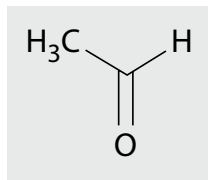


# Richtwerte für Acetaldehyd in der Innenraumluft

## Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

### 1 Stoffidentifikation [1]

Systematischer Name: Ethanal  
 Synonyme: Acetaldehyd  
 CLP-Index-Nr.: 605-003-00-6  
 EINECS-Nummer: 200-836-8  
 CAS-Nummer: 75-07-0  
 Summenformel: C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O  
 Strukturformel:



### 1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften [1, 2]

Molekulargewicht: 44,05 g/mol  
 Schmelzpunkt: –123,5°C  
 Siedepunkt: 21°C bei 1013 hPa  
 Dichte: 0,788 g/cm<sup>3</sup> bei 16°C  
 Dampfdruck: 1200 hPa bei 25°C  
 Relative Gasdichte (Luft =1): 1,52  
 Wasserlöslichkeit: vollständig mischbar  
 Verteilungskoeffizient  
 lg K<sub>Octanol/Wasser</sub>: 0,43  
 Umrechnung (bei 20°C): 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,55 ml/m<sup>3</sup>, 1 ml/m<sup>3</sup> = 1,82 mg/m<sup>3</sup>

### 1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Acetaldehyd ist eine farblose, leicht entzündliche, wasserlösliche Flüssigkeit oder aufgrund des bei Raumtemperatur bereits sehr hohen Dampfdrucks farbloses und brennbares Gas mit fruchtigem, insbesondere in höherer Konzentration jedoch intensiv stechendem Geruch [1].

Acetaldehyd ist ein in der Natur weit verbreiteter Aldehyd, der auch in Lebensmitteln vorkommt. Er entsteht unter anderem als Zwischen- und Nebenprodukt der alkoholischen Gärung. Großtechnisch wird Acetaldehyd in erster Linie durch Oxidation von Ethen gewonnen. Acetaldehyd dient in der chemischen Industrie als Zwischenprodukt zur Herstellung von Essigsäure und Peressigsäure, Zellulose-, Vinyl- und anderen Acetaten, Pentaerythrit sowie Pyridin-Derivaten. Daneben wird Acetaldehyd in der Papierindustrie und bei der Herstellung von Kosmetika verwendet und als Aromastoff Lebensmitteln zugesetzt [2, 3].

## 2 Exposition

### 2.1 Innenraumluft

Zum Vorkommen von Acetaldehyd in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kindergärten in Deutschland liegen nur wenige Veröffentlichungen vor, häufi-

ger wurden Messungen in Büroräumen durchgeführt (■ Tab. 1). Im Kinder-Umwelt-Survey (KUS) lag die Acetaldehydkonzentration in der Innenraumluft von Haushalten mit 3 bis 14-jährigen Kindern im Median bei 15,5 µg/m<sup>3</sup>. Dabei war die Konzentration an Acetaldehyd in der Innenraumluft von städtischen Haushalten im geometrischen Mittel etwas höher als in ländlichen oder vorstädtischen. Weiterhin war in Räumen mit Linoleum oder Korkfußboden die mittlere Konzentration an Acetaldehyd signifikant höher als in Räumen ohne derartige Fußbodenbeläge [4].

Aus den anderen in ■ Tab. 1 aufgeführten Angaben ergibt sich, dass auch in Schulen und Kindergärten von Medianwerten unterhalb und in Büroräumen um 20 µg/m<sup>3</sup> ausgegangen werden kann. Als Maximalwerte können erheblich höhere Konzentrationen auftreten, die auch durch äußere Einflüsse bedingt sein können. So wurde in einem Büro, das über einem Lager für Holzpellets liegt, eine Acetaldehydkonzentration von 200 µg/m<sup>3</sup> ermittelt [5]. Der im Kinder-Umwelt-Survey berichtete Maximalwert von 863 µg/m<sup>3</sup> wurde in einer Wohnung ermittelt, in der innerhalb der letzten 12 Monate renoviert worden war und in der ein Holzfußboden oder eine Holzverkleidung sowie Vollholzmöbel im Probenahmeraum vorhanden waren [4]. Es wurde aber nicht angegeben, ob die Raumluftbelastung durch Acetaldehyd

**Tab. 1** Konzentration von Acetaldehyd in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Innenraum/Studie	N	BG ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	N > BG (% > BG)	Median ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	95. Per- zentil ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Maximalwert ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Ref.
Haushalte mit 3- bis 14-jährigen Kindern, Kinder-Umwelt-Survey 2003/06	586		578 (99)	15,5	50,3	863	[4]
Vor allem Schlaf-, Wohnzimmer, Büroräume, Klassenräume	297	1,0	292 (98)	23	94,2	310	[7]
Schulen (Klassenräume), Bayern, Winter 2004 <sup>b</sup>	91	0,1	91 (100)	7,7	17,1	77,8	[8]
Schulen (Klassenräume), Bayern, Sommer 2005 <sup>b</sup>	76	0,1	91 (100)	7,4	27,0	30,0	[8]
Schulen und Kindergärten, Berlin 2002/2003	38	n. a.	38 (100)	8,4	15,0	n. a.	[9]
Schulen 2004–2009	345	50	59 (17)	n. a.	60	n. a.	[10]
Büroräume, 2001–2005	594	80	368 (62)	n. a.	68	n. a.	[11]
Büroräume, 2006–2010	710	80	567 (80)	n. a.	65 <sup>a</sup>	n. a.	[11]

*n. a.* nicht angegeben. <sup>a</sup>Der statistisch ermittelte Kennwert liegt unterhalb der höchsten quantitativen Bestimmungsgrenze der angewandten Probennahmen- und Analysenverfahren. <sup>b</sup>Die Messwerte in Winter und Sommer waren nicht signifikant verschieden.

mit einem dieser Merkmale in direktem Zusammenhang steht.

In den USA wurden in Klassenzimmern im Mittel Konzentrationen um  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , in Bürogebäuden  $3\text{--}16 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und in Häusern  $15\text{--}36 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gemessen, bei Höchstwerten von  $103 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in Neubauten [6].

## 2.2 Außenluft

In der Außenluft entsteht Acetaldehyd durch die Photooxidation von Kohlenwasserstoffen und bei der unvollständigen Verbrennung organischer Stoffe. Angaben zur Konzentration belaufen sich auf  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (ländliches, vorstädtisches und industrielles Gebiet in den Niederlanden),  $2,2\text{--}7,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in Stadtluft (Tokio) und  $5,2\text{--}8,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mit Spitzenwerten bis  $23 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Südkalifornien, Ballungsräume) [12].

## 2.3 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

Acetaldehyd ist in vielen Früchten und Gemüse, aber auch in Käse, Röstkaffee und anderen Lebensmitteln in sehr unterschiedlichen Konzentrationen von  $0,3\text{--}400 \text{ mg}/\text{kg}$  nachgewiesen worden. Die selbst für ein und dasselbe Nahrungsmittel berichteten stark unterschiedlichen Gehalte, z. B.  $1\text{--}400 \text{ mg}/\text{kg}$  in Erbsen, weisen darauf hin, dass der Gehalt durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden kann. In alkoholischen Getränken ist Acetaldehyd ebenfalls nachweis-

bar, wobei auch hier innerhalb der einzelnen Produktgruppen starke Unterschiede auftreten. In Likörweinen wurden mittlere Konzentrationen um  $118 \text{ mg}/\text{l}$  (Bereich  $12\text{--}800 \text{ mg}/\text{l}$ ) und damit etwa dreimal so hohe Gehalte wie in Wein gefunden. In Spirituosen lag der Acetaldehydgehalt meist unter  $100 \text{ mg}/\text{l}$  bei Spitzenwerten bis etwa  $1200 \text{ mg}/\text{l}$  [13, 14, 15]. In einer Untersuchung von Mineralwasser in Einweg-PET-Flaschen wurden geringe Konzentrationen von  $0,01\text{--}0,04 \text{ mg}/\text{l}$  gefunden, die jedoch ausreichen, um bereits geschmacklich und geruchlich wahrgenommen werden zu können [13].

In Kosmetikprodukten können Spuren von Acetaldehyd enthalten sein, die aus Pflanzenextrakten oder Ethanol stammen, die zur Herstellung des Kosmetikprodukts verwendet werden. Acetaldehyd kann aber auch als Duft- und Aromastoff kosmetischen Produkten zugesetzt worden sein bis etwa  $25 \text{ mg}/\text{kg}$  [3].

Die tägliche Aufnahme an Acetaldehyd wurde – unter Nichtberücksichtigung natürlicher Vorkommen in der Nahrung – auf Basis von Daten aus den frühen 1990er-Jahren auf  $11 \text{ mg}/\text{Person}$  geschätzt. Neuere Daten zum Verbrauch von Acetaldehyd als Aromastoff ergaben eine unwesentlich höhere Aufnahme von  $12,9 \text{ mg}/\text{Person}$  [16].

## 2.4 Innere Belastung

In geringen Mengen wird Acetaldehyd im menschlichen Körper im Zuge normaler Stoffwechselforgänge aus endo-

genen Quellen gebildet, vor allem beim Abbau von Threonin,  $\beta$ -Alanin und Desoxyribosephosphat. Acetaldehyd entsteht außerdem beim mikrobiologischen Abbau von Zuckern im Darm durch Decarboxylierung von Pyruvat. Der so gebildete Acetaldehyd wird über die Pfortader in die Leber transportiert und dort rasch oxidiert. Infolge dieses ausgeprägten First-Pass-Effekts ist die auf diesem Weg systemisch verfügbare Menge Acetaldehyd äußerst gering [17]. Geringe Mengen an Acetaldehyd können außerdem im Speichel durch mikrobielle Oxidation von Ethanol gebildet werden [13].

Im Blut liegt Acetaldehyd überwiegend an Plasmaproteine und Hämoglobin gebunden und nur in geringem Maße in freier Form vor. Die in analytischen Bestimmungen ermittelte Konzentration an Acetaldehyd im Blut wird stark durch die Probenahme und Aufarbeitung beeinflusst, da Acetaldehyd dabei z. T. aus diesen Verbindungen wieder freigesetzt wird [17], darüber erfolgt eine artifizielle Bildung von Acetaldehyd durch Oxidation von Ethanol im Zuge der Probenaufbereitung [18]. Die MAK-Kommission geht unter Berücksichtigung und Auswertung zahlreicher Daten von einer kleinsten mittleren endogenen Acetaldehydkonzentration im Vollblut in Höhe von  $2,2 \pm 1,1 \mu\text{mol}/\text{l}$  aus [18].

Die endogene Bildung führt dazu, dass geringe Mengen von Acetaldehyd in die Atemluft übergehen und in der Ausatemluft nachgewiesen werden können. In einer Untersuchung an 14 nicht rau-

chenden und keinen Alkohol trinkenden Personen wurde in der Ausatemluft eine Acetaldehydkonzentration von 0,7–11 µg/m<sup>3</sup> gemessen. Ein Einfluss von Alter oder Geschlecht auf die Acetaldehydkonzentration der Ausatemluft konnte nicht festgestellt werden. Bei abstinenten Alkoholtrinkern wurden etwa 3-fach höhere Werte gefunden als in der gesunden Kontrollgruppe. Auch Raucher weisen im Vergleich zu Nichtrauchern höhere Acetaldehydkonzentration in der Ausatemluft auf. Nach oraler Aufnahme alkoholischer Getränke, die zu Alkoholspiegeln im Blut von 0,4–0,8‰ führten, wurden in der Ausatemluft 0,22–2,2 mg/m<sup>3</sup> Acetaldehyd nachgewiesen [17].

### 2.5 Gesamtexposition

Über die Höhe der Gesamtexposition liegen keine Angaben vor. Es ist zu erwarten, dass diese sehr stark durch den Gehalt an Acetaldehyd in Nahrungsmitteln, insbesondere aber den Genuss alkoholischer Getränke beeinflusst wird. Ein Vergleich der Spanne der Gehalte an Acetaldehyd in Lebensmitteln mit der berichteten Konzentrationen in der Innenraumluft lässt jedoch erkennen, dass Letztere für die systemische Gesamtexposition von geringerer Bedeutung ist.

### 3 Toxikokinetik

Acetaldehyd wird bei inhalativer Exposition rasch aufgenommen und mit dem Blutstrom verteilt. Von Probanden wurden bei Kurzzeitinhalation (45–75 s) von 400–600 mg/m<sup>3</sup> durch die Nase oder den Mund 45–70% retiniert, ein Steady state wurde dabei nicht erreicht. Mit steigender Atemfrequenz sank die Retention ab, bei 14 Atemzügen/min lag sie bei 60%.

In einer Untersuchung an den isolierten oberen Atemwegen von Ratten nahm die prozentuale Aufnahme im oberen Atemtrakt mit zunehmender Flussrate der durchgeleiteten Luft und Konzentration von Acetaldehyd ab. Bei 1,8, 18, 180 bzw. 1800 mg/m<sup>3</sup> wurden bei einer Flussrate von 200 ml/min 65, 39, 25 und 25% aufgenommen. Bei den beiden höheren Konzentrationen waren die Dosisraten an Acetaldehyd 5- bis 100-mal höher als die  $V_{\max}$  der nasalen Aldehyddehydrogena-

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:1434–1447 DOI 10.1007/s00103-013-1835-x  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

**Bekanntmachung des Umweltbundesamtes**

## Richtwerte für Acetaldehyd in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

### Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von Acetaldehyd in der Luft liegen keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. In einer gut dokumentierten und als zuverlässig eingestuften subchronischen Inhalationsstudie an Ratten wurden lokale Reizeffekte in den nasalen Epithelien beobachtet, insbesondere im olfaktorischen Epithel mit einem Verlust olfaktorischer Neurone. Aus dieser Studie ergibt sich eine LOAEC für kon-

tinuierliche Exposition von 48 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> für den Endpunkt nasale Epithelschädigung. Mit einem Extrapolationsfaktor von 1 für Interspeziesunterschiede, von 10 für individuelle Variabilität sowie einem Faktor von 2 zur Berücksichtigung der im Vergleich mit Erwachsenen höheren Atemrate von Kindern ergibt sich ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 1 mg/m<sup>3</sup> Acetaldehyd/m<sup>3</sup> und ein Richtwert I (Vorsorgewert) von 0,1 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> Raumluft.

### Schlüsselwörter

Acetaldehyd · Innenraumluft · Reizung · Nase · Olfaktorisches Epithel · Richtwert

## Indoor air guide values for acetaldehyde. Announcement of the German Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the States' Supreme Health Authorities

### Abstract

The German Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and the States' Supreme Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. No suitable human studies are available for health evaluation of acetaldehyde in indoor air. In a well-documented subchronic inhalation animal study with rats assessed as reliable, local irritation effects were observed in nasal epithelia, most prominently in the olfactory epithelium with loss of olfactory neuronal cells. This study leads to a LOAEC of 48 mg acetaldehyde/m<sup>3</sup> for continuous exposure for the

endpoint nasal epithelium degeneration. By applying an interspecies factor of 1, a factor of 10 for interindividual variability, and a factor of 2 to account for the higher respiratory rate of children compared to adults, a health hazard guide value (RW II) of 1 mg acetaldehyde/m<sup>3</sup> is obtained. A health precaution guide value (RW I) of 0.1 mg acetaldehyde/m<sup>3</sup> is recommended.

### Keywords

Acetaldehyde · Indoor air · Irritation · Nose · Olfactory epithelium · Guide value

se (ALDH). Es wird daher vermutet, dass die prozentuale Aufnahme bei höheren Konzentrationen durch die Enzymkapazität limitiert wird [18, 19].

Auch aus dem Magen-Darm-Trakt wird Acetaldehyd rasch und weitgehend resorbiert. Wegen eines ausgeprägten First-Pass-Effekts in der Leber wird aber nur ein geringer Teil systemisch verfügbar. Dagegen wird Acetaldehyd bei inhalativer Aufnahme rasch im Körper in alle Organe einschließlich der Leber verteilt. Die Metabolisierung erfolgt bereits

in den Epithelien der Atemwege, wobei der Anteil des dort metabolisierten Acetaldehyds von der zugeführten Dosis abhängt (s. oben) [6].

Acetaldehyd ist eine reaktive Verbindung, die an Aminosäuren, Proteine und Nukleinsäuren binden kann. Auf diese Weise können auch Protein- oder DNA-Protein-Vernetzungen (DPX) gebildet werden. Ein geringer Teil des Acetaldehyds kann durch mikrosomale Monooxygenasen abgebaut werden. Der weitestaus größte Teil des Acetaldehyds wird

**Tab. 2** Inzidenz der häufigsten Veränderungen im olfaktorischen bzw. respiratorischen nasalen Epithel männlicher Ratten nach inhalativer Exposition (6 h/Tag, 5 Tage/Woche) gegenüber Acetaldehyd. (Daten aus [37])

Lokalisation/ Effekt; Kon- zentration <sup>d</sup>	Expositionstag				
	4	9	14	30	65
<i>Olfaktorisches Epithel/dorsaler Meatus, Degeneration</i>					
270 mg/m <sup>3</sup>	10/12 <sup>a</sup> (1,0) <sup>b</sup>	10/12 (1,0)	2/12 <sup>c</sup>	12/12 (1,2)	12/12 (1,3)
910 mg/m <sup>3</sup>	8/12 (1,0)	11/12 (1,1)	8/12 (1,3)	11/12 (1,3)	12/12 (1,3)
2730 mg/m <sup>3</sup>	12/12 (1,0)	12/12 (1,8)	4/12 (2,0)	12/12 (3,3)	12/12 (4,0)
<i>Olfaktorisches Epithel/dorsaler Meatus, Vakuolisierung</i>					
270 mg/m <sup>3</sup>	1/12	10/12 (A)	9/12 (A)	6/12 (A)	12/12 (A)
910 mg/m <sup>3</sup>	1/12	1/12	4/12 (A)	2/12	7/12 (A)
2730 mg/m <sup>3</sup>	1/12	6/11 (A)	0/12	6/12 (A)	0/12
<i>Respiratorisches Epithel/Nasenspitze, Hyperplasie</i>					
270 mg/m <sup>3</sup>	0/12	0/12	0/12	2/12	1/12
910 mg/m <sup>3</sup>	2/12 (1,0)	3/12 (1,0)	10/12 (1,0)	9/12 (1,0)	11/12 (1,0)
2730 mg/m <sup>3</sup>	9/12 (1,5)	12/12 (1,4)	12/12 (2,0)	12/12 (1,3)	12/12 (1,1)
<i>Respiratorisches Epithel/Maxilloturbinate, Metaplasie</i>					
270 mg/m <sup>3</sup>	0/12	0/12	0/12	2/12	0/12
910 mg/m <sup>3</sup>	4/12 (1,0)	4/12 (1,0)	8/12 (1,0)	9/12 (1,0)	9/12 (1,0)
2730 mg/m <sup>3</sup>	9/12 (1,0)	8/12 (1,0)	12/12 (1,0)	12/12 (1,1)	12/12 (1,0)

<sup>a</sup>Beobachtet/untersucht; **fett** gedruckte Werte unterscheiden sich signifikant (p<0,05) von denen der Kontrollgruppe. <sup>b</sup>Schwere der Schädigung: 1= minimal, 2= leicht/gering, 3= mäßig, 4= mäßig schwer, 5= schwer/hochgradig, A = auftretend. <sup>c</sup>In einigen Fällen infolge stärker anteriorer Schnittführung nur geringer Anteil olfaktorischen Gewebes untersuchbar. <sup>d</sup>In der Kontrolle und bei 90 mg/m<sup>3</sup> zu allen Zeitpunkten Inzidenz 0/12. Veränderungen in anderen Bereichen mit olfaktorischem nasalem oder respiratorischem nasalem oder laryngealem Epithel traten mit geringerer Inzidenz/Schwere als die hier berichteten Veränderungen oder nur in der höchsten Konzentration auf.

jedoch durch Aldehyddehydrogenasen (ALDH) zu Acetat oxidiert, das nach Aktivierung zu Acetyl-CoA im Intermediärstoffwechsel verwertet wird. Nur ein sehr geringer Teil des Acetaldehyds wird über Haut, Urin oder Atemwege ausgeschieden [6, 20] (zur Konzentration in der Ausatemluft s. Abschn. 2.4).

Beim Menschen und anderen Säugern kommen in der Leber und anderen Organen mehrere ALDH-Isoenzyme vor, die sich in ihrer intrazellulären Lokalisation und ihrer Aktivität unterscheiden [21]. Besondere Bedeutung besitzt die in den Mitochondrien lokalisierte ALDH2, von der wegen ihrer hohen Affinität unter gewöhnlichen Bedingungen mindestens 90% des Acetaldehyds abgebaut werden [18]. Dieses Enzym zeigt einen genetischen Polymorphismus. Bekannt sind beim Menschen 3 Varianten, die sich in ihrer Aktivität stark unterscheiden: ALDH2<sup>1/1</sup>, ALDH2<sup>1/2</sup> und ALDH2<sup>2/2</sup>. Letztere stellt eine Enzymvariante ohne enzymatische Aktivität dar, die in Menschen asiatischer

Abstammung häufig vorkommt. Träger des heterozygoten ALDH2<sup>1/2</sup> zeigen eine intermediäre Enzymaktivität, die nur etwa 10% von der des Isoenzym ALDH2<sup>1/1</sup> erreicht [21, 22]. Dieser Polymorphismus ist im Lebergewebe und hinsichtlich seiner Folgen für die Reaktion auf Ethanolkonsum gut untersucht, nicht aber im nasalen Gewebe hinsichtlich der Folgen einer inhalativen Exposition gegenüber Acetaldehyd. Berechnungen mithilfe eines PBPK-Modells, in dem dieser Polymorphismus berücksichtigt wurde, weisen allerdings darauf hin, dass dieser praktisch keinen Einfluss auf die Konzentration von Acetaldehyd im olfaktorischen Epithel hat und die ALDH2 nicht wesentlich zum Metabolismus im nasalen Gewebe beiträgt [22]. Hingegen sprechen Befunde an Knockout-Mäusen dafür, dass eine fehlende Aktivität dieses Enzyms (ALDH2<sup>-/-</sup>) mit einer erhöhten Empfindlichkeit bei inhalativer Acetaldehydexposition einhergeht (s. Abschn. 4.2 und 4.4.).

In den nasalen Epithelien von Nagern kommen mindestens 2 Isoenzyme vor, die sich durch ihre V<sub>max</sub>- und k<sub>m</sub>-Werte unterscheiden [6, 23, 24]. Die Oxidation von Acetaldehyd zu Acetat wird meist als Entgiftungsreaktion betrachtet. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei der Oxidation H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>-Ionen gebildet werden, die bei hoher Acetaldehydexposition nach Überschreiten der Pufferkapazität zum Absinken des intrazellulären pH-Werts und dadurch hervorgerufener zytotoxischer Wirkungen führen kann [6, 25].

## 4 Wirkungen

### 4.1 Irritative Wirkungen

In einer kontrollierten Studie klagten alle 14 Probanden bei einer 30-minütigen Exposition gegenüber 240 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> über leichte Reizwirkungen im oberen Atemtrakt [26]. In einer anderen Untersuchung führten bereits Konzentrationen ≥91 mg/m<sup>3</sup> bei 15-minütiger Exposition bei den meisten der 24 Probanden zu Augenreizungen und -rötungen. Einige Probanden klagten bereits heftig bei 45 mg/m<sup>3</sup> über die Exposition, wobei nicht angegeben wird, ob sich dies auf den Geruch oder die empfundene Reizung bezog [27].

In einer neueren Untersuchung wurden 20 nicht rauchende Männer für jeweils 4 h gegenüber 91 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> oder Luft exponiert [28]. Die Exposition gegenüber Acetaldehyd wurde geruchlich wahrgenommen, führte aber zu keinen subjektiven, per Fragebogen erhobenen Reizwirkungen auf Augen und Schleimhäute oder zu Kopfschmerzen und anderen zentralnervösen Effekten. Die im Anschluss an die Exposition ermittelte Empfindlichkeit zur Wahrnehmung des Geruchs von 1-Butanol wurde nicht verändert. Auch die mukoziliäre Transportzeit war nach der Exposition unverändert. Auch die Konzentration der Entzündungsfaktoren Interleukin-1β und Interleukin-8 im Nasensekret wurde nicht beeinflusst, und in Zellen des Nasenepithels zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Gehalt von mRNA für unterschiedliche Entzündungsfaktoren (IL-1β, IL-8, IL-6, TNF-α,

**Tab. 3** Derivation of indoor air guide values<sup>a</sup>: key data

Substance	Acetaldehyde		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<b>General Information</b>			
CLP INDEX No	605-003-00-6		
EC No	200-836-8		
CAS No	75-07-0		
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II -Health hazard value)	1	mg/m <sup>3</sup>	
Guide value I (RW I – Precautionary value)	0.1	mg/m <sup>3</sup>	
Conversion factor: 1 ml/m <sup>3</sup>	1.82	mg/m <sup>3</sup>	
Year	2013		
<b>Database</b>			
Key study/Author(s) (Year)	Dorman et al. [37]		Dormann DC, Struve MF, Wong BA et al. (2008) Inhal Toxicol 20:245–256
Species	F344 rat		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Subchronic (3 mon)		
Inhalative exposure duration	6 h/d, 5 d/wk		
Critical endpoint	Local olfactory epithelia degeneration		
Point of departure (POD)	LOAEC		
POD Value	270	mg/m <sup>3</sup>	150 ppm
<b>Assessment factors</b>			
Dose-response assessment factor	n. a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5.6		6 h/d, 5 d/wk to 24 h/d, 7 d/wk
Adjusted study length factor	2		Subchronic to chronic
Route-to-route extrapolation factor	n. a.		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.		
Interspecies factor	1		Kinetic
	1		Dynamic
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors	1		
Quality of whole database			
<b>Result</b>			
Total assessment factor (TAF)	224		
POD/TAF	1.2	mg/m <sup>3</sup>	Calculated guide value II; Rounded guide value II: 1 mg/m <sup>3</sup>
LOAEC/NOAEC	10	mg/m <sup>3</sup>	Calculated guide value I: 0.1 mg/m <sup>3</sup>

n. a. not applied.<sup>a</sup>Referring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values. Bundesgesundheitsbl 2012;55:279–90.

GM-CSE, MCP1, COX 1 und 2). Zusammengefasst ergeben sich aus diesen Befunden keine Hinweise auf eine zytotoxische Reizung bei akuter, 4-stündiger Exposition gegenüber Acetaldehyd in der genannten Höhe. Über eine atemwegsen-

sibilisierende Wirkung von Acetaldehyd liegen keine Erkenntnisse vor. Einige Befunde deuten aber darauf hin, dass die Reaktion auf Bronchokonstriktoren bei Personen, die an Asthma leiden, durch Acetaldehyd verstärkt werden kann. In den

betreffenden Untersuchungen wurden an Asthma erkrankte und gesunde Probanden gegenüber Aerosolen von Acetaldehyd exponiert (5–40 mg/ml). Dabei zeigte sich im Lungenfunktionstest bei Asthmakranken eine Abnahme der FEV<sub>1</sub> um

mehr als 20%, die bei Gesunden oder zuvor mit einem Antihistaminikum behandelten Asthmakranken nicht auftrat. Zwischen der Konzentration an Acetaldehyd und der Konzentration an Methacholin, die für eine Abnahme der FEV<sub>1</sub> erforderlich war, bestand ein signifikanter Zusammenhang [29]. Spätere Untersuchungen ergaben, dass auch die nicht über Histamin vermittelte, unspezifische bronchiale Hyperreagibilität von Asthmakranken durch Acetaldehyd-Aerosole verstärkt werden kann [30]. Das NRC gibt in seiner Bewertung zu Acetaldehyd weiterhin an, dass auch andere Untersuchungen die Empfindlichkeit von Personen, die an Asthma leiden, gegenüber einer Acetaldehydexposition belegen [1].

Bewertungsrelevante Daten zu Wirkungen einer wiederholten inhalativen Exposition des Menschen gegenüber Acetaldehyd liegen nicht vor.

Im Tierversuch wurde in vergleichenden Untersuchungen ermittelt, dass die Reizwirkung, gemessen an der RD<sub>50</sub>, die infolge einer sensorischen Reizung zu einer Abnahme der Atemfrequenz auf 50% führt, für Acetaldehyd etwa um den Faktor 1000 schwächer ist als für Formaldehyd. Für Mäuse und Ratten werden übereinstimmend RD<sub>50</sub> von etwa 5200 mg/m<sup>3</sup> angegeben [6], für Formaldehyd RD<sub>50</sub> von 4–6 mg/m<sup>3</sup> [18, 31].

## 4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

Im Tierversuch erweisen sich die oberen Atemwege, insbesondere die Epithelien der Nase, als Zielorgan der toxischen und kanzerogenen Wirkung von Acetaldehyd bei inhalativer Exposition. In einer Untersuchung an Wistar-Ratten mit insgesamt 3-tägiger, jeweils 6-stündiger Exposition war bei 1350 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> die Inzidenz an Einzelzellnekrosen im olfaktorischen Epithel erhöht. Bei 2700 mg/m<sup>3</sup> konnten im respiratorischen Epithel der Nase vermehrt Nicht-Protein-Sulphydrylgruppen nachgewiesen werden. Eine einmalige 6-stündige Exposition blieb ohne Wirkung. Veränderungen von Enzymaktivitäten, Hinweise auf eine erhöhte Zellproliferation oder histopathologische Veränderungen im respiratorischen Epithel konnten nach 3-tägiger Exposi-

tion nicht festgestellt werden (LOAEC: 1350 mg/m<sup>3</sup>, keine NOAEC) [18, 32].

Bei subakuter (4-wöchiger) inhalativer Exposition von Wistar-Ratten (6 h/Tag, 5 Tage/Woche) traten bereits ab 730 mg/m<sup>3</sup>, der niedrigsten eingesetzten Konzentration, im olfaktorischen Epithel der Nase Degenerationen ohne Hyper- oder Metaplasien auf [18, 33]. Ab 1800 mg/m<sup>3</sup> war das Wachstum der Tiere verzögert, ab 4000 mg/m<sup>3</sup> traten im olfaktorischen Epithel Hyper- und Metaplasien, im respiratorischen Epithel von Nase, Kehlkopf und Trachea Degenerationen auf. 9100 mg/m<sup>3</sup> verursachten auch Reizungen der Lunge mit Hämorrhagien und histologischen Veränderungen sowie Veränderungen des Blutbilds.

Weitere Untersuchungen an Wistar-Ratten bestätigten diese Befunde einer lokal schädigenden Wirkung, wobei das olfaktorische nasale Epithel die größte Empfindlichkeit aufweist. In einer Studie mit subakuter Exposition (6 h/Tag, 5 Tage/Woche) blieben 270 mg/m<sup>3</sup> ohne Wirkung, bei 910 mg/m<sup>3</sup> waren Veränderungen im olfaktorischen Epithel, aber noch nicht in anderen Epithelien der Atemwege feststellbar. Kurzzeitig gesetzte Spitzenbelastungen von 1200 mg/m<sup>3</sup> bei der niedrigeren Dauerbelastung blieben ohne histologischen Effekt, Spitzen von 5460 bei 910 mg/m<sup>3</sup> verursachten akute Reizungen von Nase und Augen [18, 34] (NOAEC 270 mg/m<sup>3</sup>, LOAEC: 910 mg/m<sup>3</sup>).

Nach 5 Wochen Exposition (8 h/Tag, 5 Tage/Woche) von Wistar-Ratten mit 440 mg/m<sup>3</sup> wurden funktionelle Veränderungen der Lunge, starke subakute entzündliche Reaktionen in den Nasenhöhlen, Hyperplasien im olfaktorischen Epithel sowie Infiltrationen von Granulozyten in die Submukosa beschrieben [18, 35] (LOAEC: 440 mg/m<sup>3</sup>).

In einer subakuten Studie an C57BL/6-Mäusen wurde untersucht, ob Tiere mit defizienter mitochondrialer Aldehyddehydrogenase eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Acetaldehyd aufweisen [36]. Dazu wurden Knockout-Mäuse (ALDH2<sup>-/-</sup>) und Tiere des Wildtyps (ALDH2<sup>+/+</sup>) für 14 Tage kontinuierlich gegenüber 0, 230 oder 910 mg/m<sup>3</sup> exponiert. ALDH2<sup>-/-</sup>-Tiere zeigten, insbesondere bei der höheren Testkonzentra-

tion im Vergleich zum Wildtyp stärkere Schäden im nasalen (Erosion des respiratorischen Epithels, Hämorrhagien) und tieferen Bereich der Atemwege (Degeneration des respiratorischen Epithels in Kehlkopf, Rachen und Luftröhre). Wenige Schäden zeigten sich im olfaktorischen Epithel (je 1 Tier bei 910 mg/m<sup>3</sup>). Einige der Effekte waren auch beim exponierten Wildtypus stärker ausgeprägt als in der Kontrolle. Bei 230 mg/m<sup>3</sup> waren die Effekte geringer und die Reaktionen von Wildtyp und Knockout-Mäusen weniger stark ausgeprägt. Unter denselben Expositionsbedingungen wurden außerdem gentoxische Wirkungen untersucht (s. Abschn. 4.4).

In einer neueren Studie mit subchronischer inhalativer Exposition von F344-Ratten wurden Wirkungen auf die oberen Atemwege bei Konzentrationen von 0, 90, 270, 910 bzw. 2730 mg/m<sup>3</sup> untersucht [37]. Dazu wurden männliche Tiere 6 h/Tag, 5 Tage/Woche in einem Zeitraum von 3 Monaten an bis zu 65 Tagen exponiert. Die Exposition führte nicht zu Mortalität, einer Veränderung der Körpergewichtsentwicklung oder zu systemischen Wirkungen. Am 4., 9., 14., 30. und 65. Expositionstag wurden die Atemwege histopathologisch untersucht (■ **Tab. 2**). Dabei zeigte sich ab 270 mg/m<sup>3</sup> ab der vierten Exposition in der Nasenhöhle ein Verlust olfaktorischer Nervenzellen, dieser Effekt wurde konzentrationsabhängig stärker und ausgedehnter. Eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Expositionszeit zeigte sich nur in der höchsten Dosisgruppe. Weitere Veränderungen betrafen eine verstärkte Proliferation im olfaktorischen Epithel bei 2730 mg/m<sup>3</sup> sowie Entzündungen, Hyperplasie und Metaplasie im respiratorischen Epithel ab 910 mg/m<sup>3</sup>.

Die Zellproliferation, gemessen am „Labeling Index“ (LI), war im olfaktorischen Epithel nur bei der höchsten Konzentration gesteigert, im respiratorischen Epithel trat ein schwacher Effekt nur zwischenzeitlich bei den beiden mittleren Konzentrationen auf. Weder zu Beginn der Exposition noch am Ende führte die Acetaldehydexposition im Vergleich zum Hintergrundwert der Kontrolle vermehrt zu Protein-DNA-Vernetzungen (DPX) im respiratorischen oder olfaktorischen

Epithel. DNA-Addukte wurden nicht untersucht. Aus dieser Untersuchung ergeben sich eine LOAEC (Verlust olfaktorischer Neurone) von 270 mg/m<sup>3</sup> und eine NOAEC von 90 mg/m<sup>3</sup>.

Bei Hamstern hatten 710 mg/m<sup>3</sup> in einer subchronischen Studie mit Exposition an 6 h/Tag, 5 Tage/Woche über 90 Tage keinen Effekt. Bei 2440 mg/m<sup>3</sup> traten histologische Veränderungen in der Luftröhre mit Hyperkeratosen und Metaplasien auf; 8300 mg/m<sup>3</sup> verursachten neben starken Schäden in Nase, Kehlkopf und Bronchien akute Augenreizungen und systemisch toxische Effekte (Wachstumsverzögerung, Blutbildveränderungen, veränderte Organgewichte) [18, 38].

In einer Langzeitstudie an Wistar-Ratten wurden männliche und weibliche Tiere (anfangs je 105/Dosis) 6 h/Tag, 5 Tage/Woche für maximal 28 Monate gegenüber 0, 1350, 2700 bzw. 5400–1800 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> exponiert; die höchste Konzentration wurde wegen stark toxischer Wirkung über einen Zeitraum von 11 Monaten von 5400 auf 1800 mg/m<sup>3</sup> reduziert [18, 39]. Ein Teil der Tiere wurde 13, 26 bzw. 52 Wochen nach Beginn des Versuchs getötet und untersucht, die restlichen Tiere wurden 28 Wochen lang weiterexponiert. Alle Tiere der höchsten Dosierung waren bis zum 715. Tag, die meisten Tiere der mittleren Dosierung bis zum Ende des Versuchs gestorben. Der frühzeitige Tod bzw. die beobachteten schweren Beeinträchtigungen waren fast immer auf den teilweisen oder vollständigen Verschluss der Nase infolge Hyperkeratinisierung und Absonderung entzündlicher Exsudate zurückzuführen. Erste nichtneoplastische Veränderungen waren bereits bei der ersten Zwischenuntersuchung nachweisbar: Ab der niedrigsten Konzentration zeigten sich im olfaktorischen nasalen Epithel Hyperplasien der Basalzellen, ab 2700 mg/m<sup>3</sup> auch Metaplasien des Plattenepithels mit und ohne Hyperkeratosen. Im respiratorischen nasalen Epithel und im Larynx traten ab 2700 mg/m<sup>3</sup> Hyper- und Metaplasien und Hyperkeratosen auf; dabei nahm die Schwere dieser Effekte mit zunehmender Expositionszeit zu (LOAEC für nichtkanzerogene Effekte: 1350 mg/m<sup>3</sup>, keine NOAEC).

### 4.3 Reproduktionstoxizität

Beim Menschen liegen keine Untersuchungen vor. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob Acetaldehyd eine Rolle bei der ethanolbedingten Embryopathie zukommt [3, 12] oder eine derartige Einschätzung eher unsicher ist [3].

Tierexperimentelle Untersuchungen zu diesem Endpunkt mit inhalativer Exposition gegenüber Acetaldehyd liegen nicht vor. Es wurden jedoch im Hinblick auf die bekannten entwicklungstoxischen Effekte von Ethanol einige Untersuchungen zur fruchtschädigenden Wirkung von Acetaldehyd durchgeführt. Dabei erfolgte zumeist eine Verabreichung auf intraperitonealem oder intravenösem und nur in einer Studie auf oralem Weg. Die an trächtigen Ratten und Mäusen mehrerer Stämme durchgeführten Studien lassen ebenso wie In-vitro-Untersuchungen ein fruchtschädigendes (teratogenes) Potenzial von Acetaldehyd erkennen. Beobachtet wurden unter anderem kraniale Fehlbildungen, Wachstumsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten. In der einzigen Studie mit oraler Verabreichung (Schlundsonde) von 400 mg/(kg KG Tag) vom 6. bis 15. Tag der Gestation an Ratten wurden hingegen am 20. Tag der Gestation außer einem erhöhten Futter- und Wasserverbrauch der Muttertiere keine maternal- oder embryotoxischen Wirkungen festgestellt [18]. Über eine Beeinträchtigung der Fertilität liegen nur Befunde einer Untersuchung an männlichen Mäusen vor; dabei wurde nach 5-tägiger i.p.-Verabreichung von bis zu 250 mg/(kg KG Tag) keine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsorgane festgestellt [18].

### 4.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

#### Kanzerogenität

Belastbare Studien mit beruflicher inhalativer Exposition gegenüber Acetaldehyd liegen nicht vor [3].

In der in Abschn. 4.2 beschriebenen Langzeitstudie an Wistar-Ratten traten sowohl bei den Männchen als auch den Weibchen unter der Exposition vermehrt nasale Tumoren auf. Dabei handelte es

sich vorwiegend um Adeno- sowie Plattenepithelkarzinome, seltener um Carcinoma in situ. Die Inzidenz von Adenokarzinomen betrug bei den Männchen 0/49 (Kontrolle), 16/52 (niedrige Dosis), 31/53 (mittlere Dosis) und 21/49 (hohe Dosis), bei den Weibchen 0/50, 6/48, 26/53 und 21/53. Plattenepithelkarzinome traten bei 1/49, 1/52, 10/53 und 15/49 Männchen sowie 0/50, 0/48, 5/53 und 17/53 Weibchen auf. Carcinoma in situ wurden bei 1/49 Männchen in der höchsten Dosierung sowie bei 3/53 Weibchen der mittleren und 5/53 der hohen Dosis festgestellt. Dabei traten die Plattenepithelkarzinome im respiratorischen, die Adenokarzinome im olfaktorischen Epithel der Nase auf. Außerdem fanden sich bei Weibchen ein Carcinoma in situ des Larynx und ein gering differenziertes Adenokarzinom der Lunge.

Bei Syrischen Hamstern, die 7 h/Tag, 5 Tage/Woche für 52 Wochen gegenüber Acetaldehyd (anfänglich 4500 mg/m<sup>3</sup>, im weiteren Verlauf bis auf 2970 mg/m<sup>3</sup> reduziert) exponiert und nach 81 Wochen untersucht wurden, führte die Exposition zu Rhinitis sowie Hyper- und Metaplasien im Epithel von Nase, Kehlkopf und Luftröhre. Außerdem traten Karzinome, vereinzelt auch Polypen in Kehlkopf und Nase auf. Die Gesamtinzidenz an Tumoren lag bei 0/29 und 0/30 (Kontrollen) bzw. 8/29 und 5/29 (exponierte Männchen/Weibchen) [3, 40].

Tumoren im Kehlkopf traten bei Hamstern auch bei 23-monatiger Exposition gegenüber 2340 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> und weiteren flüchtigen organischen Substanzen (Methylnitrit, Chlormethan sowie Isopren) auf. Die Autoren vermuten, dass die beobachteten Effekte sehr wahrscheinlich auf die Einwirkung von Acetaldehyd allein zurückgeführt werden können [41].

Weiterhin wurden Syrische Hamster (35 Männchen/Dosis) gegenüber 0 oder 2700 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> an 7 h/Tag, 5 Tage/Woche 52 Wochen lang exponiert; die Gruppen erhielten zusätzlich wöchentliche intratracheale Instillationen von Benzo[a]pyren oder Salzlösung. Die Exposition mit Acetaldehyd allein führte in dieser Studie nicht zu Tumoren. Behandlung mit Benzo[a]pyren hatte die erwartete kanzerogene Wirkung, die aber

durch Acetaldehyd nicht beeinflusst wurde [3, 42].

In einer Untersuchung mit oraler Verabreichung erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten (je 50/Dosis) ab einem Alter von 6 Wochen bis zum Tod bis zu 2500 mg Acetaldehyd/l Trinkwasser. In mehreren Organen bzw. Geweben traten neoplastische Veränderungen auf, wobei die Inzidenz in einigen Behandlungsgruppen signifikant über der Kontrollgruppe lag. In keinem der Organe bzw. Gewebe war jedoch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennbar. Möglicherweise unterlagen die verabreichten Dosen wegen der hohen Flüchtigkeit von Acetaldehyd starken Schwankungen [3, 43].

### Gentoxizität

Standard-Mutagenitätsprüfungen an Bakterien (Ames-Test mit verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium*) ließen in An- und Abwesenheit von exogenem metabolischem Aktivierungssystem durchweg keine mutagene Wirkung erkennen, andere Testsysteme mit *Escherichia coli* erbrachten uneinheitliche Ergebnisse [2, 18]. Hingegen zeigte sich in Untersuchungen an Säugerzellen (meist Humanlymphozyten sowie CHO-Zellen) in vitro in zahlreichen Tests eindeutig, dass die Einwirkung von Acetaldehyd – auch bei nicht oder nur schwach zytotoxisch wirksamen Konzentrationen – zur vermehrten Bildung von Schwesterchromatidaustauschen (SCE), DNA-Strangbrüchen (im Comet-Assay) sowie Genmutationen, Chromosomenaberrationen und Mikrokernen führt. In Tests mit alkalischer Elution der DNA wurden keine Einzelstrangbrüche, jedoch vermehrt DNA-Vernetzungen gefunden. Fast alle diese Untersuchungen wurden ohne Zusatz von exogenem metabolischem System durchgeführt; in den wenigen Untersuchungen mit einem solchen Zusatz hatte dieser keinen Einfluss auf das Ergebnis [18, 44]. Ein Test auf somatische Mutationen und Rekombinationen an Fruchtfliegen zeigte ein schwach positives Ergebnis. Im SLRL-Test an der Fruchtfliege traten nach Injektion, nicht aber nach Verfütterung von Acetaldehyd vermehrt Letalmutationen auf [18].

In früheren Untersuchungen an Nagern wurden nach intraperitonealer Gabe von Acetaldehyd vermehrt SCE und Mikrokernen im Knochenmark und peripheren Erythrozyten beobachtet [18]. In einer neueren Untersuchung wurden ALDH2<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäuse und Tiere des Wildtyps (ALDH2<sup>+/+</sup>) kontinuierlich 14 Tage lang gegenüber 0, 230 oder 910 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> exponiert. Eine weitere Gruppe erhielt über denselben Zeitraum oral 100 mg/(kg KG Tag) [45]. Nach diesen Behandlungen war die Rate von Retikulozyten mit Mikrokernen bei Knockout-Mäusen, nicht aber im Wildtypus, signifikant erhöht, der Effekt zeigte jedoch keine klare Konzentrationsabhängigkeit (Kontrolle: 4%, niedrige Konzentration: ca. 6,5%, hohe Konzentration: knapp 7%). Eine signifikant erhöhte Rate von Mutationen in T-Zell-Rezeptoren war nach nur oraler, nicht nach inhalativer Exposition feststellbar.

An diesem Tiermodell wurde weiterhin unter den genannten Expositionsbedingungen die Bildung von N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin-Addukten in chromosomaler DNA untersucht [46]. Nach Exposition mit 230 mg/m<sup>3</sup> Acetaldehyd war die Zahl der DNA-Addukte im nasalen Epithelgewebe von ALDH2<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäusen um etwa das 3-Fache höher als bei Tieren des Wildtyps. Da in der Studie keine Angaben zu DNA-Addukten in dem betreffenden Gewebe bei der höheren Dosis oder bei Kontrolltieren gemacht wurden, bleibt unbekannt, inwieweit es sich um eine endogene oder exogene DNA-Adduktbildung handelt und welche Abhängigkeit dieser Effekt von der externen Exposition gegenüber Acetaldehyd zeigt.

Auch in der Lunge wurden DNA-Addukte nachgewiesen. Bei 230 mg/m<sup>3</sup> war die Adduktrate bei ALDH2<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäusen höher als bei Tieren des Wildtyps, bei beiden aber im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant erhöht. Dies spricht für eine überwiegende endogene Adduktbildung bei dieser Konzentration. Beide Gruppen wiesen bei 910 mg/m<sup>3</sup> signifikante erhöhte Adduktraten auf, wobei die Rate bei ALDH2<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäusen signifikant höher als bei Tieren des Wildtyps war. Im Vergleich zum nasalen Epithel war die Adduktrate in der Lun-

ge bei gleicher Konzentration bei Tieren des Wildtyps etwa um den Faktor 4, bei ALDH2<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäusen um den Faktor 8 niedriger. In der Leber zeigten sich weder signifikante Unterschiede in den Adduktraten zwischen ALDH2<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäusen und Tieren des Wildtyps noch Unterschiede zwischen Kontroll- und exponierten Gruppen.

Auch beim Menschen ist die gesundheitliche Bedeutung von DNA-Addukten schwer zu bewerten, da derartige DNA-Addukte auch endogen vorkommen. So wurde im Urin nicht rauchender Probanden nach einer Woche Alkoholabstinenz das Addukt N<sup>2</sup>-Ethylidendesoxyguanosin gefunden [18]. Auch in Proben aus histologisch unauffälligem Lebergewebe von 12 Probanden konnte dieses Addukt nachgewiesen werden [47]. In einer Untersuchung von alkoholabhängigen Personen konnte eine im Vergleich zur Kontrollgruppe 1,6-fach höhere Konzentration an DNA-Addukten in peripheren Granulozyten und Lymphozyten festgestellt werden. In einer anderen Untersuchung wurde berichtet, dass die Zahl Acetaldehyd-spezifischer DNA-Addukte sank, nachdem die untersuchten Personen mit dem Rauchen (Tabakrauch enthält u. a. Acetaldehyd) aufgehört hatten [44]. Auch mit isolierter DNA und in Säugerzellen in vitro konnte die Bildung von DNA-Addukten nachgewiesen werden [18].

Acetaldehyd kann wie Formaldehyd zur Bildung von DNA-Protein-Crosslinks (DPX) führen. Dabei ist Acetaldehyd nach In-vitro-Befunden jedoch erheblich schwächer wirksam als Formaldehyd. In vivo wurden bei Ratte nach einmaliger 6-stündiger Exposition im respiratorischen Epithel ab 1820 mg/m<sup>3</sup> vermehrt DPX nachgewiesen, nicht aber bei 550 mg/m<sup>3</sup> und bis zur höchsten Konzentration von 5460 mg/m<sup>3</sup> auch nicht im olfaktorischen Epithel. Nach 5-tägiger Exposition mit 1820 mg/m<sup>3</sup> wurden jedoch auch im olfaktorischen Epithel DPX gebildet [37, 48]. In einer anderen Untersuchung konnte mit einer anderen Methode bei Ratten nach 6 h Exposition gegenüber 2730 mg/m<sup>3</sup> im respiratorischen Epithel allerdings keine erhöhte Bildung von DPX festgestellt werden [18, 49]. Mit der dort eingesetzten Methode konn-



te auch in einer neueren Studie mit subchronischer Exposition keine vermehrte Bildung von DPX im nasalen Gewebe beobachtet werden (s. Abschn. 4.2) [37].

### 4.5 Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Diese stellt konventionsgemäß diejenige Konzentration dar, bei der die Hälfte der angebotenen Geruchsproben von dem Untersuchungskollektiv wahrgenommen wird.

Für Acetaldehyd wurde von Nagata mit der „triangle bag method“ eine Geruchsschwelle von  $0,0027 \text{ mg/m}^3$  ermittelt [50].

### 4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Über derartige Wirkungen nach inhalativer Exposition von Acetaldehyd im Gemisch mit anderen Stoffen liegen keine bewertungsrelevanten Angaben vor.

## 5 Bewertung

### 5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Acetaldehyd ist nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) im Anhang VI Teil I Tab. 3.1 in die Kategorie K2 („Verdacht auf karzinogene Wirkung beim Menschen“) eingestuft [51, 52]. Acetaldehyd ist nicht als gentoxisch eingestuft.

Die Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft erachtet die Wirkungsstärke der krebs-erzeugenden und gentoxischen Wirkung von Acetaldehyd als so gering, dass unter Einhaltung des MAK-Wertes „kein nennenswerter Beitrag zum systemischen Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist“, und stuft Acetaldehyd als Kanzerogen der Kategorie 5 ein.

Am Arbeitsplatz gilt für Acetaldehyd ein Grenzwert von  $91 \text{ mg/m}^3$  [53], der dem MAK-Wert entspricht und zum Schutz vor lokalen Wirkungen in den oberen Atemwegen aufgestellt wurde [18].

Die Internationale Krebsforschungsbehörde (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sieht eine unzureichende Evidenz für eine kanzerogene Wirkung von Acetaldehyd beim Menschen und eine ausreichende Evidenz im Tierversuch und stuft Acetaldehyd in der Gesamtbewertung als „möglicherweise krebserzeugend für den Menschen“ ein [2]. In einer neueren Bewertung wird Acetaldehyd in Zusammenhang mit dem Konsum alkoholischer Getränke als Humankanzerogen der Kategorie 1 eingestuft („Acetaldehyde associated with the consumption of alcoholic beverages is carcinogenic to humans“) [54]. Die zuletzt genannte Einstufung berührt somit nicht die Bewertung einer alleinigen inhalativen Exposition von Acetaldehyd.

Der Gesundheitsrat der Niederlande hat nach einer Auswertung der Daten zur Gentoxizität und Kanzerogenität von Acetaldehyd in einem aktuellen Entwurf empfohlen, den Stoff in die Gruppe 1B („Presumed to be as carcinogenic to humans“) seines Klassifizierungssystems einzustufen. Nach den vorliegenden Daten sieht das betreffende Komitee Acetaldehyd als einen Stoff mit stochastischem (d. h. nichtdeterministischen) gentoxischem Wirkungsmechanismus an [44].

Die WHO hatte 1995 in ihrem EHC-Bericht zu Acetaldehyd [12] auf Basis von Beobachtungen am Menschen, nach denen es bei  $45 \text{ mg/m}^3$  zu subjektiv empfundenen Reizeffekten in der Nase kommt, mit einem Sicherheitsfaktor von 20 (10 für Intraspeziesextrapolation und 2 wegen der schlechten Datenqualität) eine tolerable Konzentration von  $2 \text{ mg/m}^3$  abgeleitet. Weiterhin wurde auf Basis von Tierversuchen, in denen eine gewebschädigende Reizung im nasalen Bereich festgestellt wurde, ausgehend von der NOEC von  $275 \text{ mg/m}^3$  einer subakuten Studie [34], mit einem Sicherheitsfaktor von 1000 (je 10 für Inter- und Intraspeziesextrapolation sowie zusätzlich insgesamt 10 für die Zeitextrapolation und wegen der Schwere des Effekts, d. h. die mit der irritativen Schädigung verbundene Kanzerogenität) eine tolerable Konzentration von  $0,3 \text{ mg/m}^3$  abgeleitet. Schließlich wurde eine quantitative Krebs-Risikoabschätzung mittels des Linearized-

Multistage-Modells vorgenommen: Danach ergäbe sich z. B. ein Zusatzrisiko von  $10^{-5}$  bei einer lebenslangen Exposition mit  $11\text{--}65 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ . Es wird aber explizit darauf hingewiesen, dass das tatsächliche Krebsrisiko bei Umweltkonzentrationen von Acetaldehyd sehr wahrscheinlich viel niedriger sein dürfte und tatsächlich bei null liegen könnte [12]. Der WHO-Bericht entspricht insgesamt nicht mehr dem aktuellen Kenntnisstand.

Dorman et al. [37] haben auf Basis einer NOAEC von  $91 \text{ mg/m}^3$  aus einer subchronischen Inhalationsstudie an Ratten eine sog. Referenzkonzentration (RfC) für Acetaldehyd vorgeschlagen. Diese Konzentration wurde mithilfe eines PBPK-Modells [22] mit einer Konzentration im nasalen Epithelgewebe von Ratten in Beziehung gesetzt. Die so berechnete Gewebekonzentration wurde durch einen Extrapolationsfaktor von 30 dividiert, um eine tolerable Konzentration im Nasengewebe des Menschen abzuleiten, aus der dann wiederum mithilfe der PBPK-Modellierung eine RfC für eine kontinuierliche Exposition des Menschen von  $0,7 \text{ mg/m}^3$  abgeschätzt wurde. Der verwendete Extrapolationsfaktor ergibt sich aus einem Faktor 3 zur Berücksichtigung toxikodynamischer Interspeziesunterschiede und einem Faktor 10 zur Berücksichtigung der Intraspeziesvariabilität beim Menschen. Ein Faktor zur Zeitextrapolation von subchronischer auf chronische Expositionsdauer wurde nicht angesetzt, da davon ausgegangen wurde, dass eine länger dauernde Exposition nicht mit einer Wirkungsverstärkung einhergeht.

Das NRC [1] führte 2009 zur Bewertung von Acetaldehyd in der Luft von U-Booten einen 90-Tage-ECEGL (Emergency and Continuous Exposure Guidance Level) von  $4 \text{ mg/m}^3$  an. Basis dieser Ableitung ist ebenfalls die in der Studie von Dorman et al. [37] ermittelte NOAEC von  $91 \text{ mg/m}^3$  bzw. die daraus mithilfe des PBPK-Modells von Teeguarden [22] abgeschätzte humanäquivalente und auf kontinuierliche Exposition adjustierte Konzentration von  $23 \text{ mg/m}^3$ . Daraus wurde mit einem Faktor 3 zur Berücksichtigung toxikodynamischer Unterschiede und von 2 zur Berücksichtigung der intraspezifischen Variabilität in der

betrachteten Gruppe der genannte 90-Tages-ECEGL abgeleitet.

Das OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) der kalifornischen Umweltschutzbehörde (CalEPA) hatte 2008 zum Schutz der Allgemeinbevölkerung vor chronischen nicht-karzinogenen Wirkungen von Acetaldehyd einen Reference Exposure Level (REL) von  $0,14 \text{ mg/m}^3$  abgeleitet [6]. Die Basis dieser Ableitung bilden ebenfalls die bei Ratten beobachteten Schädigungen des olfaktorischen Epithels der Nase. Zur Ableitung dienten jedoch nicht die Befunde der subchronischen Studie von Dorman et al. [37], sondern einer subakuten Inhalationsstudie [33, 34], da diese Daten eine Benchmark-Berechnung ermöglichen. Als  $\text{BMCL}_{05}$  wurde eine Konzentration von  $178 \text{ mg/m}^3$  errechnet, aus der mit dem PBPK-Modell von Teeguarden et al. [22] eine humanäquivalente Konzentration von  $240 \text{ mg/m}^3$  abgeschätzt wurde. Nach Adjustierung auf kontinuierliche Exposition (Faktor: 5,6) wurde daraus mit einem Gesamtextrapolationsfaktor von 270 (Zeitextrapolation: 3, Interspeziesfaktor Toxikokinetik: 1, Toxikodynamik: 3, Intraspeziesfaktor Toxikokinetik: 3, Toxikodynamik: 10) der genannte REL berechnet.

## 5.2 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Gemäß Basisschema sind zur Ableitung der Richtwerte vorrangig Humanstudien zu verwenden. Zur Wirkung von Acetaldehyd auf den Menschen liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, die zur Ableitung dienen könnten. Zur Festsetzung der Richtwerte werden daher tierexperimentelle Befunde herangezogen.

Bei den experimentell untersuchten Konzentrationen kommt es im Eintrittsgewebe in den Körper (im nasalen Epithel) mit steigender Konzentration zu zytotoxischen Effekten mit zunehmend ausgeprägter Gewebsschädigung sowie Tumorbildung. Laut Auffassung der Arbeitsstoff-Kommission ist „eine Aussage darüber, ob gentoxische oder zytotoxische Wirkungen bei der Tumorentstehung durch Acetaldehyd im Vordergrund stehen, gegenwärtig nicht möglich, da keine Untersuchungen zur kanze-

rogenen Wirkung bei nicht zytotoxischen Konzentrationen vorliegen. Für DPX-Bildung, Gewebeschädigungen und Tumoren im respiratorischen Epithel werden nichtlineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen beschrieben ... 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 ...“ [18]

Zur Bildung von DPX liegen inzwischen weitere Daten vor. Demnach ist bei Ratten nach subchronischer Exposition bis zu  $1500 \text{ ml/m}^3$  im Vergleich zur Kontrolle keine vermehrte Bildung von DPX im respiratorischen oder olfaktorischen Epithel zu beobachten [37]. Mit derselben Methode konnten in einer früheren Untersuchung bei kürzerer Exposition ebenfalls keine vermehrte Bildung von DPX nachgewiesen werden, während eine ältere Untersuchung mit einer anderen Methode positive Befunde erbrachte.

Zur Frage der Bildung und der Bedeutung von DNA-Addukten äußert sich die Arbeitsstoff-Kommission wie folgt: „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.“ [18]

Inzwischen liegen aus einem PBPK-Modell Abschätzungen zur Konzentration von Acetaldehyd im olfaktorischen Epithel von Ratten vor [22]. Nach diesem Modell ergibt sich im „Steady State“ für eine inhalative Exposition gegenüber Acetaldehyd im Bereich von  $50\text{--}5000 \text{ ml/m}^3$  eine nahezu lineare Abhängigkeit der epithelialen Konzentration an Acetaldehyd von der Expositionskonzentration. Bei  $50 \text{ ml/m}^3$  beträgt demnach die Kon-

zentration im genannten Epithel  $0,4 \text{ mM}$ , bei  $150 \text{ ml/m}^3$   $1,2 \text{ mM}$ , bei  $400 \text{ ml/m}^3$   $3,3 \text{ mM}$  und bei  $500 \text{ ml/m}^3$   $4,2 \text{ mM}$ . Die niedrigsten Konzentrationen, bei denen in vitro nach Acetaldehyd-Einwirkung vermehrt DNA-DNA-Crosslinks beobachtet wurden, lagen bei  $1,5 \text{ mM}$  und  $3 \text{ mM}$  (s. Abschn. 4.4) [18].

Nach inhalativer Exposition von Ratten gegenüber  $730 \text{ mg/m}^3$  wurden vermehrt Degenerationen im olfaktorischen Epithel der Nase beschrieben ([18, 33], **Tab. 2**). Die genannten Daten könnten einen ersten Hinweis darauf liefern, dass zytotoxische Veränderungen und die Bildung von DNA-Crosslinks im Zielgewebe tatsächlich in einem ähnlichen Konzentrationsbereich erfolgen. Hierzu sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich.

In neueren Untersuchungen an Mäusen konnte die Bildung von DNA-Addukten im Nasengewebe und in geringerem Umfang auch in der Lunge der Tiere nachgewiesen werden [46]. Da jedoch in der Untersuchung die DNA-Addukt-rate im Nasengewebe bei Kontrolltieren und bei höheren Konzentrationen nicht berichtet wurde, kann über den endogenen Anteil der Adduktbildung keine Aussage getroffen werden.

Abschätzungen mithilfe des PBPK-Modells von Teeguarden et al. [22] ergaben, dass die Konzentration von Acetaldehyd im nasalen Gewebe beim Menschen durch den Polymorphismus der Aldehyddehydrogenase ALDH2 nicht nennenswert beeinflusst wird. Im Tierversuch mit Knockout-Mäusen ohne ALDH2-Aktivität ( $\text{ALDH}^{-/-}$ ) zeigte sich hingegen, dass bei diesen Tieren nach inhalativer Exposition gegenüber Acetaldehyd im nasalen Epithel mehr DNA-Addukte auftreten als bei Tieren des Wildtyps mit aktiver ALDH2 [46]. Auch im Hinblick auf die durch Acetaldehyd verursachten lokalen zytotoxischen Effekte erwiesen sich die ( $\text{ALDH}^{-/-}$ )-Mäuse als empfindlicher [36].

Acetaldehyd weist in seiner lokalen zytotoxischen und kanzerogenen Wirkung im oberen Atemtrakt sowie hinsichtlich der Fähigkeit, DNA-Proteinaddukte ausbilden zu können, Parallelen zum homologen Formaldehyd auf, ist jedoch erheblich schwächer wirksam als dieses. Im

Fälle von Formaldehyd haben tierexperimentelle Befunde ergeben, dass die lokale zytotoxische Wirkung auf die Nasenschleimhaut bei inhalativer Exposition weitestgehend von der Konzentration und nicht von der Dosis abhängt. So verursachten 2 ml Formaldehyd/m<sup>3</sup> an 6 h/Tag, 5 Tage/Woche (Dosis 12 ml/m<sup>3</sup> × h/Tag) Metaplasien der Nasenepithelzellen, während 1 ml/m<sup>3</sup> an 22 h/Tag, 7 Tage/Woche trotz der höheren Dosis (22 ml/m<sup>3</sup> × h/Tag) keine derartige Wirkung zeigte. Ebenso führten 4 ml/m<sup>3</sup> in Intervallen von je 30 min an 8 h/Tag (Dosis 16 ml/m<sup>3</sup> × h/Tag) zu einer erhöhten Zellproliferation, während diese bei kontinuierlicher Exposition über 8 h/Tag mit 2 ml/m<sup>3</sup> (Dosis 16 ml/m<sup>3</sup> × h/Tag) ausblieb [55, 56]. Neuere Untersuchungen an männlichen F344-Ratten mit Formaldehyd haben darüber hinaus gezeigt, dass zwar die Rate der Zellproliferation bei subchronischer inhalativer Einwirkung zytotoxischer Formaldehydkonzentrationen zunimmt, die Zahl der Tiere mit nachweisbaren Mutationen im *K-Ras*- und *p53*-Gen aber nicht. Die Autoren der Studie schließen daraus, dass eine Induktion tumorassoziierter *p53*-Mutationen wahrscheinlich nach mehreren anderen Schlüsselereignissen der formaldehydbedingten Tumorentstehung erfolgt [57].

Fruchtschädigende Wirkungen zeigte Acetaldehyd im Tierversuch nur nach intraperitonealer oder intravenöser Verabreichung. Es ist davon auszugehen, dass die Fortpflanzungsorgane und die sich entwickelnden Föten dadurch sehr hohen Dosen ausgesetzt waren, die lokal gewebsschädigende Wirkungen hervorrufen können. Aus diesem Grund können diese Befunde nach Auffassung der Arbeitsstoff-Kommission [20] nicht für die Bewertung möglicher fruchtschädigender Wirkungen von Acetaldehyd herangezogen werden. Dieser Auffassung hat sich auch der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) angeschlossen [58]. Der AGS führt weiterhin aus, dass die in der einzigen Studie mit oraler Verabreichung von Acetaldehyd nicht entwicklungstoxisch wirkende Dosis von 400 mg/(kg KG Tag) (NOAEL) bei allometrischer Extrapolation und einer Retention von 100% einer Luftkonzentration von 720 mg Acetaldehyd/m<sup>3</sup> entspricht. Eine derartige Kon-

zentration führt bei inhalativer Exposition von Ratten bereits zu lokalen Reizwirkungen mit degenerativen Veränderungen im nasalen Epithel [58].

Die Ableitung der Richtwerte für Innenraumluft basiert auf den nichtneoplastischen Wirkungen von Acetaldehyd im oberen Atemtrakt nach inhalativer Exposition. Die Arbeitsstoff-Kommission geht davon aus, dass – in Analogie zu Formaldehyd – die chronische lokale zytotoxische Gewebsschädigung eine Voraussetzung für die Entstehung der Tumoren in der Nasenschleimhaut der Ratten sind [18]. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe schließt sich in diesem Punkt der Bewertung der Arbeitsstoff-Kommission an. Hinzuweisen ist allerdings auf die bisher nicht hinreichend geklärte Frage, ob bei Konzentrationen, die keine lokalen zytotoxischen Wirkungen mehr erkennen lassen, mit der Bildung von DNA-Addukten und lokalen genotoxischen Wirkungen gerechnet werden muss.

## Richtwert II

Für die Festsetzung des Richtwertes II ist nach dem Basisschema von einer LOAEC auszugehen, also der niedrigsten beobachteten adversen Wirkungskonzentration [59]. Für Acetaldehyd wird die bei subchronischer inhalativer Exposition von Ratten bei 270 mg/m<sup>3</sup> beobachtete Degeneration und Vakuolenbildung im olfaktorischen nasalen Epithel mit Verlust olfaktorischer Neurone als für die Ableitung des Richtwertes II kritischer Effekt gesehen. Die in **Tab. 2** zusammengefassten Daten zeigen, dass bei dieser Konzentration die Schwere des Effekts minimal ist, mit der Zeit allenfalls geringfügig zunimmt und die Effekte auch bei der nächsthöheren Konzentration noch vergleichbar schwach ausgeprägt sind. In der betreffenden Studie wurden nur Männchen untersucht. Da es sich jedoch um unspezifische zytotoxische Veränderungen handelt, sind ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede nicht zu erwarten. Damit sieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe die Befunde der Ausgangsstudie als valide Ableitungsbasis an, ohne dass ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor wegen fehlender Daten bei weiblichen Tieren erforderlich wäre.

Im Falle des homologen Formaldehyds sprechen experimentelle Befunde dafür, dass die lokale Schädigung in den Epithelien des Atemtrakts wesentlich von der Höhe der einwirkenden Konzentration und weniger von der Dosis bestimmt wird. Für Acetaldehyd lässt die Datenlage derzeit keine entsprechende Abschätzung zu. Nach dem Basisschema wird daher auch im Fall von Acetaldehyd von intermittierender auf kontinuierliche Exposition extrapoliert. Daraus ergibt sich als LAEC<sub>subchronisch, Ratte</sub> ein Wert von 270 mg/m<sup>3</sup> × 6/24 × 5/7 = 48 mg/m<sup>3</sup>. Diese extrapolierte Konzentration liegt noch unter derjenigen von 230 mg/m<sup>3</sup>, die bei kontinuierlicher subakuter Exposition von Mäusen zu zytotoxischen Effekten bzw. bei ALDH<sup>-/-</sup>-Mäusen im Vergleich zum Wildtyp einer deutlich erhöhten Bildung von DNA-Addukten im Nasenepithel führte.

Die experimentellen Befunde in der zur Ableitung herangezogenen Studie zeigen, dass die bei einer Konzentration beobachteten Effekte in ihrer Ausprägung mit fortgesetzter inhalativer Exposition zunehmen. Diese Beobachtung stützt den Standardansatz der Ad-hoc-Arbeitsgruppe [59], zur Berücksichtigung der weniger als chronischen Expositionsdauer einen Zeitextrapolationsfaktor zu verwenden.

Ratten und Mäuse sind im Unterschied zum Menschen obligate Nasenatmer mit einer großen nasalen Epitheloberfläche. Hinsichtlich der Interspeziesextrapolation weisen Dorman et al. [37] deshalb darauf hin, dass diese Tiere empfindlicher für lokale Schädigungen im nasalen Epithel sein könnten als Menschen. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe hatte in ihrer Bewertung von C<sub>4</sub>-bis C<sub>11</sub>-Aldehyden [60] ebenfalls auf diese Unterschiede hingewiesen und aus diesem Grund einen Interspeziesfaktor von 1 als angemessen angesehen.

Bei Stoffen mit einer nasalen Reizwirkung in Form einer sensorischen Irritation sprechen Humanstudien dafür, dass intraspezifische Unterschiede in der Empfindlichkeit durch einen Faktor 5 hinreichend abgebildet werden. Acetaldehyd führt zwar ebenfalls in entsprechender Konzentration zu einer sensorischen Reizung, die für die Ableitung des

Richtwerts betrachteten toxischen Wirkungen beruhen jedoch auf einer lokalen Zell- bzw. Gewebeschädigung.

Zu diskutieren ist weiterhin der genetische Polymorphismus des Aldehyddehydrogenase-Gens (ALDH2). Nach Abschätzungen mittels des PBPK-Modells von Teeguarden et al. [22] hat dieser Polymorphismus praktisch keinen Einfluss auf den nasalen Metabolismus von Acetaldehyd und dessen lokale Konzentration im Epithelgewebe. Andererseits sprechen experimentelle Daten an ALDH2<sup>-/-</sup>-Knockout-Mäusen für eine höhere Empfindlichkeit dieser Tiere im Vergleich zum Wildtyp sowohl hinsichtlich lokaler zytotoxischer Wirkungen [36] als auch der Bildung von DNA-Addukten [46]. Eine Reduktion des Intraspezies-Extrapolationsfaktors erscheint daher bei der gegenwärtigen Datenlage nicht angebracht.

Somit werden folgende Standard-Extrapolationsfaktoren gemäß Basisschema [59] herangezogen:

- Faktor 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition,
- Faktor 1 zur Interspeziesextrapolation lokaler Effekte bei Inhalationsstudien,
- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität,
- Faktor 2 zur Berücksichtigung der besonderen Physiologie von Kindern (erhöhte Atemrate im Vergleich zu Erwachsenen).

Gesamtfaktor:  $2 \times 1 \times 10 \times 2 = 40$

Somit ergibt sich:  $48 \text{ mg/m}^3 : 40 = 1,2 \text{ mg/m}^3$ , gerundet:  $1 \text{ mg/m}^3$ .

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe legt als Richtwert II eine Konzentration von  $1 \text{ mg Acetaldehyd/m}^3$  fest (■ Tab. 3).

Nach einer Abschätzung der Arbeitsstoff-Kommission ist während einer Exposition gegenüber  $18 \text{ mg Acetaldehyd/m}^3$  im Fließgleichgewicht (ohne Berücksichtigung einer Metabolisierung im Epithel des Atemtrakts) von einer ins Blut aufgenommenen Dosis von  $4,7 \mu\text{mol Acetaldehyd/min}$  ( $0,2 \text{ mg/min}$ ) auszugehen, die etwa der aus der endogenen Bildung stammenden Dosis von  $5,6 \mu\text{mol/min}$  ( $0,25 \text{ mg/min}$ ) entspricht. Daraus

wurde bei einer endogenen Konzentration von  $2,2 \pm 1,1 \mu\text{mol/l}$  ( $0,097 \pm 0,048 \text{ mg/l}$ ) eine aus der Inhalation resultierende zusätzliche Konzentration von Acetaldehyd im Blut von  $1,9 \mu\text{mol/l}$  ( $0,084 \text{ mg/l}$ ) abgeschätzt [18]. Für eine kontinuierliche Exposition ( $24 \text{ h/Tag}$ ,  $7 \text{ Tage/Woche}$ ) gegenüber  $1 \text{ mg/m}^3$  lässt sich bei linearer Umrechnung eine zusätzliche Konzentration von Acetaldehyd im Blut von  $0,1 \mu\text{mol/l}$  ( $0,004 \text{ mg/l}$ ) abschätzen. Diese Abschätzung spricht dafür, dass eine inhalative Exposition in Höhe des Richtwerts II zu einer systemischen Zusatzbelastung führt, die im Schwankungsbereich der endogenen Belastung liegt.

Der Richtwert II liegt etwa um den Faktor 100 unter der Konzentration von  $91 \text{ mg/m}^3$ , die bei akuter Exposition von Probanden noch keine Hinweise auf Entzündungsreaktionen und sensorische Reizwirkungen ergab. Damit bietet der abgeleitete Richtwert II auch Schutz vor derartigen akuten Wirkungen.

Über Kombinationswirkungen nach inhalativer Exposition von Acetaldehyd im Gemisch mit anderen Stoffen liegen keine bewertungsrelevanten Angaben vor. Bei einer Exposition im Gemisch mit anderen Stoffen, die in ähnlicher Weise wie Acetaldehyd eine lokal gewebsschädigende Wirkung hervorrufen können, erscheint es sinnvoll, von einer additiven Wirkung auszugehen. Dies sollte bei einer Koexposition von Acetaldehyd mit anderen gesättigten azyklischen aliphatischen C<sub>4</sub>- bis C<sub>11</sub>-Aldehyden berücksichtigt werden, für die ebenfalls von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Richtwerte abgeleitet worden sind [60].

## Richtwert I

Zur Ermittlung des Richtwerts I könnte nach dem aktualisierten Basisschema von der Konzentration ohne adersen Effekt (NOAEC) ausgegangen werden [59]. In der Untersuchung, die auch zur Ableitung des Richtwerts II herangezogen wurde, blieben  $90 \text{ mg Acetaldehyd/m}^3$  ohne Effekt. Daraus ergäbe sich ein Wert von  $0,4 \text{ mg/m}^3$ . Angesichts der noch nicht abschließend möglichen Bewertung hinsichtlich der Bedeutung der DPX-Addukte wird jedoch ein Abstand von 10 zum Richtwert II für angemessen gehalten.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe legt einen Richtwert I von  $0,1 \text{ mg Acetaldehyd/m}^3$  fest.

Diese Konzentration liegt über der unter bestimmten Bedingungen ermittelten Geruchswahrnehmungsschwelle von  $0,0027 \text{ mg/m}^3$ . Bei Einhalten des Richtwerts I kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu geruchlichen Wahrnehmungen kommen kann.

## Anmerkungen

Der Textentwurf dieser Mitteilung wurde von Dr. Jens-Uwe Voss erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im Juli 2013 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Oktober 2012 abgeschlossen.

## Literatur

1. NRC (2009) Acetaldehyde. In: Committee on Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants, C.o.T.B.o.E.S.a.T.D.o.E.a.L.S. (Hrsg) Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants, Chapter 3. National Research Council (NRC) of the National Academies, Washington, S 20–45
2. IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 71. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (World Health Organization), Lyon
3. SCCS (2012) Draft opinion on acetaldehyde. In: Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) (Hrsg) European Commission Health & Consumers, Directorate D: Health Systems and Products, Unit D3 – Risk Assessment, European Union, Brussels. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_104.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_104.pdf)
4. Schulz C, Ullrich D, Pick-Fuß H et al (2010) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06. Innenraumluft – Flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft in Haushalten mit Kindern in Deutschland. Schriftenreihe Umwelt & Gesundheit. Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau/Berlin. <http://www.uba.de/uba-info-medien/4011.html>
5. Pohl K, Hahn N von (2011) Befindlichkeitsstörungen im Büro-Innenraum: Können Gefahrstoffe die Ursache sein? 2. Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“ Bad Neuenahr 5./6. Juli 2011. [http://www.dguv.de/ifa/de/vera/2011/2011\\_saget\\_ghfahrstoffe/16\\_pohl.pdf](http://www.dguv.de/ifa/de/vera/2011/2011_saget_ghfahrstoffe/16_pohl.pdf)
6. OEHHA (2008) TSD for noncancer RELs. Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), California Environmental Protection Agency, State of California. [http://oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2008/AppendixD1\\_final.pdf](http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf)

7. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Vol. Forschungsbericht 205 61 243. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V., im Auftrag des Umweltbundesamts. <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/fpdf-l/3637.pdf>
8. Fromme H, Heitmann D, Dietrich S et al (2008) Raumluftqualität in Schulen – Belastung von Klassenräumen mit Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), Aldehyden, Endotoxinen und Katzenallergenen. *Gesundheitswesen* 70:88–97
9. Lahrz T, Piloty M, Oddoy A et al (2003) Gesundheitlich bedenkliche Substanzen in öffentlichen Einrichtungen in Berlin. Untersuchungen zur Innenraumluftqualität in Berliner Schulen. Bericht des Instituts für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen, Fachbereich Umwelt- und Gesundheitsschutz, Berlin. [Zitiert nach (8)]
10. Neumann HD, Buxtrup M, Weber M et al (2012) Vorschlag zur Ableitung von Innenraumarbeitsplatz-Referenzwerten in Schulen. *Gefahrstoffe Reinhaltung Luft* 72:291–297
11. Hahn N von, Gelder R van, Breuer D et al (2011) Ableitung von Innenraumarbeitsplatz-Referenzwerten. *Gefahrstoffe Reinhaltung Luft* 71:314–322
12. WHO (1995) Acetaldehyde Environmental Health Criteria (EHC) 167. International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization, Geneva
13. BfR (2010) Gesundheitliche Bewertung von Acetaldehyd in alkoholischen Getränken. Aktualisierte Stellungnahme Nr. 022/2010 des BfR vom 04. Mai 2010. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin. [http://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsliche\\_bewertung\\_von\\_acetaldehyd\\_in\\_alkoholischen\\_getraenken.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsliche_bewertung_von_acetaldehyd_in_alkoholischen_getraenken.pdf)
14. Lachenmeier D, Uebelacker M, Hensel K et al (2010) Acetaldehyd in der menschlichen Ernährung: Ein unterschätzter Krebsfaktor. *Dtsch Lebensmittel-Rundschau* 106:30–35
15. Lachenmeier DW, Sohnius EM (2008) The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food Chem Toxicol* 46:2903–2911
16. BfR (2012) Statement of the BfR Committee on Food Additives, Flavourings and Processing Aids (LAV) on the use of acetaldehyde as flavouring substance. Vol. In: 5. Sitzung der BfR-Kommission für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe (LAV-Kommission). Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin. [http://www.bfr.bund.de/cm/343/5\\_sitzung\\_der\\_bfr\\_kommission\\_fuer\\_lebensmittelzusatzstoffe\\_aromastoffe\\_und\\_verarbeitungshilfsstoffe.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/5_sitzung_der_bfr_kommission_fuer_lebensmittelzusatzstoffe_aromastoffe_und_verarbeitungshilfsstoffe.pdf)
17. Jones AW (1995) Measuring and reporting the concentration of acetaldehyde in human breath. *Alcohol Alcohol* 30:271–285
18. DFG (2008) Acetaldehyd. In: Greim H (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, S 1–50
19. Morris JB, Blanchard KT (1992) Upper respiratory tract deposition of inspired acetaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 114:140–146
20. DFG (2010) 1-Butanol (n-Butyl alcohol). In: Greim H (Hrsg) *The MAK collection part IV: BAT value documentations* 5. Wiley-VCH, Weinheim, S 29–33
21. Wang RS, Nakajima T, Kawamoto T et al (2002) Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab Dispos* 30:69–73
22. Teeguarden JG, Bogdanffy MS, Covington TR et al (2008) A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry. *Inhal Toxicol* 20:375–390
23. Morris JB (1997) Uptake of acetaldehyde vapor and aldehyde dehydrogenase levels in the upper respiratory tracts of the mouse, rat, hamster, and guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 35:91–100
24. Morris JB (1997) Dosimetry, toxicity and carcinogenicity of inspired acetaldehyde in the rat. *Mutat Res* 380:113–124
25. Bogdanffy MS, Plowchalk DR, Sarangapani R et al (2001) Mode-of-action-based dosimeters for interspecies extrapolation of vinyl acetate inhalation risk. *Inhal Toxicol* 13:377–396
26. Sim VM, Pattle RE (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *J Am Med Assoc* 165:1908–1913
27. Silverman L, Schulte HF, First MW (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28:262–266
28. Muttray A, Gosepath J, Brieger J et al (2009) No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways. *Int Arch Occup Environ Health* 82:481–488
29. Myou S, Fujimura M, Nishi K et al (1993) Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 148:940–943
30. Myou S, Fujimura M, Nishi K et al (1994) Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. *Thorax* 49:644–648
31. Steinhagen WH, Barrow CS (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 72:495–503
32. 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
33. Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology* 23:293–307
34. Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ et al (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J Appl Toxicol* 6:331–336
35. Saldiva PH, Rio Caldeira MP do, Massad E et al (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *J Appl Toxicol* 5:288–292
36. Oyama T, Isse T, Ogawa M et al (2007) Susceptibility to inhalation toxicity of acetaldehyde in Aldh2 knockout mice. *Front Biosci* 12:1927–1934
37. Dorman DC, Struve MF, Wong BA et al (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal Toxicol* 20:245–256
38. Kruysse A, Feron VJ, Til HP (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. *Arch Environ Health* 30:449–452
39. Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A et al (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology* 41:213–231
40. Feron VJ, Kruysse A, Woutersen RA (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18:13–31
41. Feron VJ, Kuper CF, Spit BJ et al (1985) Glass fibers and vapor phase components of cigarette smoke as cofactors in experimental respiratory tract carcinogenesis. *Carcinog Compr Surv* 8:93–118 [zitiert nach WHO (1995)]
42. Feron VJ (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in Syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Prog Exp Tumor Res* 24:162–176
43. Soffritti M, Belpoggi F, Lambertin L et al (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann N Y Acad Sci* 982:87–105
44. HCN (2012) Acetaldehyde. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety (Hrsg). Health Council of the Netherlands (HCN), The Hague. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/OCR%20acetaldehyde%202012.pdf>
45. Kunugita N, Isse T, Oyama T et al (2008) Increased frequencies of micronucleated reticulocytes and T-cell receptor mutation in Aldh2 knockout mice exposed to acetaldehyde. *J Toxicol Sci* 33:31–36
46. Oyama T, Nagayoshi H, Matsuda T et al (2010) Effects of acetaldehyde inhalation in mitochondrial aldehyde dehydrogenase deficient mice (Aldh2<sup>-/-</sup>). *Front Biosci (Elite Ed)* 2:1344–1354
47. Wang M, Yu N, Chen L et al (2006) Identification of an acetaldehyde adduct in human liver DNA and quantitation as N<sup>2</sup>-ethyldeoxyguanosine. *Chem Res Toxicol* 19:319–324
48. Lam CW, Casanova M, Heck HD (1986) Decreased extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa after acetaldehyde exposure. *Fundam Appl Toxicol* 6:541–550
49. Stanek JJ, Morris JB (1999) The effect of inhibition of aldehyde dehydrogenase on nasal uptake of inspired acetaldehyde. *Toxicol Sci* 49:225–231
50. Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Odor measurement review*. Japan. Ministry of the Environment. [http://www.env.go.jp/en/air/odor/measurement/02\\_3\\_2.pdf](http://www.env.go.jp/en/air/odor/measurement/02_3_2.pdf)
51. IfA (2012) Liste der krebserzeugenden, mutagenen und reproduktions-toxischen Stoffe (KMR-Stoffe) – Einstufungskategorien mit den alten Bezeichnungen. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IfA) (Hrsg). Sankt Augustin. [http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/kmr\\_alte\\_bezeichnungen\\_2012.pdf](http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/kmr_alte_bezeichnungen_2012.pdf)
52. IfA (2012) Liste der krebserzeugenden, mutagenen und reproduktions-toxischen Stoffe (KMR-Stoffe) – Einstufungskategorien mit den neuen Bezeichnungen. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IfA) (Hrsg) Sankt Augustin. [http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/kmr\\_neue\\_bezeichnungen\\_2012.pdf](http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/kmr_neue_bezeichnungen_2012.pdf)
53. BMAS (2006) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS): TRGS 900 – Arbeitsplatzgrenzwerte. *Bundesarbeitsblatt* 1:41

- 
54. IARC (2012) Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100E. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (World Health Organization), Lyon
  55. Hernandez O, Rhomberg L, Hogan K et al (1994) Risk assessment for formaldehyde. *J Hazard Mater* 39:161–172
  56. Heinrich U, Mangelsdorf I, Boehncke A et al (1999) Durchführung eines Risikovergleiches zwischen Dieselmotoremissionen und Ottomotoremissionen hinsichtlich ihrer kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Wirkungen. In: Umweltbundesamt (Hrsg) UBA-Berichte. Vol. UBA FB 99 033. Schmidt, Berlin
  57. Meng F, Bermudez E, McKinzie PB et al (2010) Measurement of tumor-associated mutations in the nasal mucosa of rats exposed to varying doses of formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol* 57:274–283
  58. AGS (2010) Begründung zu Acetaldehyd in TRGS 900. Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) (Hrsg). Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-acetaldehyd.pdf>
  59. Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basischemas. *Bundesgesundheitsblatt* 55:279–290
  60. Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (2009) Richtwerte für gesättigte azyklische aliphatische C<sub>4</sub>- bis C<sub>11</sub>-Aldehyde in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsblatt* 52:650–659