132–8800 µg/ml)	+ ab 3 mM (132 µg/ml)	n. d.	70% Überlebende bei 200 mM (8800 µg/ml)	Blasiak et al. 2000
Alkalische Elution	Humanlymphozyten	10, 20 mM (440, 880 µg/ml)	– Strangbrüche + DNA-Crosslinks ab 10 mM (440 µg/ml)	n. d.	k. w. A.	Lambert et al. 1985
Alkalische Elution	Bronchiale Epithelzellen, Mensch	1 mM (44 µg/ml)	–	n. d.	ID <sub>50</sub> (Konzentration, die die Wachstumsrate um 50% erniedrigt): 30 mM (1320 µg/ml)	Saladino et al. 1985
Alkalische Elution	Bronchiale Epithelzellen, Mensch	1–100 mM (44–4400 µg/ml)	– Einzelstrangbrüche; + DNA-Crosslinks ab 3 mM (132 µg/ml)	n. d.	ID <sub>50</sub> (Konzentrationen, die zur 50%igen Inhibierung führen): 25 mM (1100 µg/ml) (Koloniebildungseffizienz); 125 mM (5500 µg/ml) Lebensfähigkeit	Grafström et al. 1994

## 32 Acetaldehyd

Tab. 5. Fortsetzung

Testsystem		Konzentration	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
			– m. A.	+ m. A.		
Alkalische Elution	CHO-Zellen	0,5–4,5 mM (22–198 µg/ml)	– Einzelstrangbrüche; + DNA-Crosslinks ab 1,5 mM (66 µg/ml)	n. d.	Lebensfähigkeit (% der Kontrolle) über gesamten Konzentrationsbereich 100%	Marinari et al. 1984
Alkalische Elution	Rattenhepatozyten	0,03–3 mM (1,3–132 µg/ml)	–	n. d.	Lebensfähigkeit (% der Kontrolle) > 58%	Sina et al. 1983
Alkalische Entwindung	Maus lymphomzellen	1,5–44 mM (66–1900 µg/ml)	–	n. d.	84% nicht lebensfähig bei 44 mM (1900 µg/ml)	Garberg et al. 1988
CA	Rattenfibroblasten	0,01–1 mM (0,44–44 µg/ml)	+ ab 0,1 mM (4,4 µg/ml)	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Bird et al. 1982
CA	Humanlymphozyten	0,001; 0,002% (v/v) 0,18–0,36 mM (8–16 µg/ml)	– 3 Personen; + bei Humanlymphozyten von 1 Person mit Fanconi-Anämie	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Obe et al. 1979
CA	Humanlymphozyten	0,8 µg/ml (0,02 mM), 2 ×/d, 4 d	+	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	WHO 1995
CA	Humanlymphozyten	0,1–20 mM (4–880 µg/ml) 2×/d, 5 d	+ k. A., ob m. A.		k. A. zur Zytotoxizität	WHO 1995
CA	Humanlymphozyten, Humanfibroblasten	40–800 µM (1,8–35 µg/ml)	+ ab 0,4 mM (70 µg/ml)	n. d.	ab 800 µM (35 µg/ml) Zytotoxizität	Véghelyi und Osztoics 1978
CA	Humanlymphozyten	90–1080 µM (4–48 µg/ml)	+ ab 0,72 mM (33 µg/ml)	n. d.	> 1080 µM (48 µg/ml) Zytotoxizität	Böhlke et al. 1983



Tab. 5. Fortsetzung

Testsystem		Konzentration	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
			– m. A.	+ m. A.		
CA	Embryo- zellen, Chinesischer Hamster	0,002–0,006% (0,35–1,1 mM; 16–48 µg/ml)	+ bei 0,006% (1,1 mM) Aneu- ploidien (eher Hypo- diploidien, aber auch Hyper- diploidien)	n. d.	höchste Konzentra- tion: Mitoseindex ↓	Dulout und Furnus 1988
CA	CHO-Zellen	88–5000 µg/ml (2–114 mM)	+ ab 2 mM (88 µg/ml)	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	WHO 1995
MN	Human- lymphozyten	0,2–2,0 mM (8,8–88 µg/ml)	+ ab 0,8 mM (35 µg/ml)	n. d.	> 1 mM Zytotoxizität	Migliore und Nieri 1991
MN	Human- lymphozyten	0,6–1 mM (26–44 µg/ml)	+ ab 0,6 mM (26 µg/ml)	n. d.	keine Zytotoxizität; aufgrund Zusatz- untersuchung (FISH) aneugene Wirkungen möglich	Migliore et al. 1996
MN	Rattenfibro- blasten	0,1–10 mM (4,4–440 µg/ml)	+ ab 0,5 mM (22 µg/ml)	n. d.	k. A. zur Zytotoxizität	Bird et al. 1982
HPRT	Human- lymphozyten	0,6–2,4 mM (27–106 µg/ml) (24 h); 0,2–0,6 mM (8,8–27 µg/ml) (48 h)	+ ab 1,2 mM (bei 24 h); ab 0,2 mM (bei 48 h)	n. d.	rel. Überlebende: 0,6% bei 3,6 mM (158 µg/ml) (24 h)	He und Lambert 1990
HPRT	Humanfibro- blasten	1–12 mM (44–528 µg/ml)	+ ab 5 mM (220 µg/ml)	n. d.	50% Überlebende bei 5 mM (220 µg/ml)	Grafström et al. 1994
TK <sup>+/-</sup>	L5178Y- Maus- Lymphom- Zellen	4–8 mM (176–352 µg/ml)	+ ab 4 mM (176 µg/ml)	n. d.	toxisch bei höchster Konzentration, k. A. zur Koloniegröße	Wangenheim und Bolcs- foldi 1988

BMT: bakterieller Mutagenitätstest, CA: Chromosomenaberrationen, HPRT: Hypoxanthin-Phosphoribosyl-Transferase-Test, k. A.: keine Angaben, m. A.: metabolische Aktivierung, MN: Mikronukleus-test; n. d.: nicht durchgeführt, SCE: Schwester-Chromatid-Austausch; TK: Thymidinkinase

## **34    Acetaldehyd**

### **5.6.1 In vitro**

#### **DNA-Addukte**

Acetaldehyd führte zur Bildung von DNA-Addukten mit isolierter DNA (Fang und Vaca 1995; Fraenkel-Conrat und Singer 1988; Inagaki et al. 2003; Vaca et al. 1995; Wang et al. 2000; siehe auch Abschnitt 2) und mit Säugerzellen (Inagaki et al. 2003). Die einstündige Inkubation von menschlichen Wangenschleimhautzellen mit Acetaldehyd in Konzentrationen von 0, 10, 30 oder 100 mM führte zu Bildung von 0,7; 1,9; 2,2 und 2,7 N<sup>2</sup>-Ethyldeoxyguanosin-Addukten pro 10<sup>7</sup> Nukleotiden. Andere DNA-Addukte wurden nicht untersucht. Die verwendeten Acetaldehydkonzentrationen waren wenig zytotoxisch (Vaca et al. 1998).

#### **Bakterien**

An *E. coli* wurden in Tests auf differenzielle Abtötung widersprüchliche Ergebnisse beobachtet. Bei allen *Salmonella*-Mutagenitätstests führte Acetaldehyd mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu negativen Ergebnissen.

#### **Säugetierzellen**

Acetaldehyd führte bei zahlreichen SCE-Tests mit Humanlymphozyten und CHO-Zellen stets zu positiven Ergebnissen (Tabelle 5). Im Comet-Assay zur Erfassung der Induktion von DNA-Strangbrüchen an verschiedenen Zellen des Menschen (Lymphozyten, Mukosazellen von Magen und Colon) (Blasiak et al. 2000; Singh und Khan 1995) hatte Acetaldehyd ebenfalls nur positive Ergebnisse zur Folge. Bei Tests an Lymphozyten und bronchialen Epithelzellen des Menschen sowie CHO-Zellen, die mittels der Technik der Alkalischen Elution durchgeführt wurden, wurden keine Einzelstrangbrüche, jedoch DNA-Crosslinks nachgewiesen (Grafström et al. 1994; Lambert et al. 1985; Marinari et al. 1984; Saladino et al. 1985; Sina et al. 1983). Bei mehreren Chromosomenaberrationstests mit Humanlymphozyten, Humanfibroblasten sowie CHO-Zellen erwies sich Acetaldehyd als klastogen (Bird et al. 1982; Böhlke et al. 1983; Dulout und Furnus 1988; Véghelyi und Osztovcics 1978; WHO 1995). Bei mehreren Mikronukleustests an Humanlymphozyten (Migliore und Nieri 1991; Migliore et al. 1996) und Rattenfibroblasten (Bird et al. 1982) hatte Acetaldehyd positive Ergebnisse zur Folge. Aus dem Ergebnis eines Mikronukleustests mit Zusatzuntersuchung (FISH) folgerten die Autoren, dass aneugene Wirkungen nicht auszuschließen sind (Migliore et al. 1996). Acetaldehyd führte bei Genmutationstests an Humanfibroblasten und Humanlymphozyten (HPRT; Grafström et al. 1994; He und Lambert 1990) sowie Mauslymphomzellen (TK<sup>+/-</sup>; Wangenheim und Bolcsfoldi 1988) ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu Mutationen.

### **5.6.2 In vivo**

Tests zur Genotoxizität von Acetaldehyd in vivo sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Untersuchungen der DNA-Adduktbildung in vivo liegen nicht vor. Alle Untersuchungen an Nagern wurden mit i.p. Verabreichung durchgeführt.

Tab. 6. Untersuchungen zur Genotoxizität von Acetaldehyd in vivo

Testsystem	Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
<b>Somazellen</b>					
SMART	<b>Drosophila melanogaster</b> , mwh-flr <sup>3</sup> CROSS, 160 Flügel ausgewertet	<b>48 Stunden</b> , 0,18 mM im Futter	schwach +, aber reproduzierbar		Graf et al. 1989
SCE, Knochenmark	<b>Maus</b> , CBA, 1 ♂	<b>einmalig</b> , i.p., 0; 0,5; 1 ml 10 <sup>-4</sup> % (v/v)	nach 28 h: +	nicht standar- disierter Test; k. A. zur Toxizität	Obe et al. 1979
SCE, Knochenmark	<b>Hamster</b> , Chinesischer, 6–7	<b>einmalig</b> , i.p., 0; 0,01; 0,1; 0,5 mg/kg KG	+ bei 0,5 mg/kg KG	nicht standar- disierter Test; ab 0,6 mg/kg KG Mortalität	Korte und Obe 1981
MN, Knochenmark, peripheres Blut	<b>Maus</b> , CD-1, je 6 ♂/Dosis	<b>einmalig</b> , i.p., 0, 95, 190, 380 mg/kg KG in Natriumchlorid- lösung, Reinheit: 89,4%	nach 24 h: + ab 190 mg/kg KG	LD <sub>50</sub> 470 mg/kg KG	Morita et al. 1997
MN, Knochenmark, peripheres Blut	<b>Maus</b> , CD-1, 5 ♂	<b>einmalig</b> , i.p., 0, 100, 200, 300, 400 mg/kg KG in Natriumchlorid- lösung, Reinheit: >99,5%	nach 24 h: + ab 200 mg/kg KG	LD <sub>50</sub> 338 mg/kg KG	Morita et al. 1997
MN, peripheres Blut	<b>Maus</b> , C57BL/6J, 4 ♂, Kontroll- tiere: 2 ♂	<b>5 Tage</b> , i.p., 0, 6, 12 mg/kg KG in Natriumchlorid- lösung, Reinheit: k. A.	+	k. A. zur Toxizität	Ma et al. 1985
<b>Keimzellen</b>					
SLRL (Basc- Technik)	<b>Drosophila melanogaster</b> , > 20 ♂/Brut (insg. 3), ein ♂ mit 3 ♀ verpaart	<b>3 Tage</b> , Futter, 25 µl/ml in 10% Ethanol	–	Mortalität 3%	Woodruff et al. 1985

## 36 Acetaldehyd

Tab. 6. Untersuchungen zur Genotoxizität von Acetaldehyd in vivo

Testsystem	Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
SLRL (Basic- Technik)	<b>Drosophila melanogaster</b> , > 20 ♂/Brut (insg. 3), ein ♂ mit 3 ♀ verpaart	<b>einmalig</b> , Injektion, 22,5 µl/ml in 10% Ethanol	+	Mortalität 29%	Woodruff et al. 1985
MN, frühe Spermatiden	<b>Maus</b> , Hybrid (C57BL/6J×C 3H/He) 4 ♂, Kontroll- tiere: 7 ♂	<b>einmalig</b> , i.p., 0, 125, 250, 500 mg/kg KG in Natriumchlorid- lösung	nach 13 d: –	nur ein spezifi- sches Stadium untersucht, nicht die ge- samte Sper- matogenese	Lähdetie 1988

Abkürzungen: siehe Tab. 5; SLRL: geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen, SMART: somatischer Mutagenitäts- und Rekombinationstest

### Somazellen

Bei einem *Drosophila*-Test auf somatische Mutationen und Rekombinationen führte Acetaldehyd zu einem schwach positiven Ergebnis (Graf et al. 1989). Bei einem validen Mikronukleustest am Knochenmark der Maus erwies sich Acetaldehyd (Reinheit: >99,5%) als klastogen (Morita et al. 1997). Acetaldehyd führte bei zwei weiteren Mikronukleustests (Ma et al. 1985; Morita et al. 1997) und zwei Tests auf die Induktion von SCEs (Korte und Obe 1981; Obe et al. 1979) ebenfalls zu positiven Ergebnissen. Diese Tests weisen jedoch Mängel auf (methodische Mängel oder mangelhafte Angaben zur Toxizität bzw. niedrige Reinheit der Testsubstanz von 89%).

### Keimzellen

Acetaldehyd hatte bei einem SLRL-Test an *Drosophila melanogaster* nach Injektion die Induktion von Letalmutationen zur Folge, nach Aufnahme über das Futter jedoch nicht (Woodruff et al. 1985). Ein Mikronukleustest an frühen Spermatiden der Maus ergab ein negatives Ergebnis (Lähdetie 1988).

## 5.7 Kanzerogenität

### 5.7.1 Kurzzeittests

In Tabelle 7 werden die Zell-Transformations-Tests mit Acetaldehyd dargestellt. Acetaldehyd führte in zwei Zell-Transformations-Tests mit verschiedenen Testsystemen zu negativen Ergebnissen. Unter Zusatz von 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat wurde hingegen die Häufigkeit von Zelltransformationen erhöht (Abernethy et al. 1982; Eker und Sanner 1986)

Tab. 7. Zell-Transformations-Tests mit Acetaldehyd

Testsystem	Konzentration	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
		– m. A.	+ m. A.		
C3H/10T1/2-Zellen, Maus	10–100 µg/ml	– + ab 10 µg/ml zusammen mit 0,25 µg/ml TPA	n. d.	LC <sub>50</sub> : 25 µg/ml	Abernethy et 1982
Zelllinie, HRRT, Niere, Ratte	bis 3 mM (132 µg/ml)	– + bei 3 mM mit 0,1 µg/ml TPA	n. d.	bis 3 mM (132 µg/ml) keine Zytotoxizität	Eker und Sanner 1986

Abkürzungen: n. d.: nicht durchgeführt; TPA: 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat

### 5.7.2 Langzeitstudien

Eine Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde bereits ausführlich im Nachtrag von 1986 beschrieben. Die wesentlichen Befunde sind hier nochmals dargestellt (Tabelle 8). In dieser Studie wurden je 55 männliche und weibliche Wistar-Ratten pro Gruppe 27 Monate lang gegen 0, 750, 1500 oder 3000 ml Acetaldehyd/m<sup>3</sup> ganzkörper-exponiert (Reinheit 99,8%). Wegen Wachstumsverzögerungen, vorübergehender Körpergewichtsabnahme und früher Mortalität wurde die höchste Konzentration stufenweise ab dem 141. Tag auf 1000 ml/m<sup>3</sup> am 360. Tag erniedrigt. Bei männlichen und weiblichen Tieren traten ab 750 ml/m<sup>3</sup> erhöhte Inzidenzen an Adenokarzinomen in der Nase auf. Erhöhte Inzidenzen an Plattenepithelkarzinomen in der Nase wurden bei männlichen Tieren in der mittleren und höchsten Konzentrationsgruppe und bei weiblichen Tieren nur in der höchsten Konzentrationsgruppe beobachtet (Woutersen et al. 1985).

Tab. 8. Inhalative Kanzerogenitätsstudien mit Acetaldehyd

Autor:	Woutersen et al. 1985
Stoff:	Acetaldehyd (Reinheit: 99,8%)
Spezies:	Ratte, Wistar, je 105 ♂/♀ pro Konzentrationsgruppe, je 5 ♂/♀ für Zwischenuntersuchungen (13. und 26. Wo) und je 10 ♂/♀ für Zwischenuntersuchung (52. Wo) und je 30 ♂/♀ für Nachbeobachtung, d. h. 55 ♂/♀ für 27 Mo
Applikation:	Ganzkörperexposition
Konzentration:	0, 750, 1500, 3000 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/Wo, höchste Konzentration ab 141. Tag stufenweise wegen Wachstumsverzögerung, KG-Verlust, früher Mortalität auf 1000 ml/m <sup>3</sup> bis 360. Tag erniedrigt
Dauer:	27 Mo
Toxizität:	<b>750 ml/m<sup>3</sup></b> : Mortalität ↑, Wachstumsverzögerung; olfaktorisches Epithel: Basalzellhyperplasien; <b>1500 ml/m<sup>3</sup></b> : Mortalität ↑, Wachstumsverzögerung; olfaktorisches Epithel: Basalzellhyperplasien mit atypischen Zellen, fokale Plattenepithelmetaplasien mit und ohne Hyperkeratosen, Drüsen-ähnliche Strukturen im Bindegewebe der Submucosa, respiratorisches Epithel:

## 38 Acetaldehyd

Tab. 8. Fortsetzung

		<p>Plattenepithelmetaplasien und Hyperkeratosen, papillomatöse Hyperplasien, Schwere der Effekte am respiratorischen Epithel von 13 Wo über 26 Wo zu 52 Wo ↑; Larynx: Hyperplasien, Plattenepithelmetaplasien;  <b>3000 ml/m<sup>3</sup></b>: Mortalität ↑, Wachstumsverzögerung; olfaktorisches Epithel: fokale Plattenepithelmetaplasien mit und ohne Hyperkeratosen, keine Hyperplasien der Basalzellen, bis zum Beobachtungszeitpunkt 52. Wo, jedoch in der Zwischenuntersuchung in 52. Wo Hyperplasien der Basalzellen im olfaktorischen Epithel beobachtet; respiratorisches Epithel: Plattenepithelmetaplasien mit Keratinisierung, Larynx: Hyperplasien, Plattenepithelmetaplasien;          Schwere der Effekte in der Nase konzentrationsabhängig, nach ca. 23 Monaten waren alle Tiere in höchster Konzentrationsgruppe gestorben;          vgl. Abschnitt 5.2.1</p>			
		Konzentration (ml/m <sup>3</sup> )			
		0	750	1500	3000/1000
Überlebende (am Tag 468):	♂	52/55 (94,5%)	51/55 (92,7%)	49/55 (89,1%)	27/55 (49,1%)
	♀	54/55 (98,2%)	53/55 (96,4%)	53/55 (96,4%)	48/55 (56,4%)
Tumoren:					
Nase:					
Adenokarzinome	♂	0/49	16/52 (30,8%)**	30/53 (56,6%)**	20/49 (40,8%)**
	♀	0/50	6/48 (12,5%)*	26/53 (49,1%)**	20/53 (37,7%)**
Plattenepithelkarzinome	♂	1/49 (2,0%)	1/52 (1,9%)	10/53 (18,9%)**	14/49 (28,6%)**
	♀	0/50	0/48	5/53 (9,4%)*	17/53 (32,1%)**
Autor:		Feron et al. 1982; Feron et al. 1980 in Nachtrag 1982			
Stoff:		Acetaldehyd („purity checked“, k. w. A.)			
Spezies:		Syrischer Goldhamster, je 30 ♂/♀ pro Konzentrationsgruppe			
Applikation:		Ganzkörperexposition			
Dosis:		0, 2500 ml/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/Wo, wegen Wachstumsverzögerungen und früher Mortalität wurde die Konzentration nach 9 Wo stufenweise auf 1650 ml/m <sup>3</sup> ab 45. Woche erniedrigt			
Dauer:		52 Wo, Nachbeobachtung bis Wo 81			
Toxizität:		<p>Mortalität ↑, KG ↓; ♀: rel. Lungen- und Nierengewichte ↑, Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum ↑;          Nase: Rhinitis, Abnahme der Dicke und Degenerationen des olfaktorischen Epithels, Hyper-/Metaplasien des respiratorischen Epithels und Verdickung der Submukosa, nahezu ausschließlich im dorso-medialen Teil der Nasenhöhle, metaplastisches Plattenepithel;          Larynx: leichte bis mäßige fokale Metaplasien des Epithels, atrophische, entzündliche, hyperplastische und metaplastische Veränderungen;          Trachea: leichte bis mäßige fokale Metaplasien des Epithels;          vgl. Abschnitt 5.2.1</p>			

Tab. 8. Fortsetzung

		Konzentration (ml/m <sup>3</sup> )	
		0	2500/1650
Überlebende (52. Wo)	♂	26/30 (86,7%)	24/30 (80,0%)
	♀	26/30 (86,7%)	21/30 (70,0%)
Tumoren:			
Nase:			
Epitheliale Hyper-/ Metaplasie	♂	leicht/mäßig: 0/24 schwer: 0/24	leicht/mäßig: 10/27 (37,0%) schwer: 4/27 (14,8%)
	♀	leicht/mäßig: 0/23 schwer: 0/23	leicht/mäßig: 10/26 (38,5%) schwer: 11/26 (42,3%)
Adenom, anaplastisches Karzinom, Adenokarzinom	♂	0/24	2/27 (7,4%)
	♀	0/23	1/26 (3,9%)
Larynx:			
Epitheliale Hyper-/ Metaplasie	♂	ohne Atypie <sup>a)</sup> : 1/20 (5,0%) mit Atypie: 0/20	ohne Atypie: 6/23 (26,1%) mit Atypie: 4/23 (17,4%)
	♀	ohne Atypie: 0/22 mit Atypie: 0/22	ohne Atypie: 4/20 (20,0%) mit Atypie: 3/20 (15,0%)
Karzinom in situ	♂	0/20	3/23 (13,0%)
	♀	0/22	0/20
Plattenepithelkarzinom oder Adeno- Plattenepithelzell- karzinom	♂	0/20	2/23 (8,7%)
	♀	0/22	3/20 (15,0%)

Die Inzidenzen sind bei exponierten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen nicht statistisch signifikant erhöht (Fisher's Exact Test, einseitig). Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass Acetaldehyd irritierend sowie kanzerogen an Nase und Larynx wirkt, da selbst nach einem 29-wöchigen Erholungszeitraum Hyper- und Metaplasien in den Epithelien von Nase und Larynx irreversibel blieben und sich Tumoren entwickelten

\* p<0,05, \*\* p<0,01 (Fisher's Exact Test) <sup>a)</sup> nukleäre oder zelluläre Atypien

Auch eine Studie an Hamstern wurde bereits im Nachtrag von 1982 zitiert. Diese ist ebenfalls hier nochmals detaillierter dargestellt (Tabelle 8). Nach 52-wöchiger Ganzkörperinhalation gegen 2500 ml/m<sup>3</sup> (nach 9 Wochen stufenweise Erniedrigung bis auf 1650 ml/m<sup>3</sup> ab der 45. Woche wegen Wachstumsverzögerungen und Vermeidung einer frühen Mortalität) waren die Inzidenzen an Karzinomen des Larynx erhöht. Außerdem erhöhte Acetaldehyd die Häufigkeit von Benzo[a]pyren-induzierten tracheo-bronchiolären Karzinomen stark (Feron et al. 1982; Feron et al. 1980 in Nachtrag 1982). Eine Kanzerogenitätsstudie mit lebenslanger Applikation von Acetaldehyd mit dem Trinkwasser an SD-Ratten ergab erhöhte Inzidenzen maligner Tumoren in allen behan-

## 40 Acetaldehyd

Tab. 9. Orale Kanzerogenitätsstudie mit Acetaldehyd

Autor:	Soffritti et al. 2002
Stoff:	Acetaldehyd (Reinheit: >99,0%)
Spezies:	Ratte, Sprague-Dawley, je 50 ♂/♀ pro Konzentrationsgruppe
Applikation:	oral, Trinkwasser
Dosis:	0, 50, 250, 500, 1500, 2500 mg/l (ca. 0; 2,5; 12,5; 25; 75; 125 mg/kg KG und d unter Annahme einer täglichen Trinkmenge von 20 ml und eines KG von 400 mg)
Dauer:	Applikation von 6. Lebenswoche bis zum Tod (letztes Tier in der 161. Wo gestorben)
Toxizität:	Trinkwasserverbrauch, Verhalten, KG und Überleben behandelter Tiere waren nicht signifikant verschieden von den Kontrollen, histologische und histopathologische Untersuchungen (ca. 35 Organe und Gewebe) bis auf die Tumoren ohne auffälligen Befund, keine Zahlenangaben zur Mortalität
Tumoren:	Die Gesamtzahl maligner Tumoren war in allen Dosisgruppen bis auf die 12,5-mg/kg-Gruppe, jedoch nicht dosisabhängig, erhöht. Inzidenzen der Tumoren von Zymbaldrüsen, Ohrkanal, Nasenhöhlen und Mundhöhle, Magen, Darm, Lunge und Mamma waren nicht signifikant erhöht, Osteosarkome bei ♂ und 125 mg/kg KG und Tag signifikant erhöht

delten Gruppen außer bei weiblichen Ratten der 12,5-mg/kg-Gruppe. Signifikant war die erhöhte Inzidenz in der höchsten Dosisgruppe und bei den weiblichen Tieren der niedrigsten Dosisgruppe. Insgesamt war, mit Ausnahme der Hochdosisgruppe, keine Dosisabhängigkeit erkennbar. Betroffen waren die Zymbaldrüsen, der Ohrkanal, Nasenhöhlen und Mundhöhle, Magen, Darm, Lunge und Mamma. Es bestand jedoch keine statistische Signifikanz. Statistische Signifikanz wurde für Osteosarkome bei männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe erreicht (Tabelle 9; Soffritti et al. 2002). Die Studie gibt einen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von Acetaldehyd auch bei Applikation über das Trinkwasser zumindest für die höchste Dosisgruppe (ca. 125 mg/kg KG und Tag), ist jedoch wegen der überwiegend fehlenden Dosisabhängigkeit nicht verwertbar.

### 5.8 Sonstige Wirkungen

Aus wegen Lungentumoren chirurgisch entferntem Lungengewebe von 11 Patienten wurden „normale“ Bronchien gewonnen (3–4 mm Durchmesser). Nach 24-stündiger Inkubation der Bronchien mit 0,5 mM Acetaldehyd wurde immunhistochemisch eine Zunahme des „Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor“ und des „Nuclear Factor-κB“ in den Epithelien nachgewiesen. Die Autoren schließen daraus, dass Acetaldehyd möglicherweise über die Produktion dieser beiden Faktoren zu Entzündungen im Atemtrakt führt (Machida et al. 2003).

Von 23 Patienten wurden „normale“ Bronchien isoliert. Ab 0,3 mM führte Acetaldehyd an den isolierten Bronchien zu einem erhöhten Muskeltonus, der von einer erhöhten Freisetzung an Histamin, aber nicht von Thromboxan B<sub>2</sub> oder Cysteinyl-Leukotrienen begleitet war. Ein Histaminrezeptorantagonist (H1-Rezeptor) hatte eine totale Hem-



mung der Acetaldehyd-induzierten Muskelkontraktion zur Folge. Acetaldehyd bewirkte auch an isolierten Mastzellen eine signifikante Histaminfreisetzung und eine Degranulation dieser Zellen. Die Autoren erklären mit der Histaminfreisetzung und der möglichen Bronchokonstriktion die Entstehung des Ethanol-induzierten Asthmas (Kawano et al. 2004).

In vitro führte Acetaldehyd ab 0,2 mM zu einer Abnahme der Beweglichkeit und der Schlagfrequenz der Zilien von zilienträgenden Epithelzellen, die aus den Bronchien von Rindern isoliert worden waren. Cyanamid, ein Hemmstoff der Aldehyddehydrogenase, hatte einen zeitlich früheren Beginn der Effekte zur Folge. Die Autoren werten dies als Hinweis auf das Vorhandensein einer Aldehyddehydrogenase in kultivierten zilienträgenden Zellen (Sisson und Tuma 1994).

## 6 Bewertung

Acetaldehyd führt nach inhalativer Exposition bei Ratten ab 750 ml/m<sup>3</sup> zu Adenokarzinomen im olfaktorischen Epithel und ab 1500 ml/m<sup>3</sup> zu Plattenepithelkarzinomen im respiratorischen Epithel der Nasenschleimhaut. Bei Hamstern kommt es zu Tumoren an Nase und Larynx.

Der Stoff wirkt klastogen, aneugen und schwach mutagen in vitro und klastogen in vivo. Gleichzeitig werden bei Tumor-induzierenden Konzentrationen auch zytotoxische Wirkungen an der Nasenschleimhaut beobachtet.

Im Nachtrag von 1986 wurde davon ausgegangen, dass für Acetaldehyd in Analogie zu Formaldehyd chronisch lokale Gewebsschädigungen, verursacht durch zytotoxische Wirkungen, Voraussetzung für die Entstehung der Tumoren an der Nasenschleimhaut von Ratten sind, und der MAK-Wert stützte sich auf die Vermeidung von Reizwirkungen an der Nasenschleimhaut. Zur NOAEC dieser Wirkungen liegen im Vergleich zum Nachtrag von 1986 keine neueren Daten vor: Die NOAEC einer 4-Wochen-Studie an Ratten beträgt 150 ml/m<sup>3</sup>. In Analogie zu Formaldehyd ist eine Wirkungsverstärkung mit der Zeit wenig wahrscheinlich, da die NOAEC für die lokale, histopathologisch nachweisbare Reizwirkung am Nasenepithel bei Tieren für Formaldehyd nach subakuter, subchronischer und chronischer Exposition jeweils im Bereich 1–2 ml/m<sup>3</sup> liegen (WHO 2002). Bei Formaldehyd beträgt der Abstand zwischen der NOAEC aus dem Tierversuch und dem aus Humanerfahrungen bezüglich sensorischer Irritation abgeleiteten MAK-Wert von 0,3 ml/m<sup>3</sup> damit Faktor 3. Ähnliches sollte auch für Acetaldehyd gelten. Daher wird der MAK-Wert von 50 ml/m<sup>3</sup> für Acetaldehyd beibehalten. Eine Probandenstudie mit modernen Methoden ist jedoch erforderlich, um diesen Wert abzusichern.

Berücksichtigt man die systemische Verfügbarkeit von Acetaldehyd ergibt sich, dass bei Einhaltung des MAK-Werts von 50 ml/m<sup>3</sup> und der Annahme, dass der retinierte Acetaldehyd vollständig systemisch verfügbar ist, eine lebenslange Zusatzbelastung von 1,0 µmol/l Blut, verglichen mit der lebenslangen endogenen Belastung mit Acetaldehyd im Blut von 2,2 ± 1,1 µmol/l (Fukunaga et al. 1993). Damit liegt der Beitrag einer beruflichen Acetaldehyd-Exposition unter ungünstigsten Annahmen im Bereich der Standardabweichung der endogenen Belastung, so dass kein nennenswerter Beitrag zum systemischen Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Diese Annahme wird durch das Fehlen systemischer Tumoren im Tierversuch bei Konzentrationen,

## 42 Acetaldehyd

die jedoch lokale Tumoren hervorriefen, gestützt. Acetaldehyd wird daher der Kanzerogenitäts-Kategorie 5 zugeordnet. Allerdings bleibt ungeklärt, ob lokale genotoxische Effekte bei  $50 \text{ ml/m}^3$  zu erwarten sind, da keine Untersuchungen zu DNA-Crosslinks oder DNA-Addukten in der Nasenschleimhaut bei dieser Konzentration vorliegen.

Die Begrenzung von Expositionsspitzen erfolgt wegen der Reizwirkung als kritischem Effekt weiterhin nach Kategorie I mit einem Überschreitungsfaktor von 1 (s. Nachtrag 2000).

Der Momentanwert von  $100 \text{ ml/m}^3$  wird beibehalten (s. Nachtrag 2000), da keine neueren Daten vorliegen.

Es gibt keine Untersuchungen zur dermalen Aufnahme. Die systemische NOAEC beträgt etwa  $750 \text{ ml/m}^3$  ( $1365 \text{ mg/m}^3$ ) (Woutersen et al. 1985). Aus den physikalisch-chemischen Daten lässt sich berechnen, dass in einer Stunde bei  $2000 \text{ cm}^2$  Hautoberfläche 1114 bzw. 3848 mg aufgenommen werden. Diese Berechnung gilt für flüssigen Acetaldehyd und stellt somit die ungünstigste Annahme dar. Die systemische NOAEC entspricht einer Aufnahme von 13650 mg in 8 Stunden, der Beitrag der dermalen Exposition zur systemischen Toxizität ist daher gering, und Acetaldehyd wird weiterhin nicht mit „H“ markiert.

Außer einem Bericht über eine Sensibilisierung durch die mehrfache Applikation von Acetaldehyd sowie einzelnen Berichten über positive Epikutantestreaktionen auf Acetaldehyd mit zumeist unklarer klinischer Relevanz liegen keine Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des Acetaldehyds beim Menschen vor. Befunde aus nicht nach derzeitigen Richtlinien durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen deuten auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung hin, sind aber nicht eindeutig zu bewerten. Acetaldehyd wird daher trotz des Verdachtes auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung weiterhin nicht mit „Sh“ markiert. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor, daher erfolgt ebenfalls keine Markierung mit „Sa“.

Die vorliegenden Studien zur Entwicklungstoxizität mit intraperitonealer und intravenöser Verabreichung weisen – wie die In-vitro-Studien – auf ein fruchtschädigendes (teratogenes) Potenzial von Acetaldehyd hin. Aufgrund der lokalen zytotoxischen Eigenschaften von Acetaldehyd ist die intraperitoneale Applikation, und aufgrund der Methodik auch die Studie mit intravenöser Applikation, für die quantitative Bewertung möglicher fruchtschädigender Wirkungen nach inhalativer Exposition gegen Acetaldehyd nicht geeignet. Demgegenüber führte die orale Verabreichung von 400 mg Acetaldehyd/kg KG und Tag vom 6. bis 15. Gestationstag an Ratten zu keinen entwicklungstoxischen Effekten. Ausgehend von diesem NOAEL errechnet sich für den Menschen eine NOAEC von  $2800 \text{ mg/m}^3$  bzw. von  $1538 \text{ ml/m}^3$ . Der Abstand zum MAK-Wert ist ausreichend, um Schwangerschaftsgruppe C zu begründen. Dies wird gestützt durch eine inhalative Entwicklungstoxizitätsstudie mit Ethanol (s. Begründung „Ethanol“ 1998), für dessen fruchtschädigende Wirkung der Metabolit Acetaldehyd verantwortlich gemacht wird. In dieser Studie wirkten selbst  $20000 \text{ ml Ethanol/m}^3$  nicht fruchtschädigend, weshalb Ethanol in Schwangerschaftsgruppe C eingestuft wurde. Acetaldehyd wird daher ebenfalls in Schwangerschaftsgruppe C eingestuft.

Acetaldehyd wirkte in vitro und in vivo genotoxisch und führte am Knochenmark der Maus zur Induktion von Mikronuklei (Morita et al. 1997). Aus den toxikokinetischen Studien hat sich ergeben, dass Acetaldehyd nach Inhalation systemisch verfügbar ist. Ein Mikronukleustest bei der Maus an frühen Spermatiden verlief negativ (Lähdetie

1988). Dieser ist jedoch nicht verwertbar, da nicht die gesamte Spermatogenese untersucht wurde. Bei Acetaldehyd besteht der Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung. Die Konzentrationen, die in vitro zu positiven Ergebnissen geführt haben, sind 20-mal höher als die oben berechnete Zusatzbelastung bei 50 ml/m<sup>3</sup>. Da außerdem die positiven In-vivo-Tests mit relativ hohen i.p. Dosen durchgeführt wurden, die Inhalationsstudien mit hohen Konzentrationen aber keine systemischen Tumoren hervorriefen, wird die mögliche systemische genotoxische Wirkungsstärke von Acetaldehyd als so gering erachtet, dass unter Einhaltung des MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum genetischen Risiko für den Menschen zu erwarten ist. Acetaldehyd wird daher in die Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft.

## 7 Literatur

- Abernethy DJ, Frazelle JH, Boreiko CJ (1982) Effects of ethanol, acetaldehyde and acetic acid in the C3H/10T1/2 Cl8 cell transformation system (Abstract). *Environ Mutagen* 4: 331
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Acetaldehyde. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Ali F, Persaud TVN (1988) Mechanisms of fetal alcohol effects: role of acetaldehyde. *Exp Pathol* 33: 17–21
- Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology* 23: 293–307
- Arms AD, Travis CC (1988) Reference physiological parameters in pharmacokinetic modeling, EPA/600/6–88/004, USEPA, Washington, DC, USA
- Åstrand I (1983) Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. In: Fiserova-Bergerova V (Hrsg) Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination, Band II, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 107–130
- Badr FM, Hussain F (1977) Action of ethanol and its metabolite acetaldehyde in human lymphocytes: in vivo and in vitro study (Abstract). *Genetics* 86: S2–S3
- Bannigan J, Burke P (1982) Ethanol teratogenicity in mice: a light microscopic study. *Teratology* 26: 247–254
- Baraona E, Di Padova C, Tabasco J, Lieber CS (1987) Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues. *Life Sci* 40: 253–258
- Barilyak IR, Kozachuk SY (1983) Embryotoxic and mutagenic activity of ethanol and acetaldehyde after intra-amniotic injection. *Tsitol Genet* 17: 57–60
- Bergh M, Karlberg A-T (1999) Sensitizing potential of acetaldehyde and formaldehyde using a modified cumulative contact enhancement test (CCET). *Contact Dermatitis* 40: 139–145
- Bell-Parikh LC, Guengerich FP (1999) Kinetics of cytochrome P450 2E1-catalyzed oxidation of ethanol to acetic acid via acetaldehyde. *J Biol Chem* 274: 23833–23840
- Berti F, Rossoni G, Della Bella D, Trento F, Bernareggi M, Robuschi M (1994) Influence of acetaldehyde on airway resistance and plasma exudation in the guinea-pig. *Drug Res* 44: 1342–1346
- Bird RP, Draper HH, Basrur PK (1982) Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. *Mutat Res* 101: 237–246
- Bittersohl G (1974) Epidemiologische Untersuchungen über Krebserkrankungen bei Arbeiten mit Aldol und aliphatischen Aldehyden. *Arch Geschwulstforsch* 43: 172–176
- Bittersohl G (1975) Epidemiological research on cancer risk by aldol and aliphatic aldehydes. *Environ Qual Saf* 4: 235–238
- Blakley PM, Scott WJ Jr (1984 a) Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome 2. Pharmacokinetics of the placental transfer of ethanol and acetaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 72: 364–371
- Blakley PM, Scott WJ Jr (1984 b) Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome 1. Teratogenicity of ethanol and acetaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 72: 355–363

## 44 Acetaldehyd

- Blasiak J, Trzeciak A, Malecka-Panas E, Drzewoski J, Wojewódzka M (2000) In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. *Toxicol In Vitro* 14: 287–295
- Böhlke JU, Singh S, Goedde HW (1983) Cytogenetic effects of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. *Hum Genet* 63: 285–289
- Booze TF, Oehme FW (1986) An investigation of metaldehyde and acetaldehyde toxicities in dogs. *Fundam Appl Toxicol* 6: 440–446
- Brambilla G, Sciabà L, Faggin P, Maura A, Marinari UM, Ferro M, Esterbauer H (1986) Cytotoxicity, DNA fragmentation and sister-chromatid exchange in Chinese hamster ovary cells exposed to the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal and homologous aldehydes. *Mutat Res* 171: 169–176
- von Burg R, Stout T (1991) Toxicology update – acetaldehyde. *J Appl Toxicol* 11: 373–376
- Campbell MA, Fantel AG (1983) Teratogenicity of acetaldehyde in vitro: relevance to the fetal alcohol syndrome. *Life Sci* 32: 2641–2647
- Casanova-Schmitz M, David RM, Heck Hd'A (1984) Oxidation of formaldehyde and acetaldehyde by NAD<sup>+</sup>-dependent dehydrogenases in rat nasal mucosal homogenates. *Biochem Pharmacol* 33: 1137–1142
- Cassee FR, Groten JP, Feron VJ (1996) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. *Fundam Appl Toxicol* 29: 208–218
- Checiu M, Sandor S, Gârban Z (1984) The effect of ethanol upon early development in mice and rats. *Morphol Embryol (Bucur)* 30: 175–184
- Cho Y-J, Wang H, Kozekov ID, Kurtz AJ, Jacob J, Voehler M, Smith J, Harris TM, Lloyd RS, Rizzo CJ, Stone MP (2006) Stereospecific formation of interstrand carbinolamine DNA cross-links by crotonaldehyde- and acetaldehyde-derived  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>- $\gamma$ -OH-1,N<sup>2</sup>-propano-2'-deoxyguanosine adducts in the 5'-CpG-3' sequence. *Chem Res Toxicol* 19: 195–208
- Chung F-L, Zhang L, Ocampo JE, Nath RG (1999 a) Role of 1,N<sup>2</sup>-propanodeoxyguanosine adducts as endogenous DNA lesions in rodents and humans. *IARC Sci Publ* 150: 45–54
- Chung F-L, Nath RG, Nagao M, Nishikawa A, Zhou G-D, Randerath K (1999 b) Endogenous formation and significance of 1,N<sup>2</sup>-propanodeoxyguanosine adducts. *Mutat Res* 424: 71–81
- Costa M, Zhitkovich A, Harris M, Paustenbach D, Gargas M (1997) DNA-protein cross-links produced by various chemicals in cultured human lymphoma cells. *J Toxicol Environ Health* 50: 433–449
- Coutelle C, Ward PJ, Fleury B, Quattrocchi P, Chambrin H, Iron A, Couzigou P, Cassaigne A (1997) Laryngeal and oropharyngeal cancer, and alcohol dehydrogenase 3 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms. *Hum Genet* 99: 319–325
- Dannecker JR, Shaskan EG, Phillips M (1981) A new highly sensitive assay for breath acetaldehyde: detection of endogenous levels in humans. *Anal Biochem* 114: 1–7
- Dellarco VL (1988) A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat Res* 195: 1–20
- Dulout FN, Furnus CC (1988) Acetaldehyde-induced aneuploidy in cultured Chinese hamster cells. *Mutagenesis* 3: 207–211
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Acetaldehyde. IUCLID dataset, 19.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- Egle JL (1970) Retention of inhaled acetaldehyde in man. *J Pharmacol Exp Ther* 174: 14–19
- Eker P, Sanner T (1986) Initiation of in vitro cell transformation by formaldehyde and acetaldehyde as measured by attachment-independent survival of cells in aggregates. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 671–676
- Eriksson CJ, Fukunaga T (1993) Human blood acetaldehyde (update 1992). *Alcohol Alcohol, Suppl* 2: 9–25
- Eriksson CJP, Mizoi Y, Fukunaga T (1982) The determination of acetaldehyde in human blood by the perchloric acid precipitation method: the characterization and elimination of artefactual acetaldehyde formation. *Anal Biochem* 125: 259–263
- Fabre R (1925) Contribution à l'étude de l'aldéhyde contenue dans le sang. *Bull Soc Chim Biol* 7: 429–435

- Fang J-L, Vaca CE (1995) Development of a  $^{32}\text{P}$ -postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 24'-deoxyguanosine-3'-monophosphate and DNA. *Carcinogenesis* 16: 2177–2185
- Fang J-L, Vaca CE (1997) Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis* 18: 627–632
- Feron VJ, Kruysse A, Woutersen RA (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapor alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18: 13–31
- Fraenkel-Conrat H, Singer B (1988) Nucleoside adducts are formed by cooperative reaction of acetaldehyde and alcohols: possible mechanism for the role of ethanol in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 3758–3761
- Fregert S, Groth O, Hjorth N, Magnusson B, Rorsman H, Övrum P (1969) Alcohol dermatitis. *Acta Derm Venereol* 49: 493–497
- Fukunaga T, Sillanaukee P, Eriksson CJP (1993) Problems involved in the determination of endogenous acetaldehyde in human blood. *Alcohol Alcohol* 28: 535–541
- Garberg P, Åkerblom E-L, Bolcsfoldi G (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat Res* 203: 155–176
- Gee AH, Chaikoff IL (1926) The identification of acetaldehyde in normal blood and its quantitative study in the blood of normal and diabetic dogs. *J Biol Chem* 70: 151–165
- Giavini E, Broccia ML, Prati M, Bellomo D, Menegola E (1992) Effects of ethanol and acetaldehyde on rat embryos developing in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol* 28A: 205–210
- Goedde HW, Agarwal DP (1987) Polymorphism of aldehyde dehydrogenase and alcohol sensitivity. *Enzyme* 37: 29–44
- Graf U, Frei H, Kägi A, Katz AJ, Würzler FE (1989) Thirty compounds tested in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res* 222: 359–373
- Grafström RC, Dypbukt JM, Sundqvist K, Atzori L, Nielsen I, Curren RD, Harris CC (1994) Pathobiological effects of acetaldehyde in cultured human epithelial cells and fibroblasts. *Carcinogenesis* 15: 985–990
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Haddock NF, Wilkin JK (1982) Cutaneous reactions to lower aliphatic alcohols before and during disulfiram therapy. *Arch Dermatol* 118: 157–159
- Harty LC, Caporaso NE, Hayes RB, Winn DM, Bravo-Otero E, Blot WJ, Kleinman DV, Brown LM, Armenian HK, Fraumeni JF Jr, Shields PG (1997) Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 89: 1698–1705
- He S-M, Lambert B (1985) Induction and persistence of SCE-inducing damage in human lymphocytes exposed to vinyl acetate and acetaldehyde in vitro. *Mutat Res* 158: 201–208
- He S-M, Lambert B (1990) Acetaldehyde-induced mutation at the hprt locus in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen* 16: 57–63
- Hecht SS, McIntee EJ, Wang M (2001 a) New DNA adducts of crotonaldehyde and acetaldehyde. *Toxicology* 166: 31–36
- Hecht SS, McIntee EJ, Cheng G, Shi Y, Villalta PW, Wang M (2001 b) New aspects of DNA adduct formation by the carcinogens crotonaldehyde and acetaldehyde. *Adv Exp Med Biol* 500: 63–71
- Helander A, Curvall M (1991) Comparison of blood aldehyde dehydrogenase activities in moist snuff users, cigarette smokers and nontobacco users. *Alcohol Clin Exp Res* 15: 1–6
- Helander A, Lindahl-Kiessling K (1991) Increased frequency of acetaldehyde-induced sister-chromatid exchanges in human lymphocytes treated with an aldehyde dehydrogenase inhibitor. *Mutat Res* 264: 103–107
- Helander A, Löwenmo C, Johansson M (1993) Distribution of acetaldehyde in human blood: effects of ethanol and treatment with disulfiram. *Alcohol Alcohol* 28: 461–468
- Hellmér L, Bolcsfoldi G (1992) An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. *Mutat Res* 272: 145–160
- Hemminki K, Falck K, Vainio H (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. *Arch Toxicol* 46: 277–285

## 46 Acetaldehyd

- Hernandez-Munoz R, Ma X-L, Baraona E, Lieber CS (1992) Method of acetaldehyde measurement with minimal artifactual formation in red blood cells and plasma of actively drinking subjects with alcoholism. *J Lab Clin Med* 120: 35–41
- Hobara N, Watanabe A, Kobayashi M, Nakatsukasa H, Nagashima H, Fukuda T, Araki Y (1985) Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol* 35: 393–396
- Hummel T, Kobal G (1992) Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84: 84–89
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Acetaldehyde. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 71, IARC, Lyon, FR, 319–335
- Igali S, Gazsó L (1980) Mutagenic effect of alcohol and acetaldehyde on *Escherichia coli* (Abstract). *Mutat Res* 74: 209–210
- Inagaki S, Esaka Y, Deyashiki Y, Sako M, Goto M (2003) Analysis of DNA adducts of acetaldehyde by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 987: 341–347
- Inagaki S, Esaka Y, Goto M, Deyashiki Y, Sako M (2004) LC-MS study on the formation of cyclic 1,N<sup>2</sup>-propano guanine adduct in the reactions of DNA with acetaldehyde in the presence of histone. *Biol Pharm Bull* 27: 273–276
- Jansson T (1982) The frequency of sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with ethanol and acetaldehyde. *Hereditas* 97: 301–303
- Jokelainen K, Parkkila S, Salaspuro M, Niemelä O (2000) Covalent adducts of proteins with acetaldehyde in the liver as a result of acetaldehyde administration in drinking water. *J Hepatol* 33: 926–932
- Jones AW (1983) Determination of liquid/air partition coefficients for dilute solutions of ethanol in water, whole blood, and plasma. *J Anal Toxicol* 7: 193–197
- Jones AW, Hahn RG, Stalberg HP (1992) Pharmacokinetics of ethanol in plasma and whole blood: estimation of total body water by the dilution principle. *Eur J Clin Pharmacol* 42: 445–448
- Kawano T, Matsuse H, Kondo Y, Machida I, Saeki S, Tomari S, Mitsuta K, Obase Y, Fukushima C, Shimoda T, Kohno S (2004) Acetaldehyde induces histamine release from human airway mast cells to cause bronchoconstriction. *Int Arch Allergy Immunol* 134: 233–239
- van Ketel WG, Tan-Lim KN (1975) Contact dermatitis from ethanol. *Contact Dermatitis* 1: 7–10
- Klyosov AA, Rashkovetsky LG, Tahir MK, Keung W-M (1996) Possible role of liver cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases in acetaldehyde metabolism. *Biochemistry* 35: 4445–4456
- Knadle S (1985) Synergistic interaction between hydroquinone and acetaldehyde in the induction of sister chromatid exchange in human lymphocytes in vitro. *Cancer Res* 45: 4853–4857
- Korte A, Obe G (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. *Mutat Res* 88: 389–395
- Kruysse A, Feron VJ, Til HP (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapour. *Arch Environ Health* 30: 449–452
- Kunitoh S, Imaoka S, Hiroi T, Yabusaki Y, Monna T, Funae Y (1997) Acetaldehyde as well as ethanol is metabolized by human CYP2E1. *J Pharmacol Exp Ther* 280: 527–532
- Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1992 a) Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutat Res* 283: 131–136
- Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1992 b) Reaction kinetics of DNA-histone crosslinking by vinyl acetate and acetaldehyde. *Carcinogenesis* 13: 2095–2100
- Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1994) Formation and stability of acetaldehyde-induced crosslinks between poly-lysine and poly-deoxyguanosine. *Mutat Res* 311: 49–56
- Lähdetie J (1988) Effects of vinyl acetate and acetaldehyde on sperm morphology and meiotic micronuclei in mice. *Mutat Res* 202: 171–178
- Lam C-W, Casanova M, Heck Hd' A (1986) Decreased extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa after acetaldehyde exposure. *Fundam Appl Toxicol* 6: 541–550
- Lambert B, He S-M (1988) DNA and chromosome damage induced by acetaldehyde in human lymphocytes in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 534: 369–376

- Lambert B, Chen Y, He S-M, Sten M (1985) DNA cross-links in human leucocytes treated with vinyl acetate and acetaldehyde in vitro. *Mutat Res* 146: 301–303
- Lao Y, Hecht SS (2005) Synthesis and properties of an acetaldehyde-derived oligonucleotide inter-strand cross-link. *Chem Res Toxicol* 18: 711–721
- Lau C-F, Vogel R, Obe G, Spielmann H (1991) Embryologic and cytogenetic effects of ethanol on preimplantation mouse embryos in vitro. *Reprod Toxicol* 5: 405–410
- Lewis SJ, Smith GD (2005) Alcohol, ALDH2, and esophageal cancer: a meta-analysis which illustrates the potentials and limitations of a mendelian randomisation approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1967–1971
- Lindros KO, Pekkanen L, Koivula T (1978) Biphasic influence of dietary protein levels on ethanol-derived acetaldehyde concentrations. *Acta Pharmacol Toxicol* 43: 409–411
- Lucas D, Ménez JF, Berthou F, Pennec Y, Floch HH (1986) Determination of free acetaldehyde in blood as the dinitrophenylhydrazone derivative by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 382: 57–66
- Ma T-H, Miller TL, Xu Z (1985) Mouse peripheral erythrocyte micronucleus assay on the genotoxicity of acetylaldehyde (Abstract). *Environ Mutagen* 7, Suppl 3: 28
- Machida I, Matsuse H, Kondo Y, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Fukushima C, Shimoda T, Kohno S (2003) Acetaldehyde induces granulocyte macrophage colony-stimulating factor production in human bronchi through activation of nuclear factor- $\kappa$ B. *Allergy Asthma Proc* 24: 367–371
- Marinari UM, Ferro M, Sciaba L, Finollo R, Bassi AM, Brambilla G (1984) DNA-damaging activity of biotic and xenobiotic aldehydes in Chinese hamster ovary cells. *Cell Biochem Funct* 2: 243–248
- Marnett LJ, Hurd HK, Hollstein MC, Levin DE, Esterbauer H, Ames BN (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat Res* 148: 25–34
- Matsuda T, Kawanishi M, Yagi T, Matsui S, Takebe H (1998) Specific tandem GG to TT base substitutions induced by acetaldehyde are due to intra-strand crosslinks between adjacent guanine bases. *Nucleic Acids Res* 26: 1769–1774
- Matsuda T, Terashima I, Matsumoto Y, Yabushita H, Matsui S, Shibutani S (1999) Effective utilization of N<sup>2</sup>-ethyl-2'-deoxyguanosine triphosphate during DNA synthesis catalysed by mammalian replicative DNA polymerases. *Biochemistry* 38: 929–935
- Matura M, Bodin A, Skare L, Nyrén M, Hovmark A, Lindberg M, Lundeberg L, Wrangsjö K, Karlberg A-T (2004) Multicentre patch test study of air-oxidized ethoxylated surfactants. *Contact Dermatitis* 51: 180–188
- Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Kärkkäinen P, Mäkisalo H, Ohisalo J, Salaspuro M (1996) Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. *J Pathol* 178: 469–474
- Menegola E, Broccia ML, Di Renzo F, Giavini E (2001) Acetaldehyde in vitro exposure and apoptosis: a possible mechanism of teratogenesis. *Alcohol* 23: 35–39
- Migliore L, Nieri M (1991) Evaluation of twelve potential aneuploidogenic chemicals by the in vitro human lymphocyte micronucleus assay. *Toxicol In Vitro* 5: 325–336
- Migliore L, Cocchi L, Scarpato R (1996) Detection of the centromere in micronuclei by fluorescence in situ hybridization: its application to the human lymphocyte micronucleus assay after treatment with four suspected aneugens. *Mutagenesis* 11: 285–290
- Momma J, Kitajima S, Sekiguchi H, Isama K, Kaniwa M, Tsuda M, Sawada J-I, Kurokawa Y (1995) Skin-sensitization potencies of the selected aldehydes in guinea pigs. *J Toxicol Sci* 20: 555
- Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S-I, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutat Res* 389: 3–122
- Morris JB (1997) Dosimetry, toxicity and carcinogenicity of inspired acetaldehyde in the rat. *Mutat Res* 380: 113–124
- Morris JB (1999) A method for measuring upper respiratory tract vapor uptake and its applicability to quantitative inhalation risk assessment. *Inhalat Toxicol* 11: 943–965
- Morris JB, Blanchard JT (1992) Upper respiratory tract deposition of inspired acetaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 114: 140–146
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 8: 1–119

## 48 Acetaldehyd

- Nakao LS, Kadiiska MB, Mason RP, Grijalba MT, Augusto O (2000) Metabolism of acetaldehyde to methyl and acetyl radicals: in vitro and in vivo electron paramagnetic resonance spin-trapping studies. *Free Radical Biol Med* 29: 721–729
- Nath RG, Chung F-L (1994) Detection of exocyclic 1,N<sup>2</sup>-propanodeoxyguanosine adducts as common DNA lesions in rodents and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 7491–7495
- Nath RG, Ocando JE, Chung F-L (1996) Detection of 1,N<sup>2</sup>-propanodeoxyguanosine adducts as potential endogenous DNA lesion in rodent and human tissues. *Cancer Res* 56: 452–456
- Nath RG, Ocando JE, Guttenplan JB, Chung F-L (1998) 1,N<sup>2</sup>-propanodeoxyguanosine adducts: potential new biomarkers of smoking-induced DNA damage in human oral tissue. *Cancer Res* 58: 581–584
- Norppa H, Tursi F, Pfäffli P, Mäki-Paakkanen J, Järventaus H (1985) Chromosome damage induced by vinyl acetate through in vitro formation of acetaldehyde in human lymphocytes and Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 45: 4816–4821
- Nuutinen HU, Salaspuro MP, Valle M, Lindros KO (1984) Blood acetaldehyde concentration gradient between hepatic and antecubital venous blood in ethanol-intoxicated alcoholics and controls. *Eur J Clin Invest* 14: 306–311
- Obe G, Beek B (1979) Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alcohol Depend* 4: 91–94
- Obe G, Ristow H (1977) Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells in vitro. *Mutat Res* 56: 211–213
- Obe G, Natarajan AT, Meyers M, Den Hertog A (1979) Induction of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of human blood in vitro, and of SCEs in bone-marrow cells of mice in vivo by ethanol and its metabolite acetaldehyde. *Mutat Res* 68: 291–294
- Obe G, Jonas R, Schmidt S (1986) Metabolism of ethanol in vitro produces a compound which induces sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in vitro: acetaldehyde not ethanol is mutagenic. *Mutat Res* 174: 47–51
- Olin KL, Cherr GN, Rifkin E, Keen CL (1996) The effects of some redox-active metals and reactive aldehydes on DNA-protein cross-links in vitro. *Toxicology* 110: 1–8
- O'Shea KS, Kaufman MH (1979) The teratogenic effect of acetaldehyde: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *J Anat* 128: 65–76
- O'Shea KS, Kaufman MH (1981) Effect of acetaldehyde on the neuroepithelium of early mouse embryos. *J Anat* 132: 107–118
- Ostrovsky YM (1986) Endogenous ethanol – its metabolic, behavioral and biomedical significance. *Alcohol* 3: 239–247
- Otsuka M, Mine T, Ohuchi K, Ohmori S (1996) A detoxication route for acetaldehyde: metabolism of diacetyl, acetoin, and 2,3-butanediol in liver homogenate and perfused liver of rats. *J Biochem (Tokyo)* 119: 246–251
- Padmanabhan R, Sreenathan RN, Singh S (1983) Studies on the lethal and teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. *Congenit Anom (Kyoto)* 23: 13–23
- Perrino FW, Blans P, Harvey S, Gelhaus SL, McGrath C, Akman SA, Jenkins GS, LaCourse WR, Fishbein JC (2003) The N<sup>2</sup>-ethylguanine and the O<sup>6</sup>-ethyl- and O<sup>6</sup>-methylguanine lesions in DNA: contrasting responses from the „bypass“ DNA polymerase  $\eta$  and the replicative DNA polymerase  $\alpha$ . *Chem Res Toxicol* 16: 1616–1623
- Pool BL, Wiessler M (1981) Investigations on the mutagenicity of primary and secondary  $\alpha$ -acetoxynitrosamines with *Salmonella typhimurium*: activation and deactivation of structurally related compounds by S-9. *Carcinogenesis* 2: 991–997
- de Raat WK, Davis PB, Bakker GL (1983) Induction of sister-chromatid exchanges by alcohol and alcoholic beverages after metabolic activation by rat-liver homogenate. *Mutat Res* 124: 85–90
- Rhône-Poulenc (1983) Teratology screen in rats C-180, C-181, C-182, C-236, C-254, C-255, C-256, C-257, C-258, C-259. Hazleton Laboratories America Inc, Projekt-Nr: 299–534, Rhône-Poulenc Inc, Cranbury, NJ, USA. NTIS/OTS 0571218, EPA/OTS Doc ID 88–920009562, NTIS, Springfield, VA, USA
- Ristow H, Obe G (1978) Acetaldehyde induces cross-links in DNA and causes sister-chromatid exchanges in human cells. *Mutat Res* 58: 115–119
- Rosenkranz HS (1977) Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives. *Environ Health Perspect* 21: 79–84



- Sako M, Yaekura I, Deyashiki Y (2002) Chemo- and regio-selective modifications of nucleic acids by acetaldehyde and crotonaldehyde. *Nucleic Acids Res*, Suppl 2: 21–22
- Sako M, Inagaki S, Esaka Y, Deyashiki Y (2003) Histones accelerate the cyclic 1,N<sup>2</sup>-propanoguanine adduct-formation of DNA by the primary metabolite of alcohol and carcinogenic crotonaldehyde. *Bioorg Med Chem Lett* 13: 3497–3498
- Saladino AJ, Willey JC, Lechner JF, Grafstrom RC, LaVeck M, Harris CC (1985) Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. *Cancer Res* 45: 2522–2526
- Salaspuro MP (2003) Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci* 40: 183–208
- Saldiva PHN, do Rio Caldeira MP, Massad E, Calheiros DF, Cardoso LMN, Böhm GM, Saldiva CD (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *J Appl Toxicol* 5: 288–292
- Sasaki Y, Endo R (1978) Mutagenicity of aldehydes in *Salmonella*. *Mutat Res* 54: 251–252
- SCCNFP (The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers) (2004) Opinion of The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers concerning acetaldehyde, 25.05.2004, SCCNFP, Brüssel
- Schreiner G, Ulbrich B, Senger-Weil M, Bass R (1987) Effects of prenatal ethanol or acetaldehyde exposure on postnatal development and behavior in the rat (Abstract). *Teratology* 36: 31A
- Shiota K (1988) Induction of neural tube defects and skeletal malformations in mice following brief hyperthermia in utero. *Biol Neonate* 53: 86–97
- Silverman L, Schulte HF, First MW (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28: 262–266
- Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 113: 357–391
- Singh NP, Khan A (1995) Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes. *Mutat Res* 337: 9–17
- Sipi P, Järventaus H, Norppa H (1992) Sister-chromatid exchanges induced by vinyl esters and respective carboxylic acids in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 279: 75–82
- Sisson JH, Tuma DJ (1994) Vapor phase exposure to acetaldehyde generated from ethanol inhibits bovine bronchial epithelial cell ciliary motility. *Alcohol Clin Exp Res* 18: 1252–1255
- Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann N Y Acad Sci* 982: 87–105
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2006) PhysProp database, <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>
- Sreenathan RN, Padmanabhan R, Singh S (1982) Teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. *Drug Alcohol Depend* 9: 339–350
- Sreenathan RN, Singh S, Padmanabhan R (1984) Effect of acetaldehyde on skeletogenesis in rats. *Drug Alcohol Depend* 14: 165–174
- Stanek JJ, Morris JB (1999) The effect of inhibition of aldehyde dehydrogenase on nasal uptake of inspired acetaldehyde. *Toxicol Sci* 49: 225–231
- Stanek JJ, Symanowicz PT, Olsen JE, Gainutso G, Morris JB (2001) Sensory-nerve-mediated vasodilatory response to inspired acetaldehyde and acetic acid vapors. *Inhalat Toxicol* 13: 807–822
- Stein S, Lao Y, Yang I-Y, Hecht SS, Moriya M (2006) Genotoxicity of acetaldehyde- and crotonaldehyde-induced 1,N<sup>2</sup>-propanodeoxyguanosine DNA adducts in human cells. *Mutat Res* 608: 1–9
- Stotts J, Ely WJ (1977) Induction of human skin sensitization to ethanol. *J Invest Dermatol* 69: 219–222
- Strubelt O, Younes M, Urch T, Breining H, Pentz R (1987) Hepatotoxicity of acetaldehyde in rats. *Toxicol Lett* 39: 77–84
- Terashima I, Matsuda T, Fang TW, Suzuki N, Kobayashi J, Kohda K, Shibutani S (2001) Miscoding potential of the N<sup>2</sup>-ethyl-2'-deoxyguanosine DNA adduct by the exonuclease-free Klenow fragment of *Escherichia coli* DNA polymerase I. *Biochemistry* 40: 4106–4114
- Theruvathu JC, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu M, Brooks PJ (2005) Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N<sup>2</sup>-propanodesoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 33: 3513–3520

## 50 Acetaldehyd

- Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Clary JJ (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol* 26: 447–452
- Vaca CE, Fang J-L, Schweda EKH (1995) Studies of the reaction of acetaldehyde with deoxynucleosides. *Chem Biol Interact* 98: 51–67
- Vaca CE, Nilsson JA, Fang J-L, Grafström RC (1998) Formation of DNA adducts in human buccal epithelial cells exposed to acetaldehyde and methylglyoxal in vitro. *Chem Biol Interact* 108: 197–208
- Véghelyi PV, Osztovcics M (1978) The alcohol syndromes: the intrarecombigenic effect of acetaldehyde. *Experientia* 34: 195–196
- Véghelyi PV, Osztovcics M, Kardos G, Leisztner L, Szaszovszky E, Igali S, Imrei J (1978) The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 19: 171–189
- Wang M, McIntee EJ, Cheng G, Shi Y, Villalta PW, Hecht SS (2000) Identification of DNA adducts of acetaldehyde. *Chem Res Toxicol* 13: 1149–1157
- Wang M, Yu N, Chen L, Villalta PW, Hochalter JB, Hecht SS (2006) Identification of an acetaldehyde adduct in human liver DNA and quantitation as N<sup>2</sup>-ethyldeoxyguanosine. *Chem Res Toxicol* 19: 319–324
- Wangenheim J, Bolcsfoldi G (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 3: 193–205
- Webster WS, Walsh DA, McEwen SE, Lipson AH (1983) Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in C57BL/6J mice: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *Teratology* 27: 231–243
- WHO (World Health Organization) (1995) Acetaldehyde. IPCS – Environmental health criteria Nr 167, WHO, Genf, CH
- WHO (2002) Formaldehyde. Concise International Chemical Assessment Document 40, WHO, Genf, CH
- Wilkin JK, Fortner G (1985) Ethnic contact urticaria to alcohol. *Contact Dermatitis* 12: 118–120
- 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
- Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7: 677–702
- Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Appelman LM (1985) Life-span (27-month) inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. TNO Report V85.145/190172, Zeist, NL
- Yang I-Y, Hossain M, Miller H, Khullar S, Johnson F, Grollman A, Moriya M (2001) Responses to the major acrolein-derived deoxyguanosine adduct in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 276: 9071–9076
- Yang I-Y, Chan G, Miller H, Huang Y, Torres MC, Johnson F, Moriya M (2002) Mutagenesis by acrolein-derived propanodeoxyguanosine adducts in human cells. *Biochemistry* 41: 13826–13832
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Higuchi S, Hayashida M, Ishii H (1996) Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5: 99–102

abgeschlossen am 28.03.2006