

Bundesgesundheitsbl 2025 · 68:567–579
<https://doi.org/10.1007/s00103-025-04040-6>
 Online publiziert: 11. April 2025
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2025



Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Acrolein (Prop-2-enal) in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation

Acrolein ist bei Raumtemperatur eine farblose oder schwach gelbliche Flüssigkeit mit hohem Dampfdruck und einem äußerst stechenden Geruch. Acrolein ist gut wasserlöslich und mit kurzkettigen Alkoholen, Ketonen und anderen organischen Lösungsmitteln wie Benzol oder Diethylether mischbar (■ **Tab. 1**).

Physikalische und chemische Eigenschaften

Aufgrund seiner chemischen Struktur (ungesättigter Aldehyd mit konjugierten Doppelbindungen) ist Acrolein chemisch sehr reaktiv und polymerisiert leicht unter dem Einfluss von Sonnenlicht, Luftsauerstoff, Wärme, Peroxiden und anderen Radikalbildnern sowie stärkeren Säuren und Basen unter Bildung eines plastischen Feststoffs („Disacryl“) ([1, 2]; ■ **Tab. 2**).

Anwendung

Acrolein ist ein großtechnisches Produkt mit einem geschätzten Tonnageband von 100–1000 t pro Jahr in der Europäischen Union [2]. Es wird größtenteils als Zwischenprodukt für die Herstellung zahlreicher chemischer Produkte verwendet, wie Acrylate oder die Aminosäure DL-Methionin – ein Futterzusatz für Nutztiere (ca. 60 % der Acrolein-Produktion), Acrolein-Derivate (z. B. Allylalkohol und andere ungesättigte Alkohole und Aldehyde), Aromen und Duftstoffe sowie Polyurethan- und Polyesterharze [1].

Acrolein selbst wird als Biozid eingesetzt, insbesondere zur Bekämpfung von

Algen, Wasserunkräutern und Mollusken in Kreislaufsystemen für Prozesswasser und zur Hemmung des Wachstums von Mikroorganismen in flüssigen Brennstoffen und bis 2023 gegen die Schleimbildung bei der Papierherstellung [1, 4].

Exposition

Acrolein entsteht primär bei der thermischen Zersetzung organischen Materials und wird folglich bei verschiedenen Verbrennungsprozessen freigesetzt [1, 5]. Acrolein ist außerdem ein endogenes Stoffwechselprodukt, das im Körper auf mehreren Wegen gebildet werden kann, darunter bei der Reaktion von Myeloperoxidase mit Hydroxylaminosäuren wie

Threonin, der Oxidation von Spermin und Spermidin durch Aminoxidase und der Peroxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren. In der onkologischen Pharmakotherapie entsteht Acrolein als ein Metabolit der eingesetzten Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid [1].

Innenraumluft

Hauptquellen für Acrolein in Innenräumen sind das Rauchen von Tabak, Kochen mit über den Rauchpunkt hinaus erhitzten Ölen und Fetten, Kamine und Öfen, brennende Kerzen und Weihrauch. In Untersuchungen, in denen Acrolein in der Innenraumluft von Wohnungen und in der Außenluft gleichzeitig gemessen wurden,

Tab. 1 Stoffidentifikation Acrolein

| Systematischer Name | Prop-2-enal |
|---------------------|------------------------------------|
| Synonyme | Acrolein, Acrylaldehyd, 2-Propenal |
| CLP-Index-Nr | 605-008-00-3 |
| EC-Nr | 203-453-4 |
| CAS-Nr | 107-02-8 |
| Summenformel | C ₃ H ₄ O |
| Strukturformel | H ₂ C=CH–CH=O |

Tab. 2 Physikalisch-chemische Eigenschaften von Acrolein [3]

| Molmasse | 56,06 g/mol |
|---|--|
| Schmelzpunkt (bei 1013 hPa) | –87 °C |
| Siedepunkt (bei 1013 hPa) | 53 °C |
| Dichte (bei 20 °C) | 0,84 g/cm ³ |
| Dampfdruck (bei 20 °C) | 293 hPa |
| Wasserlöslichkeit (bei 20 °C) | 206–270 g/L |
| Log P _{Octanol/Wasser} (gemessene Werte) | –1,1 bis +0,9 |
| Umrechnungsfaktor (bei 20 °C und 1013 hPa) | 1 ppm = 2,33 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,43 ppm |

lag die Acrolein-Konzentration in Innenräumen um den Faktor zwei bis zehn über der Konzentration in der Außenluft [1]. Herkömmlicher Zigarettenrauch kann mehr als 50 ppm Acrolein (117 mg/m³) enthalten, ähnliche Werte wurden auch in Rauchgas bei der Verbrennung von Holz- und Baumwolle gemessen [5]. Hingegen wurden aus E-Zigaretten beim Verdampfen des Liquids nur geringe Mengen Acrolein ermittelt [6–8].

Die vorliegenden Konzentrationsmessungen in Innenräumen wiesen darauf hin, dass Holzhäuser eine relevante Quelle von Acrolein darstellen. Die in Holzhäusern ermittelten Acrolein-Konzentrationen lagen im Bereich von 4,0–51 µg/m³ mit arithmetischen Mittelwerten zwischen 5,1 und 18,3 µg/m³ [9, 10]. In privaten oder öffentlichen Räumen sowie Büroräumen lagen arithmetische Mittelwerte von Acrolein zwischen 0,46 und 12,2 µg/m³ [11–19].

Außenluft

Relevante Quellen von Acrolein in der Außenluft bestehen in der Verbrennung von Kraftstoffen, Holz oder Kunststoffen. In den Abgasen von Motoren wurden 0,05–27,7 mg/m³ Acrolein nachgewiesen. Ebenso kann Acrolein durch Photooxidation von 1,3-Butadien und anderen Kohlenwasserstoffen entstehen [20, 21]. Für Deutschland wurden keine Angaben gefunden, aber die US-Amerikanische Umweltschutzbehörde (US EPA) schätzt den durchschnittlichen Acroleingehalt in der Außenluft in städtischen Gebieten auf etwa 14,3 µg/m³ (8,2–24,6 µg/m³) [22].

Nahrungsmittel

Acrolein kann beim Erhitzen von Lebensmitteln gebildet werden, durch hitzeinduzierte Bildung aus Glyceriden bzw. Glycerol in der Fettphase von Lebensmitteln, durch thermische Zersetzung von Aminosäuren wie Methionin und Threonin oder durch Pyrolyse von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln [23, 24].

Sowohl die Dauer des Kochens als auch Temperaturen über 280 °C sind positiv mit der Acroleinbildung assoziiert. Die Art der verwendeten Öle oder Fette

hatte keinen Einfluss auf die Acroleinbildung [1].

Innere Exposition

Eine Abschätzung der inneren Exposition ist auf Basis der Ausscheidung der acroleinassoziierten Mercaptursäuren 3-HPMA (3-Hydroxypropylmercaptursäure) und CEMA (2-Carboxyethyl-mercaptursäure) im Urin möglich. Für die Ableitung des Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwertes (BAR, 95. Perzentil der Ausscheidung im Urin) wurde die Hintergrundbelastung an 3-HMPA im Urin betrachtet. Aus den vorliegenden Studien wurde für Nichtraucher ein Referenzwert von 600 µg 3-HPMA/g Kreatinin abgeleitet; bei Rauchern wurden bis zu 6-fach höhere Werte bestimmt [25]. Die mikrobiologische Bildung von Acrolein oder -Äquivalenten findet nachweislich auch im Magen-Darm-Trakt statt. Im Darm wird der Nahrungsbestandteil Glycerin zum 3-Hydroxypropionaldehyd (3-HPA) umgesetzt und dieser kann spontan unter Wasserabspaltung in Acrolein umgewandelt werden. In wässrigen Lösungen bildet 3-HPA zusammen mit seinen Hydrat- und oligomeren Formen das Multikomponentensystem „Reuterin“, das auch in mikrobiell konservierten Lebensmitteln vorkommt [23, 26, 27]. *Lactobacillus reuteri* wurde beim Menschen u. a. im Magen-Darm-Trakt gefunden. Seine Häufigkeit scheint von Person zu Person zu variieren. Es wäre demnach möglich, dass das menschliche Mikrobiom wesentlich zur endogenen Acroleinexposition beiträgt [27, 28].

Toxikokinetik

Es liegt nur eine Humanstudie für den oralen Pfad vor, in der ein männlicher Proband nach Aufnahme von 4,6 µg Acrolein durch den Verzehr von 175 g Kartoffelchips etwa 26 % der aufgenommenen Menge innerhalb von 24 h als Mercaptursäuren (3-HPMA und CEMA) über den Urin ausgeschieden hat [29]. Bei narkotisierten Hunden wurde bei Kurzzeitexposition (1–3 min) mit relativ hohen Acroleinkonzentrationen von 172–262 ppm (401–610 mg/m³) eine von der Atemrate unabhängige Retention von etwa 80 % ermittelt. Bei Konzentrationen von ge-

mittelt 2,0; 10,0 und 19,0 µg/L (0,9; 4,3; und 8,2 ppm) wurde im isolierten oberen Atemtrakt von anästhesierten F344-Ratten die Depositionseffizienz im respiratorischen und olfaktorischen Gewebe der Nasenhöhle ermittelt. Hierfür wurden die in der Expositions-kammer erzeugten Luftkonzentrationen in verschiedenen Flussraten (50; 100; 200 und 300 ml/min) durch die Nasenhöhle gezogen. Die Depositionseffizienz nahm im Laufe der 40-minütigen Exposition stetig ab, wobei der größte Abfall zu Beginn der Exposition zu verzeichnen war. Die Depositionseffizienz, ermittelt aus den jeweils letzten 20 min, nahm mit steigender Konzentration und Flussrate ab und reichte von >95 % bei 2,0 mg/m³ und 50 ml/min bis 28 % bei 19 mg/m³ und 300 ml/min. Bei 200 ml/min, dem Standard-Atemvolumen der Ratte in Ruhe [30] und 2,0 mg/m³ lag die Effizienz bei 62 % [31]. In Untersuchungen an Mäusen mit 1,1 ppm Acrolein (2,6 mg/m³) wurde eine Retention in den oberen Atemwegen größer 90 % bestimmt [32]. Zur Verteilung nach inhalativer Exposition liegen nur Modellierungen vor, wonach es unwahrscheinlich ist, dass Acrolein und Formaldehyd tief in epitheliales oder subepitheliales Gewebe eindringen. Ein Vordringen direkt in den Blutkreislauf ist daher bei Konzentrationen ohne lokale respirationstoxische Effekte unwahrscheinlich [33].

Gesundheitliche Wirkungen

Sensorische Reizwirkung

Die sensorische Reizwirkung wird durch freie Nervenendigungen des Trigeminusnervs vermittelt, die sich bis in die Epithelien des oberen Atemtrakts und der Augen erstrecken. Eine wesentliche Rolle spielt dabei der TRPA1-Rezeptor, an dessen Bindungsstellen viele verschiedene Substanzen binden können, darunter auch Acrolein [5, 34, 35]. Der TRPA1-Kanal ist ein nicht-selektiver Kationenkanal, dem eine besondere Rolle in der Vermittlung sensorischer Reize durch chemische Stoffe und der Entstehung akuter und entzündlicher Schmerzen zukommt [36, 37].

Humanstudien

Bereits in älteren Publikationen wurden die negativen Wirkungen kurzzeitiger Acrolein-Exposition berichtet. So führte eine Acrolein-Exposition einer nicht genannten Anzahl von Freiwilligen binnen 3 min zu einem Brennen in der Nase bei 1 mg/m^3 (0,43 ppm), zu Veränderungen von Atemrhythmus und -amplitude bei $1,5 \text{ mg/m}^3$ (0,65 ppm) und zu einer akuten Nasenreizung mit Schmerzen im Nasenrachenraum bei 4 mg/m^3 (1,7 ppm) [38] in [39]. In einer weiteren Studie berichteten 12 exponierte Personen innerhalb von 20 s von deutlichen Reizungen in Nase, Rachen und in den Augen, begleitet von Tränenfluss bei einer Konzentration von 0,81 ppm Acrolein ($1,9 \text{ mg/m}^3$). Bei 1,22 ppm ($2,8 \text{ mg/m}^3$) setzten diese Wirkungen praktisch sofort, binnen 5 s ein [40] in [39].

Der subjektive Eindruck einer Augenreizung wurde auch in einer Studie an 36 Freiwilligen (26 Studenten und 10 Studentinnen) untersucht, die über eine Augenmaske 0; 0,06; 1,3–1,6 oder 2,0–2,3 ppm (0; 0,14; 3,0–3,7; 4,7–5,4 mg/m^3) Acrolein 5 min lang ausgesetzt wurden. Die Exposition wurde in Kabinen durchgeführt, die in einem Gewächshaus eingerichtet wurden. Während der Exposition trugen die exponierten Personen Atemschutzmasken mit Aktivkohle. Nur die Augen waren Acrolein ausgesetzt. Jede Person notierte, während der 5-minütigen Exposition, alle 30 s den Grad der Reizung, in den möglichen Kategorien: nicht vorhanden (Wert 0), mittelstark (Wert 1) oder stark (Wert 2). Die Kategorie „leicht“ fehlte. Der Höchstwert, der von einer Versuchsperson während eines Tests aufgezeichnet wurde, wurde als Reaktion für diese Versuchssitzung verwendet. Die aus diesen Höchstwerten für die Reizung gebildeten Gruppenmittelwerte nahmen mit zunehmender Konzentration zu (0,361 (Kontrolle), 0,471; 1,182 und 1,476) [41].

In einer weiteren Studie wurden 9–14 Personen über eine Maske gegenüber 0,15; 0,27 oder 0,54 ppm (0,35; 0,63 oder $1,3 \text{ mg/m}^3$) Acrolein exponiert und nach 30 min die Reizwirkung anhand der Erhöhung der Lidschlussfrequenz ermittelt. Aus der Konzentrations-Wirkungskurve schlossen die Autoren, dass

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2025 · 68:567–579 <https://doi.org/10.1007/s00103-025-04040-6>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2025

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Acrolein (Prop-2-enal) in der Innenraumluft. Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Zusammenfassung

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) setzt gesundheitlich basierte Richtwerte für die Innenraumluft fest, um eine einheitliche Beurteilung potenzieller Risiken für die Allgemeinbevölkerung durch Schadstoffkonzentrationen in der Innenraumluft zu gewährleisten. Für die gesundheitliche Bewertung nach inhalativer Exposition gegenüber Acrolein liegen Humanstudien mit Freiwilligen zur Untersuchung sensorischer Effekte sowie verschiedene tierexperimentelle Studien mit Kurz- und Langzeitexposition vor. Die empfundene Augenreizung stellt dabei den sensibelsten humanen Endpunkt bei Innenraumexpositionen dar und wird für die Richtwertableitung von Acrolein herangezogen. Aus den kontrollierten

Humanstudien wurde für die empfundene Augenreizung eine LOAEC von $0,23 \text{ mg/m}^3$ und eine NOAEC von $0,115 \text{ mg/m}^3$ nach akuter Exposition ermittelt. Zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität bei lokal reizenden Stoffen wird ein Faktor von 20 herangezogen. Auf die Anwendung eines Zeitfaktors wird aufgrund der zeitlichen Konstanz des Effektes verzichtet. Der AIR legt damit für Acrolein einen Richtwert II von $12 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ und einen Richtwert I von $6,0 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ für die Innenraumluft fest.

Schlüsselwörter

Acrolein · Sensorische Reizwirkung · Innenraumluft · Inhalation · Richtwert

Guide values for acrolein (prop-2-enal) in indoor air. Communication from the German Committee on Indoor Air Guide Values

Abstract

The German Committee for Indoor Air Guide Values (AIR) sets health-based guide values for indoor air to ensure a standardized assessment of potential risks to the general population from concentrations of pollutants in indoor air. For the health assessment following inhalation exposure to acrolein, several animal studies with short and long-term exposure are available as well as human studies with volunteers to investigate sensory effects. Sensory eye irritation is the most sensitive human endpoint for indoor exposures and is used for the derivation of indoor air guide values for acrolein. From

the studies, a LOAEC of 0.23 mg/m^3 and a NOAEC of 0.12 mg/m^3 were determined for sensory eye irritation after acute exposure. A factor of 20 is used to account for the inter-individual variability of locally irritating substances. A time factor is not applied due to the temporal constancy of the effect. The AIR thus sets a guide value II of $12 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ and a guide value I of $6.0 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ for acrolein in indoor air.

Keywords

Acrolein · Sensory irritation · Indoor air · Inhalation · Guide value

ab $0,15 \text{ ppm}$ ($0,35 \text{ mg/m}^3$) eine Reizwirkung zu beobachten ist. Im Verlauf der Exposition nahm die Lidschlussfrequenz bei $0,54 \text{ ppm}$ ($1,3 \text{ mg/m}^3$) mit der Zeit bis auf das 4-fache der Kontrollfrequenz zu [42].

In einer umfangreicheren Studie mit Freiwilligen wurde die Reizwirkung von Acrolein auf Augen und Atemwege anhand der subjektiven Einschätzungen, mit

Messungen der Lidschlussfrequenz und der Atemfrequenz erfasst [43]. Es wurden drei Versuchsserien durchgeführt:

1. eine kontinuierliche Exposition über 35 min mit graduell von 0 auf $0,6 \text{ ppm}$ ($1,4 \text{ mg/m}^3$) ansteigender Acrolein-Konzentration und anschließend konstanter Exposition mit $0,6 \text{ ppm}$ für weitere 5 min insgesamt 40 min, (31 Männer, 22 Frauen)

2. vier kurzzeitige Expositionen von je 1,5 min mit einer sukzessiven Steigerung der Konzentration von 0,15 auf 0,6 ppm (von 0,35 auf 1,4 mg/m³) und einer Pause von 8 min zwischen den Expositionen (17 Männer, 25 Frauen), und
3. eine kontinuierliche Exposition über 1 h mit 0,3 ppm Acrolein (0,70 mg/m³) (21 Männer, 25 Frauen).

Die empfundene Belästigung nimmt sowohl im kontinuierlichen als auch diskontinuierlichen Versuchsaufbau konzentrationsabhängig zu, wobei im diskontinuierlichen Versuchsaufbau der Belästigungsgrad sich bei 0,15 ppm (0,35 mg/m³) deutlicher von der Kontrolle unterscheidet. Während der einstündigen Exposition gegenüber 0,3 ppm (0,70 mg/m³) Acrolein erreichte die gemessene Lidschlussfrequenz bereits nach 10 min ihr Maximum. Zwischen der gemessenen Lidschlussfrequenz und den empfundenen Augenirritationen bestand zu jeder Expositionszeit eine signifikante individuelle Korrelation. Dies bedeutet, dass z. B. die Personen mit einem starken Anstieg der Lidschlussfrequenz auch eine starke Zunahme der Augenirritationen angegeben haben. Als „Schwellenwert“ für die empfundene Augenreizungen haben die Autoren 0,1 ppm (0,23 mg/m³) ermittelt und für 0,15 ppm (0,35 mg/m³) wird eine erhöhte Inzidenz von Nasenreizungen angegeben. Die Autoren berichteten, dass nach 10 bzw. 20 min Exposition gegenüber 0,3 ppm (0,70 mg/m³) Acrolein eine 10 %ige Abnahme der Atemfrequenz bei 47 % bzw. 60 % der 16 Teilnehmer zu verzeichnen war und dass diese nach 40 min im Mittel um 20 % absinkt. Bei 0,3 ppm (0,70 mg/m³) wurden auch Halsirritationen vermehrt angegeben. Als empfindlichster gemessener physiologischer Parameter erwies sich in der Studie die Erhöhung der Lidschlussfrequenz, die oberhalb von 0,17 ppm (0,40 mg/m³) mit zunehmender Acroleinkonzentration anstieg und bereits bei 0,26 ppm (0,61 mg/m³) signifikant erhöht war.

In einer neueren Studie wurden 9 männliche (20–26 Jahre) und 9 weibliche (21–38 Jahre) Testpersonen zwei Stunden lang gegenüber 0; 0,05 oder 0,1 ppm (0;

0,12; 0,23 mg/m³) Acrolein mit und ohne Maskierungsmittel exponiert. Als Maskierungsmittel diente 15 ppm Ethylacetat, eine fruchtig riechende Substanz. Erhoben wurden mittels einer analogen Skala (0–100) empfundene Parameter (Reizung von Nase, Augen und Rachen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Geruchssinn, „Vergiftungsgefühl“) sowie labormesstechnisch erfassbare Parameter (Lidschlussfrequenz, Atemfunktion, Luftwiderstand der Nasenhöhlen sowie Entzündungsmarker im Blut und im Lungensputum).

Mit der Expositionsdauer nahmen die subjektiven Bewertungen nach 3; 60 und 118 min auf einer analogen Skala von 0–100 für den Geruch ab. Die berichteten empfundenen Augenreizungen nahmen hingegen nach 60 min zu und blieben auch nach 118 min gleich. Bei Ko-Exposition gegenüber 0,01 ppm (0,23 mg/m³) Acrolein und dem maskierenden Ethylacetat war die mittlere Augenreizung nach 60 min noch nicht so ausgeprägt und erreichte erst nach 118 min das gleiche Niveau wie ohne Maskierung von Acrolein. Die gemittelte Bewertung der empfundenen Augenreizungen (Skala 1–100) änderte sich durch die Acrolein-Exposition (ohne/mit Maskierung) nur vage von etwa 8/6 (Kontrolle) auf 10/8 bei 0,05 ppm (0,12 mg/m³) und signifikant auf 16/15 bei 0,1 ppm (0,23 mg/m³). Die Einzeldaten der Pilotstudie lassen vermuten, dass es Personen gibt, die Acrolein wahrnehmen und andere nicht. Lungenfunktion, Nasenschleimhautschwellung (Luftwiderstand), Entzündungs- und Gerinnungsmarker in Blut oder Sputum zeigten keine signifikante Veränderung. Die Lidschlussfrequenz war gegen Ende der Exposition gegenüber 0,1 ppm (0,23 mg/m³) Acrolein allein (ohne Zusatz von Ethylacetat) leicht, aber signifikant erhöht (ca. 7 %), jedoch nicht während einer der anderen Expositionsbedingungen. Andere Symptome, die auf eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens hinweisen, wurden von den Testpersonen nicht angegeben. Blutgerinnungsmarker und Entzündungsmarker in Blut und Sputum wurden ebenfalls nicht beeinflusst [44]. Aus dieser Studie kann eine LOAEC von 0,23 mg/m³ und eine NOAEC von 0,12 mg/m³ abgeleitet werden.

In einer weiteren Untersuchung wurden 26 Freiwillige (8 Männer, 18 Frauen) gegenüber 0; 0,07; 0,16 oder 0,36 mg/m³ (0; 0,03; 0,069; 0,15 ppm) Acrolein in Gegenwart von 20,3 mg/m³ *n*-Heptan (zur Maskierung des Acroleingeruchs) exponiert. Die Exposition der Kontrollgruppe mit Heptan erfolgte für 30 min und die Dosisgruppen wurden für 15 min gegenüber 0,36 mg/m³, für 45 min gegenüber 0,16 mg/m³ und für 60 min gegenüber 0,07 mg/m³ Acrolein exponiert. Protokolliert wurden die subjektiven Parameter empfundene Augenreizung, die empfundene Sicherheit in der Einschätzung dieser Wahrnehmung und die selbst berichtete Zeit bis zum Riss des Tränenfilms (BUT: Break-up time) sowie die erfassten Lidschlussfrequenzen der gefilmten Personen. Das Gefühl, exponiert zu sein, nahm mit der Dauer der Exposition geringfügig zu (von „gar nicht“ hin zur Kategorie „schwach“). Auch für die Kontrollexposition (30 min) wurde eine tendenzielle Zunahme der wahrgenommenen Intensität verzeichnet (geringe Luftfeuchtigkeit in der Kammer). Die wahrgenommenen Intensitäten der niedrigsten und mittleren Konzentrationsgruppen unterschieden sich nicht von der Kontrolle, die nur 30 min getestet wurde, so dass die weitere Steigerung der wahrgenommenen Intensität innerhalb von 45 oder 60 min kaum einzuordnen ist. Ein signifikanter Effekt auf die wahrgenommene Intensität konnte somit nur bei der kürzesten Exposition von 15 min mit der höchsten Konzentration von 0,36 mg/m³ (0,15 ppm) ermittelt werden (LOAEC). Bei der Auswertung zeigten sich signifikante interindividuelle Unterschiede: 42 % nahmen die Acroleinexposition überhaupt nicht wahr, während 58 % eine deutlichere, aber keine gesicherte Empfindung angaben. Auch mit den Parametern BUT und Lidschlussfrequenz war dieser Unterschied in der Empfindlichkeit noch tendenziell erkennbar. Die Fragebogen-Indizes für chemische Sensitivität und empfundener Stress der beiden Gruppen unterschieden sich nur marginal [45].

In einer anderen Untersuchung dieser Arbeitsgruppe wurden 37 nichtrauchende Personen (26 Frauen, 11 Männer) mit oder ohne selbst berichteter Chemikalien-

intoleranz (CI) 60 min gegenüber 0 oder 0,07 mg/m³ (0,03 ppm) Acrolein maskiert durch 20,3 mg/m³ Heptan exponiert [46]. 18 dieser Personen (13 Frauen, 5 Männer) gaben eine CI an. Die Bewertungen der CI-Gruppe und der Kontrollgruppe zu den empfundenen Reizungen in Augen, Nase und Rachen während der Heptan-Exposition unterschieden sich kaum. Aber während sich die Kontrollgruppe relativ sicher war, „keine“ oder nur eine „minimale“ Augenreizung zu empfinden, lag die empfundene Augenreizung der CI-Gruppe bei „sehr schwach“, jedoch verbunden mit einer größeren Unsicherheit zu dieser Bewertung. Hingegen führte die Exposition gegenüber Heptan und Acrolein in der CI-Gruppe bei den empfundenen Reizungen in Augen, Nase und Rachen zu einem deutlichen Anstieg auf der Bewertungsskala, zwischen „schwach“ und „moderat“. In der Kontrollgruppe war kein relevanter Bewertungsanstieg erkennbar [46]. Die verwendete Acrolein-Konzentration stellt somit eine NOAEC für die Kontrollgruppe dar und weist darauf hin, dass Personen mit CI diese Konzentration noch als reizend empfinden können.

In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe wurden 18 Personen mit selbst berichteten BRS (building-related symptoms) und 14 Vergleichspersonen (3 Männer in beiden Gruppen) an zwei verschiedenen Tagen für 80 min gegenüber 0 oder 0,05 ± 0,08 mg/m³ (0,022 ± 0,034 ppm) Acrolein in Gegenwart von 10 mg/m³ *n*-Heptan exponiert. Zwischen diesen beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im wahrgenommenen Geruch (Intensität und Wertigkeit) und der empfundenen Augen-, Nasen- und Rachenreizung. Hinsichtlich der Reaktionen des autonomen Nervensystems reagierten beide Gruppen auf Acrolein mit einer tendenziellen Absenkung der Atemrate, in der BRS-Gruppe etwas deutlicher. Die elektrodermale Aktivität der BRS-Gruppe blieb niedriger als die der Vergleichsgruppe, wobei sich der Unterschied zur Vergleichsgruppe verkleinerte. Die Herzratenvariabilitäten der BRS-Gruppe sind unter beiden Expositionsbedingungen etwas niedriger, was für ein etwas höheres Stresslevel spricht. In beiden Gruppen stiegen die Herzra-

tenvariabilitäten im Laufe der Exposition mit einem ähnlichen Steigerungsverlauf an, was auf eine ähnliche Abnahme des Stresslevels hindeutet. Die Auswertungen für eine Subgruppe der BRS-Gruppe von acht Frauen mit selbst berichteter CI ergab eine etwas stärkere Geruchswahrnehmung und deutlich mehr empfundene Symptome in Augen, Nase oder Rachen nach etwa 30 min Acrolein-Exposition [47]. Die verwendete Acrolein-Konzentration stellt somit eine NOAEC für die Kontrollgruppe dar und weist wiederum darauf hin, dass Personen mit CI diese Konzentration noch als reizend empfinden können.

Tierexperimentelle Kurzzeitstudien

Für Acrolein liegen mehrere Alarie-Tests vor, mit denen die Konzentration ermittelt wurde, die einer 50 %igen Abnahme der Respirationsrate entspricht (RD₅₀). In diesen Studien (üblicherweise nur mit Männchen) zeigte sich, dass Ratten weniger empfindlich reagierten als Mäuse [22].

Die ermittelten RD₅₀-Werte liegen für Swiss-Webster- und B6C3F1-Mäuse nach 15-minütiger Exposition bei 1,03 ppm (2,4 mg/m³) bzw. 1,41 ppm (3,3 mg/m³) [48], nach 10-minütiger Exposition für Swiss-Webster-Mäuse bei 1,7 ppm (4,0 mg/m³) [49], für C57Bl/6J-Mäuse bei 1,59 ppm (3,7 mg/m³) [32] und für Ssc:CF-1 Mäuse bei 2,9 ppm (6,8 mg/m³) [50]. Für Wistar-Ratten wurden RD₅₀-Werte von 4,6 ppm (11 mg/m³) [51] und 9,2 ppm (21 mg/m³) [52] und für F344-Ratten 6 ppm (14 mg/m³) [53] angegeben [22].

Bei vorheriger Exposition gegenüber Acrolein zeigte sich eine Toleranzentwicklung. Vorexposition von Swiss-Webster-Mäusen (3 h/d, 3 d, 0,5 oder 1,7 ppm Acrolein), gefolgt von einer 10-minütigen Exposition mit 0,4–11,2 ppm (0,93–26 mg/m³), erhöhte die RD₅₀ von 1,7 auf 3,0 ppm (von 4,0 auf 7,0 mg/m³) [54].

Die an Swiss-Webster-Mäusen als RD₅₀ ermittelte Konzentration von 1,7 ppm (4,0 mg/m³) [53] führte nach 5-tägiger Exposition an jeweils 6 h/d bereits zu Schädigungen der Epithelien in den Atemwegen, die binnen 72 h zum Teil zurückgingen (Entzündung, Exfoliation, Erosion, Ulzeration und Nekrose sowie eine schwere Plattenepithel-Metaplasie des respiratori-

schen Epithels sowie mäßige Ulzerationen und Nekrosen und minimale Plattenepithelmetaplasien des Riechepithels) [55].

In zwei weiteren tierexperimentellen Kurzzeitstudien (1–3 Tage) wurden die Auswirkungen einer inhalativen Acroleinexposition auf die Zellproliferation in den nasalen Epithelien von Ratten untersucht.

In der einen Studie exponierten Roemer et al. (1993) 3–5 männliche SD-Ratten 6 h/d mit 0; 0,2 oder 0,6 ppm Acrolein (0; 0,47; 1,4 mg/m³) an einem oder drei aufeinander folgenden Tagen. Proliferative Reaktionen in Nasen- und Luftröhrenepithelzellen und freien Lungenzellen wurden mittels 5-Bromdesoxyuridin (BrdU)-Markierung erfasst. Eine einmalige Exposition mit Acrolein erhöhte die Anzahl der DNA-synthetisierenden Zellen um das Dreifache. Nach Exposition an drei aufeinander folgenden Tagen war der Anstieg geringer, was als Hinweis auf eine mögliche Adaptation bewertet wurde. Signifikante Veränderungen der Zellproliferation konnten bei 0,2-ppm Acrolein festgestellt werden [56].

In der zweiten Studie untersuchten Cassee et al. (1996) [57] Einzel- und Kombinationswirkungen von Acrolein, Formaldehyd und Acetaldehyd auf das Nasenepithel männlicher Wistar-Ratten. Dazu wurden 5–6 Tiere an 1–3 Tagen jeweils 6 h/d mit 1,0; 3,2 und 6,4 ppm Formaldehyd oder 750 und 1500 ppm Acetaldehyd oder 0,25; 0,67 und 1,40 ppm (0,58; 1,6 und 3,3 mg/m³) Acrolein oder Mischungen dieser Aldehyde exponiert. Untersucht wurde der Effekt der Aldehyde auf histopathologische und biochemische Veränderungen der olfaktorischen und respiratorischen Epithelien in der Nase der Tiere. Die Zellproliferation wurde durch den Einbau von Bromdesoxyuridin (BrdU) und über die Expression des proliferierenden Zellkernantigens (PCNA) bestimmt.

Nach einmaliger Exposition für 6 h war die Zellteilungsrate weder nach alleiniger Acroleinexposition (bis zu 1,4 ppm) noch nach Exposition gegenüber einem Gemisch erhöht. Die dreitägige Exposition gegenüber 0,25 ppm (0,58 mg/m³) und 0,67 ppm (1,6 mg/m³) Acrolein führte hingegen zu einer signifikanten Erhöhung der Zellteilung, gemessen an beiden Markern BrdU und PCNA (zum Ver-

gleich: Formaldehyd war bei 1 ppm inaktiv, bei 3,2 ppm aktiv mit ähnlichen Effekten wie bei 0,67 ppm Acrolein). Eine adaptive Wirkung auf die Zellreplikation, wie anhand der oben genannten Untersuchungsbefunde vermutet, wurde hier nicht beobachtet. Weitere Untersuchungen ließen keine wichtige Rolle der Aldehyddehydrogenasen bei der Biotransformation der untersuchten Aldehyde erkennen. Die Aktivitäten der Glutathion-S-Transferase und der Glutathion-Reduktase waren nach dreitägiger Exposition gegenüber Acrolein, allein oder in Kombination mit Formaldehyd und Acetaldehyd, vermindert, während die Aktivität der Glutathion-Peroxidase erhöht war.

Die histopathologischen Veränderungen und die Zellproliferation des Nasenepithels, die durch zytotoxische Konzentrationen der Gemische der drei Aldehyde induziert wurden, schienen sowohl im respiratorischen als auch im olfaktorischen Teil der Nase schwerwiegender und umfangreicher zu sein als gegenüber den einzelnen Aldehyden. Konzentrationen ohne histopathologische Veränderungen in der Nase oder erhöhte Zellproliferation ließen jedoch weder dosisadditive noch potenzierende Wechselwirkungen erkennen, mit Ausnahme einer möglichen potenzierenden Wirkung von Acetaldehyd [57, 58].

Tierexperimentelle Studien mit subchronischer Exposition

Feron et al. (1978) [59] exponierten syrische Goldhamster (je 20 M + 20 F/Gruppe), Wistar-Ratten (je 12 M + 12 F/Gruppe) und Dutch-Kaninchen (je 4 M + 4 F/Gruppe) gegenüber 0; 0,4; 1,4 oder 4,9 ppm Acrolein (0; 0,93; 3,3 oder 11 mg/m³) 6 h/d, 5 d/Woche für 13 Wochen. Eine verminderte Gewichtszunahme wurde bei den Ratten schon ab der mittleren Konzentration verzeichnet, während dieser Effekt bei den Hamstern und Kaninchen erst in der höchsten Konzentrationsgruppe auftrat. Auch histologische Befunde weisen auf eine höhere Empfindlichkeit der Ratte im Vergleich zu Hamster und Kaninchen hin. In den Untersuchungen wurden metaplastische und entzündliche Veränderungen der Nasenschleimhaut bei der Ratte in der niedrigen

ten Konzentrationsgruppe bei einem Tier und häufiger (Inzidenz nicht angegeben) bei der mittleren Konzentration gefunden. Bei der höchsten Konzentration zeigten sich neben schweren Veränderungen im Nasenepithel auch Hyperplasie und Metaplasie in der Luftröhre und diverse Entzündungsreaktionen in der Lunge (Blutungen, Ödeme, Bronchopneumonie, Bronchitis, Hyperplasie und Metaplasie der Bronchien). Bei den Hamstern konnten ab der mittleren Konzentration leichte Veränderungen in den Nasenepithelien gezeigt werden. Bei der höchsten Konzentration wurden schwere Veränderungen in der Nase und mäßige Hyperplasie und Metaplasie im Epithel der Luftröhre verzeichnet. Bei den Kaninchen wurden nur in der höchsten Konzentrationsgruppe weniger stark ausgeprägte Effekte in der Lunge beobachtet.

Aus dieser Studie ergibt sich eine Effektkonzentration von 0,4 ppm (0,93 mg/m³), wobei die Konzentration z. T. als LOAEC [60] oder wegen der geringen Inzidenz (nur eine Ratte) als „minimal LOAEC“ [22, 61] oder LOEC [42] bewertet wurde.

Dorman et al. (2008) [62] exponierten männliche F344-Ratten (12/Gruppe) 6 h/d, 5 d/Woche für 1–13 Wochen gegenüber 0; 0,02; 0,06; 0,2; 0,6 oder 1,8 ppm (0; 0,047; 0,14; 0,47; 1,4 oder 4,2 mg/m³) Acrolein. Histopathologische Untersuchungen der Atemwege wurden an den Expositionstagen 4, 14, 30 und 65 sowie nach einer Erholungsphase von 60 Tagen an sechs Schnitten der Nasenhöhle durchgeführt.

Nach 13 Wochen war das Körpergewicht der Tiere bei den mittleren Konzentrationen 0,06–0,6 ppm um ca. 3–5 % reduziert und bei der höchsten Konzentration lag die Reduktion bei ca. 20 % im Vergleich zur Kontrolle. In den nasalen Epithelien traten konzentrationsabhängig Entzündungen, Hyperplasie und Plattenepithelmetaplasie auf, mit leichten Auswirkungen bei 0,6 ppm (1,4 mg/m³) und ausgeprägten Auswirkungen bei höherer Konzentration. Bei 1,8 ppm (4,2 mg/m³) wurden in den nasalen Epithelien Entzündung, Degeneration und Atrophie mit Verlust olfaktorischer Neurone festgestellt. Die Schwere der beobachteten Veränderungen nahm mit fortschreitender Expositionsdauer nicht oder nur gering-

fällig zu. Bei der höchsten Konzentration traten die Veränderungen in den nasalen Geweben bereits innerhalb weniger Tage nach Beginn der Exposition auf. Ein Verlust olfaktorischer Neurone trat innerhalb von vier Tagen auf, während sich die Beteiligung des Septums mit fortschreitender Exposition entwickelte. Es wurde ein rostral-kaudaler Gradient im Schweregrad der Läsion festgestellt, wobei der vordere Teil der Nasenhöhle stärker betroffen war. Hier wurde die Atrophie des Riechepithels bereits nach vier Tagen Exposition als „schwer“ eingestuft. Plattenepithel-Metaplasien wurden auch im Kehlkopf und in der Luftröhre beobachtet. Diese waren jedoch mild und reversibel. In der Lunge wurde keine behandlungsbedingte Pathologie festgestellt. Eine verstärkte Zellproliferation in den nasalen Epithelien wurde ab 0,6 ppm (1,4 mg/m³, LOAEC) beobachtet, nicht jedoch bei 0,2 ppm (0,47 mg/m³, NOAEC) [62].

Johanson et al. (2020) [63] exponierten fünf Weibchen sieben verschiedener Mäusestämme (je 5 F/Gruppe 129S1/SvlmJ, A/J, BALB/cByJ, C3H/HeJ, C57BL/6J, DBA/2J und FVB/NJ) 11 Wochen lang mit 1 ppm Acrolein (2,3 mg/m³) für 6 h/d, 5 d/Woche. Die Gesamtzellzahl und die Gesamtproteinkonzentration in der bronchioalveolären Lavageflüssigkeit der exponierten Tiere wiesen kaum Unterschiede zu den jeweiligen Kontrollen auf (1 Tag nach der letzten Exposition). Die oberen Atemwege oder andere Organe wurden nicht untersucht. Im Lungengewebe fand sich eine etwa um das Zwei- bis Dreifache erhöhte Genexpression mehrerer Marker für oxidativen Stress (z. B. Gpx1 und Gpx 3) und Entzündungen (z. B. IL-17B) sowie für Gewebsschäden und Reparaturvorgänge (Mmp9 und Timp 1), wobei sich die Genexpressionsmuster der untersuchten Mäusestämme deutlich voneinander unterschieden [63].

Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

Es liegen einige *in-vitro*-Untersuchungen zur Bindung von Acrolein an DNA sowie zu gentoxischen Wirkungen und Interaktionen von Acrolein mit DNA-Reparaturprozessen vor, aber nur wenige *in-vivo*-Befunde [64]. *In-vitro* wurden

nach Acroleinbehandlung Mutationen in Bakterien und DNA-Schäden und genotoxische Effekte in Säugetierzellen beobachtet, darunter Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausch sowie DNA-Strangbrüche und -Vernetzungen [64]. Die genotoxischen Effekte zeigten sich dabei vorwiegend bei bereits stark zytotoxischen Konzentrationen [42]. Acrolein erhöhte die Zahl der Mutationen in reparaturdefizienten Säugerzellen, nicht aber in Zellen ohne Reparaturdefizienz. Acrolein beeinträchtigte die DNA-Reparatur in kultivierten menschlichen Bronchialepithelzellen, Lungenfibroblasten und Urothelzellen und induzierte in letzteren zudem den Abbau von Reparaturproteinen [64].

In vivo lassen sich Acrolein-DNA-Addukte in Schleimhautzellen des Mundraums von Rauchern nachweisen. In einer neueren Untersuchung an 19 Personen, die mindestens 10 Zigaretten/Tag rauchten, und 20 Personen, die nicht rauchten (Mindestalter in beiden Gruppen > 18 Jahre, keine weiteren Angaben), wurden in Mundschleimhautzellen der Zigarettenrauchexponierten im Mittel 35-fach höhere Werte des Addukts γ -OH-Acr-dGuo als in der Kontrollgruppe gefunden [65]. Auch bei 20 Personen, die E-Zigaretten konsumierten, wurde im Mittel ein im Vergleich zur Kontrollgruppe (20 Personen) 8,5-fach höherer Wert an γ -OH-Acr-dGuo-Addukten ermittelt. Ergänzende Untersuchungen zeigten, dass in beiden Studien die Ergebnisse durch miterfasste bakterielle DNA-Addukte praktisch nicht beeinflusst werden (max. 4,4 % der Addukte) [66].

Die Acrolein-DNA-Addukte aus Lungengewebe aktueller und ehemaliger Raucher unterschieden sich nicht [67]. In der Bronchioalveolären Lavageflüssigkeit, der Lunge und der Blase von Mäusen, die Zigarettenrauch ausgesetzt waren, wurden vermehrt Acrolein-DG-Addukte nachgewiesen. Es liegen Hinweise darauf vor, dass die Orte der Acrolein-DNA-Addukte im Tumorsuppressorgen p53 den Mutations-Hotspots ähneln, die in Lungentumoren von Rauchern beobachtet werden. Bei einem Vergleich der Zellen in Blasentumoren mit normalem Blasenewebe wurden in einer Untersuchung mehr Acrolein-dG-Addukte in den Tumoren

gefunden. Die meisten der Tumore stammten von aktuellen oder ehemaligen Rauchern. DNA-Acrolein-Addukte wurden auch in der Leber von Menschen (keine weiteren Informationen) und nicht exponierten Ratten nachgewiesen. Insbesondere letzteres deutet auf ein gewisses Maß an systemischer Hintergrundbelastung mit Acrolein oder/und einer endogenen Produktion hin [64].

Zu genotoxischen Effekten nach Acroleinexposition liegen nur wenige tierexperimentelle Daten vor. Acrolein zeigte bislang keine genotoxische Wirkung *in vivo*. Der Dominant-Letal-Assay an Mäusen nach intraperitonealer Injektion und in einem geschlechtsgebundenen rezessiven letalen Test (SLRL-Assay) bei der Fruchtfliege (*Drosophila*) waren negativ. Auch in einer subchronischen Studie an F344-Ratten konnten nach 62 Tagen (6 h/d, 5 d/Woche) Exposition gegenüber 1,4 ppm (3,3 mg/m³) oder 4,0 ppm (9,3 mg/m³) keine Anzeichen einer Induktion von Chromosomenaberrationen im peripheren Blut oder von Schwesterchromatidaustauschen im peripheren Blut oder Knochenmark gefunden werden [68]. In A/J-Mäusen führte eine dreistündige Inhalation einer relativ hohen Konzentration von 15 ppm (35 mg/m³) Acrolein weder 4 noch 96 h nach Exposition zu einer signifikanten Zunahme von dG-Addukten in der DNA aus Lungengewebe [69].

Kanzerogenität

Humandaten: Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Acrolein weisen verschiedene Schwächen auf, wie z. B. Defizite in der Expositionserfassung oder Mischexposition mit anderen Substanzen. In der IARC-Auswertung wurden verschiedene Krebsarten, wie Lungenkrebs [70–71], Mundhöhlenkrebs [70, 72], Blasenkrebs [73, 74] und Neoplasien des lymphatisch-hämatopoetischen Systems nach Acroleinexposition untersucht [75]. Insgesamt hat die IARC alle Studien als nicht aussagekräftig beurteilt, da sie keine Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen Acrolein-Exposition und Krebs beim Menschen fanden [1].

Tierstudien: In einer Kanzerogenitätsstudie (OECD 451) wurden F344-Ratten (je 50 M + 50 F/Gruppe) ab einem Alter

von 6 Wochen gegenüber von 0; 0,10; 0,50 oder 2,01 ppm (0; 0,23; 1,2; 4,7 mg/m³) Acrolein (Reinheit: >98,3 %; 1,42 % Acetaldehyd) jeweils 6 h/d, 5 d/Woche für 104 Wochen ganzkörperexponiert [76].

Bei den Weibchen der höchsten Expositionskonzentration sank die Überlebensrate auf 68 % im Vergleich zu 86 % bei der Kontrolle. Allerdings war dieser Rückgang statistisch nicht signifikant. Bis zur mittleren Konzentration wurden keine adversen Effekte beobachtet. In der höchsten Dosisgruppe traten hingegen einige adverse Effekte auf, wie signifikant reduziertes Gewicht (M: ca. 12 %, F: ca. 5 %), reduzierte absolute (M: Leber, Niere und Milz) und relative Organgewichte (M: Leber, Milz) sowie adverse Veränderungen einzelner klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter. Zudem traten im olfaktorischen und respiratorischen Epithel der Nase Entzündungen, Hyper- und Metaplasien, Ödeme und Atrophie sowie eine Proliferation der quergestreiften Muskulatur auf. Bei Männchen und Weibchen traten in geringer Inzidenz (ein bzw. zwei Tiere, Kontrolle: null) Plattenepithelkarzinome auf (nicht signifikant). Derartige Tumore dieser Lokalisation sind bei Ratten sehr selten. In historischen Kontrollen wurde unter 599 männlichen und 600 weiblichen F344-Ratten kein derartiger Tumor verzeichnet, sodass das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen als expositionsbedingt bewertet wurde. Dies gilt auch für die bei vier Weibchen beobachteten Rhabdomyome, ein gutartiger Tumor, der in historischen Kontrollen bei 600 weiblichen Tieren nie beobachtet wurde. In beiden Geschlechtern (je 6 Tiere) traten Proliferationen der quergestreiften Muskulatur im nasalen Gewebe auf [76]. Für Adenome der Hypophyse wird für die Weibchen ein ansteigender signifikanter Trend und für die Männchen der höchsten Konzentration eine signifikante Reduktion dieser Adenome mit hoher Hintergrundinzidenz bei alternden Ratten berichtet. Die Inzidenz von Adenokarzinomen der Hypophyse war nicht signifikant erhöht [1]. NOAEC und LOAEC dieser Studie sind 0,5 ppm (1,2 mg/m³) und 2,01 ppm (4,7 mg/m³).

In der entsprechenden chronischen Inhalationsstudie an B6D2F1-Mäusen (je 50 M + 50 F/Gruppe) wurden die Tiere

ab einem Alter von 6 Wochen gegenüber 0; 0,10; 0,40 oder 1,6 ppm (0; 0,23; 0,93; 3,7 mg/m³) Acrolein (Reinheit: >98,3 %; 1,42 % Acetaldehyd) durch Ganzkörperexposition jeweils 6 h/d, 5 d/Woche exponiert. Sowohl bei den exponierten Tieren als auch den Kontrolltieren wurde eine signifikant erhöhte Mortalität verzeichnet. Da die Überlebensrate in der Kontrollgruppe auf unter 25 % gesunken war, wurde die Studie nach 93 Wochen (M) bzw. 99 Wochen (F) beendet [76]. Die in allen Gruppen verminderte Überlebensrate wurde auf Nierenschäden und/oder Amyloidablagerungen zurückgeführt; ein Einfluss durch die Acroleinexposition war nicht erkennbar.

Bei den Weibchen traten bereits in der mittleren Dosisgruppe signifikant häufiger Entzündungen oder Hyperplasien im respiratorischen Epithel auf. In der höchsten Konzentration wurden in beiden Geschlechtern Exsudate, Entzündungen, Hyper- und Metaplasien sowie Atrophie der Schleimhaut festgestellt. Bei den Männchen wurde zudem ein geringeres Körpergewicht verzeichnet. In der höchsten Konzentrationsgruppe traten bei den Weibchen signifikant häufiger Adenome in den nasalen Geweben auf, 32 % vs. 0 % in den anderen Dosisgruppen oder den historischen Kontrollen (0/500). Bei den Männchen war ein Tier betroffen (historische Kontrolle: 1/499). Zudem fand die IARC für die Inzidenz maligner Lymphome bei weiblichen Mäusen einen positiven Trend (Inzidenz mit höherer Acroleinkonzentration: 12; 8; 6; 17 bei je 50 Tieren/Gruppe) [1]. Formal sind 0,1 ppm (0,23 mg/m³) und 0,4 ppm (0,93 mg/m³) die NOAEC und LOAEC dieser Studie; aufgrund der hohen Mortalitätsrate in allen Dosisgruppen aber von geringer Relevanz.

In einer weiteren chronischen Inhalationsstudie wurden Hamster (je 30 M + 30 F/Gruppe) gegenüber 0 oder 4 ppm (9,3 mg/m³) Acrolein 7 h/d, 5 d/Woche für 52 Wochen exponiert [77]. Die Überlebensrate wurde durch die Acroleinexposition nicht beeinträchtigt. Die Acroleinexposition führte zu Entzündungsreaktionen und Metaplasien in den nasalen Epithelien. Mit Ausnahme eines Papilloms in der Trachea eines exponierten Weibchens, das nicht als behandlungs-

bedingt angesehen wurde, traten jedoch keine Tumore in den Atemwegen auf (andere Organe wurden nicht untersucht) [77].

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Reproduktionstoxizität

In einer Inhalationsstudie an Ratten (3 M, 17 F) führte die kontinuierliche Acrolein-Exposition mit 1,26 mg/m³ (0,54 ppm) über 4 Tage vor und weitere 21 Tage nach der Paarung zu keinem Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich Anzahl der Trächtigkeiten sowie Anzahl und Gewicht der Föten. Zur Maternaltoxizität wurden keine Angaben gemacht [42].

In einer 2-Generationsstudie wurden SD-Ratten (je 30 M + 30 F/Gruppe) per Schlundsonde gegenüber 0; 1; 3 oder 6 mg/(kg KG × d) Acrolein exponiert. Die Ratten wurden 70 Tage vor der Paarung, während der 14–21 Tage dauernden Kohabitationsperiode und die weiblichen Tiere weiter während der Gestations- und Laktationsperiode exponiert. Je 40 Jungtiere der F1-Generation wurden ab Tag 22 nach der Geburt nach gleichem Schema behandelt. Die Tiere der F2-Generation wurden nicht direkt exponiert und am Tag 21 nach ihrer Geburt untersucht. Bei männlichen und weiblichen Tieren der hohen und mittleren Dosisgruppe der F0- und F1-Generation und weiblichen Tieren der F1-Generation der niedrigen Dosisgruppe war die Mortalität erhöht. Als lokale Effekte traten histopathologische Veränderungen im Vormagen und Erosionen, Hyperplasie und Hyperkeratose der glandulären Mukosa auf. Der NOEL für die Elterngeneration war 1 mg/(kg KG × d). In den Reproduktionsorganen wurden keine substanzbedingten Effekte beobachtet. Paarungsverhalten, Fertilitätsindex und alle Reproduktionsparameter zeigten keine signifikanten Veränderungen, auch Fehlbildungen wurden nicht verzeichnet. Der einzige beobachtete Effekt war eine Reduktion des Körpergewichtes bei Jungtieren der F1-Generation während der Laktationsperiode bei der höchsten Dosis. Acrolein zeigte damit in dieser 2-Generationsstudie an Ratten keine spezifisch reproduktionstoxischen Effekte [78].

Entwicklungstoxizität

In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen mit Schlundsondenverabreichung von 0; 0,1; 0,75 oder 2 mg Acrolein/(kg KG × d) vom 7.–19. Tag der Trächtigkeit wurden außer einer anfänglichen und vorübergehenden verminderten Gewichtszunahme weder maternal toxische noch entwicklungstoxische Effekte oder Fehlbildungen festgestellt [42].

Geruchswahrnehmung

Der Geruch von Acrolein ist bereits in sehr geringer Konzentration in der Luft wahrnehmbar. Nagata (2003) ermittelte mit der Triangle-Bag-Methode einen Geruchsschwellenwert von 0,0036 ppm (8,4 µg/m³) für Acrolein [79].

Bewertung

Bestehende Regelungen und Bewertungen

Acrolein ist in der EU-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) hinsichtlich reproduktionstoxischer, mutagener oder kanzerogener Effekte bislang nicht eingestuft [80]. Die IARC stuft Acrolein bei unzureichender Evidenz der Humandaten und ausreichender Evidenz im Tierversuch als wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen (Group 2A) ein [1]. Diese Bewertung berücksichtigt dabei die Ergebnisse der Kanzerogenitätsstudien von Matsumoto et al. (2021) [76].

Die französische Gesundheitsbehörde ANSES hat in ihrer Bewertung von Acrolein von 2021 einen Leitwert von 0,20 µg/m³ für eine chronische Exposition abgeleitet [39]. Der Wert basiert auf der NOAEC von 0,1 ppm (0,23 mg/m³) für Effekte im respiratorischen nasalen Epithel weiblicher Mäuse aus der Kanzerogenitätsstudie von Matsumoto et al. (2021) [76].

In der kurz vorher erschienenen Bewertung durch Health Canada wurde diese Studie noch nicht berücksichtigt. Die Ableitung des kanadischen Leitwerts für eine chronische Exposition basiert auf der subchronischen Studie von Dorman et al. (2008) [62] mit einer NOAEC von 0,2 ppm (4,7 mg/m³) für degenerative Läsionen im respiratorischen Epithel. Mit ei-

ner modellbasierten Umrechnung der toxikokinetischen Interspeziesunterschiede und der Umrechnung in eine kontinuierliche Exposition ergab sich eine humanäquivalente NOAEC von $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Autoren sahen keine Anzeichen für einen Anstieg des Schweregrades oder der Inzidenz bei chronischer Exposition und verzichteten daher auf einen Extrapolationsfaktor für die Zeit. Angewendet wurden der Extrapolationsfaktor 2,5 für toxikodynamische Unterschiede zwischen Ratten und Menschen und der Faktor 10, um empfindliche Subpopulationen wie Kinder, Asthmatiker oder Menschen mit hohem Blutdruck zu schützen. Entsprechend wurde als langfristiger Leitwert $0,44 \mu\text{g}/\text{m}^3$ festgelegt [64].

Am Arbeitsplatz in Deutschland wurde im Juni 2024 der bislang gültige Arbeitsplatzgrenzwert von $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0,09 \text{ ppm}$) mit der Umsetzung der EU-Richtlinie 2017/164 abgesenkt. In dieser Richtlinie der EU-Kommission wurde für Acrolein ein Arbeitsplatz-Richtgrenzwert (Indicative Occupational Exposure Limit Value, IOELV) von $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0,02 \text{ ppm}$) als zeitlich gewichteter Mittelwert für acht Stunden und ein Kurzzeitwert von $0,12 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0,05 \text{ ppm}$) für 15 min festgelegt [81]; entsprechend der Bewertung von SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits). Die SCOEL-Ableitung (2007) [82] basiert auf der Studie von Roemer et al. (1993) [56] mit dem sensiblen Endpunkt der erhöhten Proliferationsrate im nasalen und trachealen Epithelgewebe sowie in freien Lungenzellen der Ratten mit einer LOAEC von $0,2 \text{ ppm}$ ($0,47 \text{ mg}/\text{m}^3$) [56]. SCOEL verwendete einen Extrapolationsfaktor von 10, um sowohl die Extrapolation auf eine NAEC als auch die Extrapolation auf eine chronische Exposition abzudecken. Für den Kurzzeitwert zitierte SCOEL Weber-Tschopp et al. (1997) [43] mit einer LOAEC von $0,09 \text{ ppm}$ ($0,21 \text{ mg}/\text{m}^3$) für den Endpunkt Augenreizung und einer NOAEC von $0,06 \text{ ppm}$ ($0,14 \text{ mg}/\text{m}^3$) aus Darley et al. (1960) [41].

Ableitung der Richtwerte in der Innenraumluft

Zur Wirkung von Acrolein auf den Menschen liegen diverse Studien mit kontrol-

lierter Kurzzeitexposition an Freiwilligen vor, die zur Richtwertableitung herangezogen werden können. Zudem liegen relevante tierexperimentelle Kurzzeitstudien, subchronische und chronische Studien vor, die u. a. für den Interspeziesvergleich und für eine Bewertung der Langzeitwirkungen geeignet sind.

Weber-Tschopp et al. (1977) konnten mit ihrer Humanstudie verschiedene akute Effektkonzentrationen für den Menschen ableiten, die das Wirkprofil von vergleichsweise niedrigen Acrolein-Expositionen verdeutlichen. Die empfindlichsten adversen Endpunkte stellten dabei die berichtete Belästigung und empfundene Augenreizung dar, für die ab $0,21 \text{ mg}/\text{m}^3$ eine Steigerung verzeichnet wurde, gefolgt von zunehmenden Nasenreizungen ab $0,35 \text{ mg}/\text{m}^3$, erhöhter Lidschlussfrequenz ab $0,61 \text{ mg}/\text{m}^3$ und reduzierter Atemfrequenz sowie Rachenreizungen ab $0,69 \text{ mg}/\text{m}^3$ [43].

Die Untersuchungen von Dwivedi et al. (2015) bestätigten empfundene Augenreizungen als sensibelsten Endpunkt bei einer Konzentration von $0,23 \text{ mg}/\text{m}^3$ Acrolein [44]. Die empfundene Augenreizung trat nicht unmittelbar nach drei Minuten auf, sondern zeigte sich erst nach einstündiger Exposition. Eine weitere Zunahme der empfundene Augenreizung am Ende der zweistündigen Exposition wurde nicht beobachtet. Die Maskierung der Acroleinexposition mit Ethylacetat führte dazu, dass eine leichte Augenreizung erst nach einer Expositionsdauer von zwei Stunden wahrgenommen wurde. Nach einer Stunde waren die Bewertungen nicht von denen mit einer Acrolein-Exposition mit $0,125 \text{ mg}/\text{m}^3$ oder der Kontrolle unterscheidbar. Eine einstündige Exposition gegenüber $0,23 \text{ mg}/\text{m}^3$ Acrolein verursacht somit beim Menschen erste negative, wenn auch leichte Effekte, die bei $0,125 \text{ mg}/\text{m}^3$ auch nach einer längeren Expositionszeit von zwei Stunden nicht beobachtet wurden. Für die empfundene Augenreizung wurde somit keine Effektverstärkung mit der Zeit beobachtet. Auch in den Versuchen von Weber-Tschopp et al. (1977) mit $0,69 \text{ mg}/\text{m}^3$ nahmen die jeweiligen Effekttärken für Augen-, Nase- oder Rachenreizung sowie für die Lidschlussfrequenz nach Erreichen ihres Maximums nicht weiter zu [43].

Aus den vorliegenden Daten kann geschlossen werden, dass bei einer Acrolein-Exposition die sensorische Augenreizung den sensibelsten Endpunkt für den Menschen darstellt. Da bei der LOAEC der empfundenen Augenreizung auch nach längerer Exposition keine Verstärkung des Effektes beobachtet wurde und die entsprechende NOAEC auch nach längerer Exposition eine NOAEC blieb, kann die Anpassung der Startkonzentrationen durch Zeitfaktoren laut Basisschema entfallen.

Die Studie von Claeson et al. (2017) zeigte, dass nach einstündiger Exposition gegenüber $0,07 \text{ mg}/\text{m}^3$ Personen ohne Chemikalienintoleranz (CI) ebenfalls keine negativen Effekte wahrnahmen, während Personen mit CI auch bei diesen niedrigen Konzentrationen Augen-, Nasen- und Rachenreizungen berichteten [49]. Die Autoren und andere sehen die Ursache in einer geringeren Reizschwelle des Trigemini-Nervs bei Personen mit CI. Die empfundenen Reizstärken der Probanden mit CI nahmen je nach Effekt nach etwa 30 oder 45 min nicht weiter zu, so dass auch hier nach Erreichen des jeweiligen Maximums keine Effektverstärkung nach längerer Exposition zu erwarten ist. Ob Personen mit CI bei Konzentration kleiner $0,07 \text{ mg}/\text{m}^3$ reagieren könnten, kann mit dieser Studie nicht geklärt werden, da keine weiteren Konzentrationen getestet wurden. Große interindividuelle Unterschiede lassen auch die Daten aus der Pilotstudie in Dwivedi et al. (2015) vermuten. Die publizierten Daten sind jedoch nicht geeignet, um einen Acrolein-spezifischen interindividuellen Faktor abzuleiten.

Zur Berücksichtigung von empfindlichen Personen hat Mangelsdorf (2022) für die Ableitung von Richtwerten mit dem Endpunkt der sensorischen Reizung einen Faktor von 20 empfohlen. Daher wird für die Ableitung beider Richtwerte ein Faktor von 20 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität bei lokal reizenden Stoffen herangezogen [34, 83].

Die vorliegenden Humanstudien untersuchten die Auswirkungen von Acrolein-Expositionen nach kurzzeitiger Exposition. Die tierexperimentellen chronischen Studien von Matsumoto et al. (2021) [76] zeigen dosisabhängig eine er-

höhte Entzündungs- und Tumorraten im nasalen Epithel. Vor diesem Hintergrund werden die aus Humanstudien ermittelten Effektkonzentrationen und die tierexperimentell ermittelten Effektkonzentrationen der Kurz- und Langzeitstudien vergleichend betrachtet.

In allen tierexperimentellen Studien wurden lokale Effekte im Atemtrakt als empfindlichster Endpunkt identifiziert.

In der chronischen Studie von Matsu-moto et al. (2021) an B6D2F1-Mäusen wurden erhöhte Entzündungsraten sowie das Auftreten nasaler Adenome berichtet. Es ist daher zu prüfen, welche Relevanz die krebserzeugende Wirkung für die Richtwertableitung hat. Die Ergebnisse der Studie zeigen eine Dosisabhängigkeit der Effekte auf. So wurden in der niedrigsten Konzentration noch keine Effekte beobachtet, hingegen in der mittleren Dosis eine erhöhte Entzündungsrate und in der höchsten Dosis dann die Entwicklung von nasalen Adenomen [76]. Im Zusammenspiel mit den Befunden zur erhöhten Proliferationsrate sprechen die Daten in ihrer Gesamtheit für einen Schwellenwertmechanismus, bei dem die Kanzerogenität bei Konzentrationen ohne zytotoxische Reizung nicht relevant ist. Da in der Studie bei allen Dosisgruppen einschließlich der unbehandelten Kontrolle eine erhöhte Mortalität aufgetreten ist, besteht die Möglichkeit, dass auch andere nicht substanzbedingte Einflussfaktoren das Versuchsergebnis beeinflusst haben und die Mäuse möglicherweise deshalb besonders empfindlich auf die Acroleinexposition reagiert haben. Daher werden die NOAEC und LOAEC aus dieser Studie nicht als Startpunkt für die Ableitung von Richtwerten herangezogen.

Für den Interspeziesvergleich werden die Kurzzeitstudien herangezogen, die im Fall von Acrolein sowohl in einer Humanstudie als auch in tierexperimentellen Studien den Endpunkt der reduzierten Atemfrequenz untersucht haben. In der kontrollierten Kurzzeitstudie mit Freiwilligen von Weber-Tschopp et al. (1977) berichteten die Autoren, dass nach 40-minütiger Exposition mit 0,69 mg/m³ Acrolein die Atemfrequenz im Mittel um 20 % absinkt bzw. dass nach 10 min bei 47 % und nach 20 min 60 % der 16 Teilnehmer eine 10 %ige Abnahme der Atem-

frequenz (RD₁₀) zu verzeichnen war [43]. Das bedeutet, dass nach 10 min und auch nach 20 min die durchschnittliche Atemfrequenzreduktion aller 16 Teilnehmer kleiner als 10 % war. Die übliche Expositionszeit im tierexperimentellen Kurzzeitversuch beträgt ebenfalls 10–20 min. Steinhagen und Barrow (1984) haben in ihrer Publikation neben den RD₅₀-Werten auch die diesen Werten zugrunde liegenden Regressionsgleichungen veröffentlicht [48], mit denen sich die jeweiligen RD₁₀ berechnen lassen. Die RD₁₀ für die Mäusestämme Swiss-Webster und B6C3F1 liegen etwa bei 0,08 und 0,21 mg/m³, so dass diese Mäuse empfindlicher auf Acrolein reagieren als der Mensch, deren RD₁₀ nach 10- oder 20-minütiger Exposition bei 0,69 mg/m³ lag [43].

Aus den Ergebnissen der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen kann mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass bei chronischer Exposition gegenüber Konzentrationen im Bereich der RD₁₀ (0,08–0,21 mg/m³ Acrolein) keine erhöhte Entzündungsrate im Atemtrakt von Mäusen zu erwarten ist. Denn auch bei diesen augenscheinlich komorbiden Mäusen, löst eine Exposition gegenüber 0,23 mg/m³ Acrolein noch keine Entzündung aus [76]. Analog kann angenommen werden, dass beim Menschen bei der LOAEC der empfundenen Augenreizung von 0,23 mg/m³ (1/3 der Konzentration mit Atemfrequenzreduktion) keine Entzündungsreaktionen bei chronischer Exposition zu erwarten sind.

Für die Ableitung der Richtwerte wählt der AIR die empfundene Augenreizung als sensibelsten Endpunkt. In der kontrollierten Humanstudie von Dwivedi et al. (2015) konnte die LOAEC von 0,23 mg/m³ (0,1 ppm) von Weber-Tschopp bestätigt und zudem eine NOAEC von 0,12 mg/m³ (0,05 ppm) ermittelt werden [44].

Zur Berücksichtigung interindividueller Unterschiede einschließlich Personen mit besonderer Empfindlichkeit, wie z. B. Personen mit Chemikalienintoleranz oder evtl. auch Kinder wird der nach Mangelsdorf et al. (2021) [83] empfohlene konservative Faktor von 20 herangezogen. Auf die Anwendung eines Zeitfaktors wird verzichtet, da die empfundene Augenreizung durch Acrolein im Wesentlichen durch die Expositionskonzentra-

tion und nicht durch die Expositionsdauer bestimmt ist.

Somit ergeben sich:

- zur Berechnung des Richtwertes II
0,23 mg/m³:20=0,0115 mg/m³
- und zur Berechnung des Richtwertes I
0,12 mg/m³:20=0,006 mg/m³.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) legt für Acrolein in der Innenraumluft einen Richtwert II von 12 µg/m³ und einen Richtwert I von 6,0 µg/m³ fest. Der festgelegte Richtwert II von 12 µg/m³ für Acrolein liegt über der von Nagata [79] berichteten Geruchsschwelle in Höhe von 8,4 µg/m³. Geruchliche Wahrnehmungen von Acrolein sind somit bereits bei geringfügiger Überschreitung des Richtwertes I plausibel.

Anmerkungen

Der Entwurf dieser Mitteilung wurde aus Teilen eines Gutachtens von Jens Uwe Voss im Auftrag des Umweltbundesamtes mit Beiträgen von Katrin Schröder, Madlen David, Martin Kraft, Inge Mangelsdorf, Claudia Haring, Katrin Bossmann, Nadja von Hahn, Markus Ahnert, Tunga Salthammer, Heike Itter erstellt und im AIR abgestimmt.

Literatur

1. IARC (2021) Acrolein, Crotonaldehyde, and Arecoline. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (World Health Organization), Lyon, France. Volume 128. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Acrolein-Crotonaldehyde-And-Arecoline-2021>. Zugegriffen: 12. Sept. 2024
2. Dissemination ECHA (2018) Acrylaldehyde, CAS No. 107-02-8. European Chemicals Agency (ECHA). <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13444>. Zugegriffen: 27. Jan. 2025
3. European Commission (2001) European Union risk assessment report—Acrolein (CAS-no. 107-02-8, EINECS-no. 203-453-4). Volume 7. Joint Research Centre. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/9286bfe6-f7d-11e9-8c1f-01aa75ed71a1/language-en>. Zugegriffen: 25. Febr. 2025
4. Europäische Kommission (2023) Durchführungsbeschluss (EU) 2022/1424 der Kommission vom 5. Juli 2023 zur Nichterneuerung der Genehmigung von Acrolein zur Verwendung

- in Biozidprodukten der Produktart 12 gemäß der Verordnung (EU) Nr. 528/2012. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023D1424>. Zugegriffen: 27. Jan. 2025 (des Europäischen Parlaments und des Rates. Amtsblatt der Europäischen Union)
5. Achanta S, Jordt S-E (2017) TRPA1: Acrolein meets its target. *Toxicol Appl Pharmacol* 324:45–50. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.03.007>
 6. Schober W et al (2014) Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 217(6):628–637. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.11.003>
 7. Geiss O et al (2015) Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* 218(1):169–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.10.001>
 8. DKFZ (2015) Aus der Wissenschaft – für die Politik: Belastung der Innenraumluft durch Emissionen von E-Zigaretten. Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg; p. 6. https://www.dkfz.de/de/krebspraevention/Downloads/pdf/AdWfdP/AdWfdP_2015_Belastung-der-Innenraumluft-durch-Emissionen-von-E-Zigaretten.pdf. Zugegriffen: 12. Sept. 2024
 9. Schieweck A (2021) Very volatile organic compounds (VVOC) as emissions from wooden materials and in indoor air of new prefabricated wooden houses. *Build Environ* 190:107537. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.107537>
 10. Schieweck A, Uhde E, Salthammer T (2021) Determination of acrolein in ambient air and in the atmosphere of environmental test chambers. *Environ Sci Process Impacts* 23(11):1729–1746. <https://doi.org/10.1039/D1EM00221J>
 11. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft, Forschungsbericht 205 61 243. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V. im Auftrag des Umweltbundesamts; p. 1–161. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>. Zugegriffen: 26. Juni 2024
 12. von Hahn N et al (2018) Ableitung aktueller Innenraumarbeitsplatz-Referenzwerte. Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft, 78(3): p. 63–71. https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pub/grl/pdf/2018_003.pdf. Zugegriffen: 27. Jan. 2025
 13. AGÖF (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013) (AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air (28 November 2013 Edition)). <https://www.agoef.de/orientierungswerte/agoef-voc-orientierungswerte.html>. Zugegriffen: 26. Juni 2024 (Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V., 2015(10/20/2015))
 14. Yang S et al (2020) Volatile organic compounds in 169 energy-efficient dwellings in Switzerland. *Indoor Air* 30(3):481–491. <https://doi.org/10.1111/ina.12667>
 15. Villanueva F et al (2022) Formaldehyde, acrolein and other carbonyls in dwellings of university students. Levels and source characterization. *Chemosphere* 288(1):132429. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132429>
 16. Liu W et al (2006) Estimating contributions of indoor and outdoor sources to indoor carbonyl concentrations in three urban areas of the United States. *Atmospheric Environ* 40(12):2202–2214. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2005.12.005>
 17. Lunderberg DM et al (2021) High-Resolution Exposure Assessment for Volatile Organic Compounds in Two California Residences. *Environ Sci Technol* 55(10):6740–6751. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c08304>
 18. Seaman VY, Bennett DH, Cahill TM (2007) Origin, Occurrence, and Source Emission Rate of Acrolein in Residential Indoor Air. *Environ Sci Technol* 41(20):6940–6946. <https://doi.org/10.1021/es0707299>
 19. Gilbert NL et al (2005) Levels and determinants of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein in residential indoor air in Prince Edward Island, Canada. *Environ Res* 99(1):11–17. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.09.009>
 20. Faroon O et al (2008) Acrolein environmental levels and potential for human exposure. *Toxicol Ind Health* 24(8):543–564. <https://doi.org/10.1177/0748233708098124>
 21. Faroon O et al (2008) Acrolein health effects. *Toxicol Ind Health* 24(7):447–490. <https://doi.org/10.1177/0748233708094188>
 22. U.S. EPA (2003) Toxicological Review of Acrolein (CAS No. 107-02-8). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. <https://iris.epa.gov/static/pdfs/0364tr.pdf>. Zugegriffen: 12. Sept. 2024
 23. Jiang K et al (2022) Origin and Fate of Acrolein in Foods. *Foods* 11:1976. <https://doi.org/10.3390/foods11131976>
 24. Steinberg P et al (2012) Thermisch induzierte/prozessbedingte Kontaminanten: Das Beispiel Acrolein und der Vergleich zu Acrylamid. DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln. <https://doi.org/10.13140/2.1.1566.0324>
 25. Jäger T (2015) 2-Propenal (Acrolein) (BAT Value Documentation in German language, 2015). MAK-collection Occup Health Saf. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10702d0022>
 26. Zhang J, Schwab C (2022) Is acrolein a reuterin-borne chemical hazard in biopreserved foods? *Food Chem Adv*. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2022.100044>
 27. Ruenz M et al (2019) Sustained Human Background Exposure to Acrolein Evidenced by Monitoring Urinary Exposure Biomarkers. *Molecular Nutrition Food Res*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900849>
 28. Rietjens I et al (2022) The role of endogenous versus exogenous sources in the exposome of putative genotoxins and consequences for risk assessment. *Arch Toxicol* 96(5):1297–1352. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03242-0>
 29. Watzek N et al (2012) Profiling of mercapturic acids of acrolein and acrylamide in human urine after consumption of potato crisps. *Molecular Nutrition Food Res* 56(12):1825–1837. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200323>
 30. ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose (concentration)-response for human health. European Chemicals Agency. https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258. Zugegriffen: 2. Aug. 2024
 31. Morris JB (1996) Uptake of Acrolein in the Upper Respiratory Tract of the F344 Rat. *Inhal Toxicol* 8(4):387–403. <https://doi.org/10.3109/08958379609052914>
 32. Morris JB et al (2003) Immediate sensory nerve-mediated respiratory responses to irritants in healthy and allergic airway-diseased mice. *J Appl Physiol* 94(4):1563–1571. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00572.2002>
 33. Corley RA et al (2015) Comparative Risks of Aldehyde Constituents in Cigarette Smoke Using Transient Computational Fluid Dynamics/ Physiologically Based Pharmacokinetic Models of the Rat and Human Respiratory Tracts. *Toxicol Sci* 146(1):65–88. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv071>
 34. Mangelsdorf I (2022) Erstellung eines Risikobewertungskonzepts für lokal reizende Stoffe in der Innenraumluft auf der Grundlage von Nagetierstudien. Umweltbundesamt, TEXTE 02/2022. <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/erstellung-eines-risikobewertungskonzepts-fuer>. Zugegriffen: 28. Jan. 2025
 35. Conklin DJ et al (2017) Role of TRPA1 in acute cardiopulmonary toxicity of inhaled acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol* 324:61–72. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.08.028>
 36. Guimaraes M, Jordt SE (2007) TRPA1—A Sensory Channel of Many Talents, Chapter 11: TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades
 37. Meents JE, Ciotu CI, Fischer MJM (2018) TRPA1: a molecular view. *J Neurophysiol* 121(2):427–443. <https://doi.org/10.1152/jn.00524.2018>
 38. Plotnikova MM (1957) Data for hygienic evaluation of acrolein as a factor in air pollution. *Gig Sanit* 22(6):10–15
 39. ANSES (2022) Valeurs toxicologiques de référence. L'acroléine. AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VS2021MPEX0149Ra.pdf>. Zugegriffen: 26. Juni 2024
 40. Sim VM, Pattle RE (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *JAMA* 165(15):1908–1913. <https://doi.org/10.1001/jama.1957.02980330010003>
 41. Darley EF, Middleton JT, Garber MJ (1960) Phytotoxicity of Gas Mixtures, Plant Damage and Eye Irritation from Ozone-Hydrocarbon Reactions. *J Agric Food Chem* 8(6):483–485. <https://doi.org/10.1021/jf60112a017>
 42. AGS (2007) Begründung zu Acrylaldehyd in TRGS 900. Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-acrylaldehyd.pdf>. Zugegriffen: 26. Juni 2024
 43. Weber-Tschopp A et al (1977) Experimentelle Reizwirkungen von Akrolein auf den Menschen. *Int Arch Occup Environ Health* 40(2):117–130. <https://doi.org/10.1007/bf00575156>
 44. Dwivedi AM et al (2015) Acute effects of acrolein in human volunteers during controlled exposure. *Inhal Toxicol* 27(14):810–821. <https://doi.org/10.3109/08958378.2015.1115567>
 45. Claeson A-S, Lind N (2016) Human exposure to acrolein: Time-dependence and individual variation in eye irritation. *Environ Toxicol*

- Pharmacol 45:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.05.011>
46. Claeson A-S, Andersson L (2017) Symptoms from masked acrolein exposure suggest altered trigeminal reactivity in chemical intolerance. *Neurotoxicology* 60:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.007>
 47. Palmquist E, Claeson A-S (2022) Odor perception and symptoms during acrolein exposure in individuals with and without building-related symptoms. *Sci Rep* 12(1):8171. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12370-7>
 48. Steinhagen WH, Barrow CS (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 72(3):495–503. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(84\)90126-1](https://doi.org/10.1016/0041-008X(84)90126-1)
 49. Kane LE, Barrow CS, Alarie Y (1979) A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am Industrial Hygiene Association J* 40(3):207–229. <https://doi.org/10.1080/15298667991429516>
 50. Nielsen GD, Bakbo JC, Holst E (1984) Sensory irritation and pulmonary irritation by airborne allyl acetate, allyl alcohol, and allyl ether compared to acrolein. *Acta Pharmacol Toxicol* 54(4):292–298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1984.tb01933.x>
 51. Bergers WWA et al (1996) Breathing Patterns of Awake Rats Exposed to Acrolein and Perfluorobutylene Determined with an Integrated System of Nose-Only Exposure and Online Analyzed Multiple Monitoring of Breathing. *Inhal Toxicol* 8(1):81–93. <https://doi.org/10.3109/08958379609005428>
 52. Cassee FR et al (1996) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. *Arch Toxicol* 70(6):329–337. <https://doi.org/10.1007/s002040050282>
 53. Babiuk C, Steinhagen WH, Barrow CS (1985) Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicology Appl Pharmacol* 79(1):143–149. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(85\)90376-x](https://doi.org/10.1016/0041-008X(85)90376-x)
 54. Kane LE, Alarie Y (1977) Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. *Am Industrial Hygiene Association J* 38(10):509–522. <https://doi.org/10.1080/0002889778507665>
 55. Buckley LA et al (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 74(3):417–429. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(84\)90295-3](https://doi.org/10.1016/0041-008X(84)90295-3)
 56. Roemer E, Anton HJ, Kindt R (1993) Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolein. *J Appl Toxicol* 13(2):103–107. <https://doi.org/10.1002/jat.2550130206>
 57. 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(2):208–218. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0024>
 58. Cassee F et al (1998) Toxicological Evaluation and Risk Assessment of Chemical Mixtures. *Crit Rev Toxicol* 28:73–101. <https://doi.org/10.1080/10408449891344164>
 59. Feron VJ et al (1978) Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology* 9(1–2):47–57. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(78\)90030-6](https://doi.org/10.1016/0300-483X(78)90030-6)
 60. OEHHA (2014) 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. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crrr/appendixd1final.pdf>. Zugegriffen: 12. Sept. 2024
 61. U.S. EPA (2003) IRIS Substance file—Acrolein CASRN 107-02-8. Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency. https://iris.epa.gov/static/pdfs/0277_summary.pdf. Zugegriffen: 12. Sept. 2024
 62. Dorman DC et al (2008) Respiratory tract responses in male rats following subchronic acrolein inhalation. *Inhal Toxicol* 20(3):205–216. <https://doi.org/10.1080/08958370701864511>
 63. Johanson G et al (2020) Analysis of Acrolein Exposure Induced Pulmonary Response in Seven Inbred Mouse Strains and Human Primary Bronchial Epithelial Cells Cultured at Air-Liquid Interface. *Biomed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2020/3259723>
 64. Health Canada (2021) Residential indoor air quality guideline: acrolein. Minister of Health, Ottawa, Canada: p. 74. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/programs/residential-indoor-air-quality-guidelines-acrolein/acrolein-en.pdf>. Zugegriffen: 12. Sept. 2024
 65. Paiano V et al (2020) Quantitative Liquid Chromatography–Nanoelectrospray Ionization–High-Resolution Tandem Mass Spectrometry Analysis of Acrolein-DNA Adducts and Etheno-DNA Adducts in Oral Cells from Cigarette Smokers and Nonsmokers. *Chem Res Toxicol* 33(8):2197–2207. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00223>
 66. Cheng G et al (2022) Increased acrolein–DNA adducts in buccal brushings of e-cigarette users. *Carcinogenesis* 43(5):437–444. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgac026>
 67. Zhang S et al (2007) Detection and quantitation of acrolein-derived 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts in human lung by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* 20(4):565–571. <https://doi.org/10.1021/bx700023z>
 68. Kutzman R (1981) A subchronic inhalation study of Fischer 344 rats exposed to 0, 0.4, 1.4 or 4.0 ppm acrolein. BNL 30222, Brookhaven National Laboratory for the National Toxicology Program, Upton, NY, 11973. *Health Can*. <https://doi.org/10.2172/794317>
 69. Peterson LA et al (2022) Acrolein Increases the Pulmonary Tumorigenic Activity of the Tobacco-Specific Nitrosamine 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). *Chem Res Toxicol* 35(10):1831–1839. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00135>
 70. Yuan J-M et al (2012) Urinary levels of volatile organic carcinogen and toxicant biomarkers in relation to lung cancer development in smokers. *Carcinogenesis* 33(4):804–809. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs026>
 71. Yuan J-M et al (2014) Urinary metabolites of a polycyclic aromatic hydrocarbon and volatile organic compounds in relation to lung cancer development in lifelong never smokers in the Shanghai Cohort Study. *Carcinogenesis* 35(2):339–345. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt352>
 72. Tsou H-H et al (2019) Acrolein Is Involved in the Synergistic Potential of Cigarette Smoking- and Betel Quid Chewing-Related Human Oral Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 28(5):954–962. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1033>
 73. Hong J-H et al (2020) Acrolein contributes to urothelial carcinomas in patients with chronic kidney disease. *Urol Oncol Seminars Orig Investig* 38(5):465–475. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.02.017>
 74. Huang C-Y et al (2020) Effect of carcinogenic acrolein on patients with urothelial carcinoma and chronic kidney disease (Moderated Poster 82). *J Urol* 203(Supplement 4):e1245–e1245. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000974.01>
 75. Ott MG, Teta MJ, Greenberg HL (1989) Assessment of exposure to chemicals in a complex work environment. *Am J Ind Med* 16(6):617–630. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700160602>
 76. Matsumoto M et al (2021) Carcinogenicity and chronic toxicity of acrolein in rats and mice by two-year inhalation study. *Regul Toxicol Pharmacol* 121:104863. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104863>
 77. Feron VJ, Kruysse A (1977) Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *J Toxicol Environ Health* 3(3):379–394. <https://doi.org/10.1080/15287397709529571>
 78. Parent RA, Caravello HE, Hoberman AM (1992) Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fundam Appl Toxicol Off J Soc Toxicol* 19(2):228–237. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(92\)90156-c](https://doi.org/10.1016/0272-0590(92)90156-c)
 79. Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Odor Measurement Review*, Japanese Ministry of the Environment: p. 118–127. https://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf. Zugegriffen: 12. Sept. 2024
 80. ECHA C&L Inventory (2023) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification—Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). European Chemicals Agency (ECHA). <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Zugegriffen: 27. Jan. 2025
 81. Europäische Kommission, 2017, Richtlinie (EU) 2017/164 der Kommission vom 31. Januar 2017 zur Festlegung einer vierten Liste von Arbeitsplatz-Richtgrenzwerten in Durchführung der Richtlinie 98/24/EG des Rates und zur Änderung der Richtlinien 91/322/EWG, 2000/39/EG und 2009/161/EU der Kommission. *Amtsblatt der Europäischen Union*, L 27/115: p. 6.
 82. SCOEL (2007) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Acrolein. *SCOEL/SUM/119*. European Commission: p. 1–22. https://echa.europa.eu/documents/10162/35144386/030_acrylaldehyde_oel_en.pdf/4466e2e5-dc04-ee52-5e8b-a4222527c706?i=1691407220956
 83. Mangelsdorf I et al (2021) Risk assessment for irritating chemicals—Derivation of extrapolation factors. *Int J Hyg Environ Health* 232:113668. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113668>

Anhang

| Tab. 3 Derivation of indoor air guide values: key data | | | |
|---|------------------------------------|-------------------|--|
| Parameter | Value/descriptor | Dimension | Comments |
| Substance | Acrolein (acrylaldehyde, propenal) | – | – |
| General Information | | | |
| CLP INDEX No | 605-008-00-3 | – | – |
| EC No | 203-453-4 | – | – |
| CAS No | 107-02-8 | – | – |
| CLP CMR Classification | – | – | – |
| Indoor Air Guide value status | Final | – | – |
| Guide value II (RW II–Health hazard value) | 12 | µg/m ³ | – |
| Guide value I (RW I–Precautionary value) | 6.0 | µg/m ³ | – |
| Conversion factor: 1 ml/m ³ (ppm) = | 2.33 | mg/m ³ | – |
| Year | 2024 | – | – |
| Database | | | |
| Key study/Author(s) (Year) | Dwivedi et al. (2015) | – | – |
| Species | Human | – | – |
| Route/type of study | Inhalation | – | – |
| Study length | Short term | – | – |
| Inhalation exposure duration | 2 h | – | – |
| Critical endpoint | Sensory irritation | – | – |
| POD | NOAEC/LOAEC | – | – |
| POD Value | 0.12/0.23 | mg/m ³ | – |
| Assessment factors | | | |
| Dose-response assessment factor | n. a. | – | – |
| Adjusted exposure duration factor (time scaling) | n. a. | – | Effect does not depend on the duration of exposure |
| Adjusted study length factor | n. a. | – | – |
| Route-to-route extrapolation factor | n. a. | – | – |
| Adjusted absorption factor (inhalation/oral) | n. a. | – | – |
| Interspecies factor | n. a. | – | – |
| Intraspecies factor | 20 | – | General population, kinetic and dynamic |
| Sensitive population factor | – | – | – |
| Other adjustment factors | – | – | – |
| Quality of whole database | – | – | – |
| Result | | | |
| Total assessment factor (TAF) | 20 | – | – |
| POD/TAF | 0.0115 | mg/m ³ | Rounded guide value II: 0.012 mg/m ³ |
| POD/TAF | 0.006 | mg/m ³ | Guide value I: 0.006 mg/m ³ |

n. a. not applied