

Ausgabe: Januar 2006**zuletzt geändert und ergänzt: März 2007**

Stand: April 2006

Acrylaldehyd (Acrolein, 2-Propenal)**(CAS-Nummer 107-02-8)**

AGW

0,2 mg/m³

0,09 ppm

Kurzzeitwert: 0,4 mg/m³; 0,2 ppm**Stoffcharakterisierung**

Summenformel:	C ₃ H ₄ O
Strukturformel:	CH ₂ =CH-CHO
Molekulargewicht:	56,06 g/Mol
CAS-Nr.:	107-02-8
Schmelzpunkt:	-87 °C
Siedepunkt:	53 °C bei 1013 hPa
Dampfdruck:	293 hPa bei 20 °C
Wasserlöslichkeit:	206-270 g/l bei 20 °C
Verteilungskoeffizient (log P _{OW}):	-1,1 bis + 0.9 (gemessen)
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 2,33 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,43 ppm (bei 20 °C)

Beschreibungen der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich in EC/ECB (2001), MAK 1997 und BUA, 1994. Neuere Literaturrecherchen haben keine Daten ergeben, die für die Grenzwertableitung relevant wären. Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien: Akute Inhalationstoxizität, Inhalationstoxizität nach wiederholter Verabreichung, vorhandene Humandaten, sowie toxikokinetische Studien und Studien zu den CMR-Endpunkten.

Allgemeiner Wirkmechanismus

Als vinyloge Carbonylverbindung ist das Acroleinmolekül äußerst reaktiv. Es kann sowohl als aktiviertes Olefin als auch als Aldehyd bzw. mit beiden funktionellen Gruppen zu gleicher Zeit reagieren. In der Zelle sind insbesondere die Reaktionen mit Thiol- und Aminogruppen von Bedeutung. Die spontane Reaktion von Acrolein mit freien Thiolgruppen erfolgt rasch und irreversibel. Die Eigenschaft von Acrolein, nichtenzymatisch und enzymkatalysiert schnell an verschiedene Zellbestandteile zu binden, bewirkt die starke lokale Reiz-Ätzwirkung und die Zytotoxizität der Substanz. Da Acrolein sofort mit Zellbestandteilen reagiert bleibt seine Wirkung im wesentlichen auf den Applikationsort beschränkt. Durch Bindung an Nukleinsäuren können die

beobachteten Effekte bei *in vitro* Experimenten zur Gentoxizität erklärt werden (BUA, 1994).

Metabolismus und Toxikokinetik

Resorption und Verteilung

Nach inhalativer Exposition von Hunden mit 400 bis 600 mg/m³ (keine Angabe der Expositionsdauer) wurde eine Retention von 81 bis 84% im Atemtrakt gefunden, die unabhängig von der Expositionskonzentration war. Eine separate Messung im oberen und unteren Respirationstrakt (unterer Trakt über Trachealkanüle exponiert) ergab eine Retention von 74 bis 82% im oberen und 66 bis 70% im unteren Teil des Respirationstraktes (Egle, 1972). In einem Versuch mit dem isolierten oberen Respirationstrakt von F-344 Ratten wurde bei einer Flussrate von 200 ml/min und 40 Minuten Exposition mit 0,86; 4,3 oder 8,6 ppm Acrolein in den letzten 20 Minuten 62, 38 und 28% der verabreichten Menge Acrolein nicht im Präparat gebunden. Unabhängig von der Flussrate und Konzentration erreichte die Aufnahme kein Gleichgewicht, sondern nahm mit der Zeit langsam ab (Morris, 1990).

Die Verteilung von 2,3 - ¹⁴C-markiertem Acrolein wurde in männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach einmaliger i.v. Applikation von 2 mg/kg KG, mehrfacher oraler Applikation (Schlundsonde) von 2 mg/kg KG (14 Dosen davon die letzte mit radioaktiv markierter Substanz) und einmaliger oraler Gabe (Schlundsonde) von 15 mg/kg untersucht. In allen Gruppen wurde der Hauptteil der Radioaktivität (nicht näher quantifiziert) innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden (keine weitere Angabe). Bei einmaliger und mehrfacher oraler Applikation wurden keine Unterschiede in der Verteilung gefunden und die höchsten ¹⁴C-Konzentrationen wurden in der Leber nachgewiesen. Bei Gabe der hohen oralen Dosis wurde im Vergleich zur niedrigeren Dosierung ein anderes Exkretionsverhalten gefunden (keine weiteren Angaben). Nach i.v. Gabe wurde eine Bindung an Blutbestandteile beschrieben (keine weiteren Angaben) (Parent *et al.*, 1991a, Parent *et al.*, 1996).

Metabolismus

Abbildung 1 zeigt die möglichen Metabolisierungswege von Acrolein. Der *in vivo* Metabolismus wurde an Ratten nach s.c. und i.p. Applikation (Alcaron, 1976, Kaye, 1973, Linhart *et al.*, 1996), oraler Gabe (Sanduja *et al.*, 1989, Draminski *et al.*, 1983, Parent *et al.*, 1993, 1996, 1998) i.v. Injektion (Parent *et al.*, 1998) oder inhalativer Exposition (Linhart *et al.*, 1996) untersucht. Die Hauptmetaboliten, die im Urin ausgeschieden wurden waren dabei N-Acetyl-3-hydroxypropyl-cystein und N-Acetyl-2-carboxyethyl-cystein. Ein Teil der ¹⁴C-markierten Substanz (26-31%) wurde als ¹⁴CO₂ in der Ausatemluft nachgewiesen (Parent *et al.*, 1993, 1996). Parent *et al.*, 1998 wiesen auch geringe Mengen 3-hydroxypropionsäure und N-Acetyl-2-carboxy-2-hydroxyethyl-cystein im Urin nach. Nach oraler Applikation, aber nicht nach i.v. Gabe wurden in derselben Arbeit hydrolytisch entstandene Metabolite Oxalsäure und Malonsäure nachgewiesen. In den Faeces wurden Acroleinpolymere, die als Metabonate chemisch entstanden sein dürften gefunden (Parent *et al.*, 1998).

Oxidativ entstandene Metaboliten wurden nur in *in vitro* Experimenten nachgewiesen. Dabei handelte es sich um Acrylsäure, die von Leberpräparationen (S-9 mix, Mikrosomen, Mitochondrien, Zytosol) Phenobarbital induzierter Ratten, aber nicht in entsprechenden Lungenpräparationen unter Zusatz von NAD⁺ oder NADP⁺ gefunden

wurde (Patel *et al.*, 1980, Ohno *et al.*, 1985, Rikans, 1987, Mitchell and Petersen, 1988) und Glycidaldehyd bzw. Glyceraldehyd in Mikrosomenfraktionen von Rattenleber und -Lunge unter Zusatz von NADPH (Patel, 1980). Acrolein inhibierte mitochondriale und zytosolische Aldehyddehydrogenasen von Leberpräparationen nicht induzierter Sprague-Dawley-Ratten (gemischt irreversible und nicht-kompetitive Hemmung) (Mitchell und Petersen, 1988). Das Acrolein-Glutathion-Konjugat war dagegen ein gutes Substrat der mitochondrialen und zytosolischen Aldehyddehydrogenasen und wurde in untergeordnetem Ausmaß auch durch die Alkoholdehydrogenase reduziert (Mitchell u. Petersen, 1989). In *in vitro* Studien mit Acrolein und dem Glutathion-Acrolein-Addukt in Gegenwart von Xanthinoxidase oder Aldehyddehydrogenase wurde eine Oxidation unter Bildung von Acroleinradikalen und Peroxidradikalen bzw. OH-Radikalen beobachtet, wobei das Ausmaß der Radikalbildung für das Konjugat größer war als für die Ausgangssubstanz (geringerer K_m - und höherer V_{max} -Wert) (Adams und Klaidman, 1993).

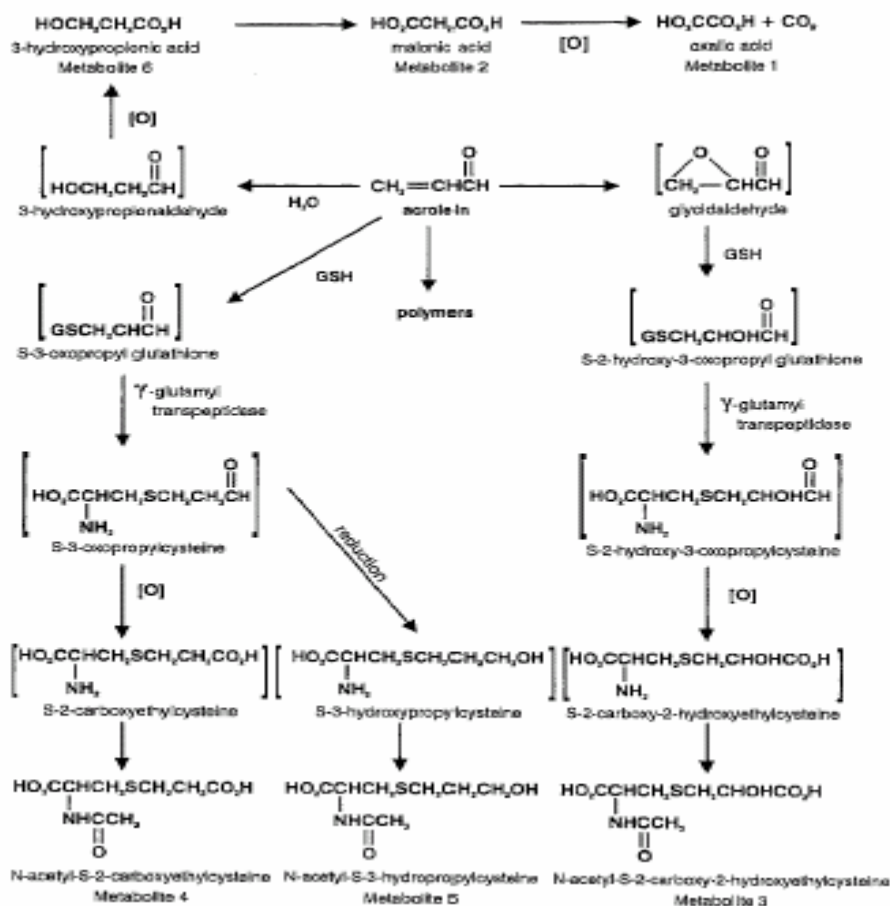


Abb. 1 (Parent *et al.*, 1998): Mögliche Metabolisierungswege von Acrolein, von Parent *et al.*, 1998 nach oraler Gabe an der Ratte.

eckige Klammern: postulierte intermediäre oder nur *in vitro* gefundene Metabolite, die bisher *in vivo* nicht nachgewiesen wurden.

Ausscheidung:

Nach oraler Applikation (Schlundsonde) von ^{14}C -markiertem Acrolein an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley Ratten wurde 41 (Parent *et al.*, 1993a, nach

einmaliger Gabe von 2 bzw. 15 mg/kg oder 2 mg unmarkiertem Acrolein/kg KG pro Tag, für 14 Tage gefolgt von einer Dosis ^{14}C -Acrolein) bis 78% (Sanduja *et al.*, 1989 nach einmaliger Gabe von 13 mg/kg KG) der Dosis innerhalb von 24 Stunden im Urin als Mercaptursäurekonjugate ausgeschieden. Sieben Tage nach einmaliger oder wiederholter (14 Tage, täglich) oraler Gabe (Schlundsonde) von 2,5 mg/kg KG ^{14}C -markierten Acroleins an nüchterne Sprague Dawley Ratten waren 52-53% der Radioaktivität im Urin, 12-15% mit den Faeces und ca. 30% als $^{14}\text{CO}_2$ ausgeschieden. Ca. 90% der Dosis waren bereits nach 24 Stunden eliminiert. Bei Gabe von 15 mg/kg KG wurden 37 bis 41% der Radioaktivität im Urin, 28-31% in den Faeces und ca. 27% als CO_2 ausgeschieden, ca. 90% der Dosis waren nach 48 Stunden ausgeschieden (Parent *et al.*, 1996). Ratten schieden innerhalb von 24 Stunden nach einstündiger Inhalation von 23 bis 126 mg/m³ Acrolein zwischen 11 und 22% der geschätzten absorbierten Dosis als Mercaptursäurederivate (N-Acetyl-3-hydroxypropyl-cystein, N-Acetyl-2-carboxyethyl-cystein) im Urin aus. Dabei wurde von einer Retention von 83% der externen Dosis im Respirationstrakt (27% Absorption) ausgegangen (Linhart *et al.*, 1996).

Eine Reaktion mit nicht proteingebundenen SH-Gruppen (NPSH) im respiratorischen Epithel der Nasenschleimhaut von Ratten wurde indirekt über eine konzentrationsabhängige Depletion von NPSH in der respiratorischen Mukosa nach dreistündiger Exposition mit 0,1 bis 2,5 ppm Acrolein nachgewiesen (Lam *et al.*, 1985, McNulty *et al.*, 1984). Allerdings wurde von Cassee *et al.*, 1996 nach einer 3 tägigen Exposition von Ratten mit 0,67 oder 1,4 ppm Acrolein 6 Stunden pro Tag ein dosisabhängiger Anstieg der NPSH Gehalte in der Nasenschleimhaut von Ratten gefunden, der auf einen adaptiven Prozess schließen lässt.

Erfahrungen am Menschen nach inhalativer Exposition

Verschiedene Studien mit Probanden wurden durchgeführt, um Schwellenwerte der lokalen Reizwirkung auf die Augen und den Atemtrakt bei Exposition mit Acroleindämpfen festzustellen. Einige dieser Studien sind älteren Datums und die analytischen Methoden oft nicht ausführlich beschrieben, so dass die Aussagekraft beschränkt ist (BUA, 1994). Eine ausführlichere Darstellung aller Studien findet sich in BUA, 1994.

Weber-Tschopp *et al.*, 1977 untersuchten die Reizwirkung von Acroleindämpfen auf Augen und Atemwege bei freiwilligen Probanden (Studenten), einerseits mit Fragebögen zur subjektiven Empfindung, andererseits mit Messungen zur Lidschlussrate und Atemfrequenz. Dabei wurden drei verschiedene Expositionsverläufe verwendet:

1. Eine 35-minütige Exposition mit graduell ansteigender Konzentration von 0 bis 0,6 ppm und anschließender konstanter Exposition mit 0,6 ppm für weitere 5 Minuten (54 Probanden)
2. Eine einstündige Exposition mit 0,3 ppm Acrolein (46 Probanden)
3. Vier Expositionen von 1,5 Minuten mit einer von 0,15 auf 0,6 ppm ansteigenden Konzentration und einer Pause von 8 Minuten zwischen den Expositionen (42 Probanden).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie von Weber-Tschopp *et al.*, 1977:

Expositionsregime	Belästigungs-Empfinden	Subjektive Augen-reizung ¹	Subjektive Nasen-reizung ¹	Subjektive Halsreizung	Lidschlussrate	Atemfrequenz
1	Ab 0,09 ppm	Ab 0,09 ppm	Ab 0,15 ppm	Keine	Signifikant erhöht ab 0,26 ppm	Reduziert bei 0,6 ppm
2	Ansteigend in den ersten 20-30 min, dann konstant	Maximaler Effekt: "mittel", nach 10 bis 20 min. Konstant nach 40 min.	Maximaler Effekt: "ein wenig" nach 10 bis 20 min. Konstant nach 40 min.	Maximaler Effekt: keiner bis "ein wenig". Konstant nach 40 min.	Erhöhung (Verdopplung) in den ersten 10 min, danach konstant	Langsamer Abfall, nach 40 min signifikant, danach keine wesentliche Veränderung
3	Ab 0,15 ppm	Ab 0,3 ppm	Ab 0,45 ppm	Ab 0,45 ppm	-	-

¹Nach 35 Minuten wurde auch in den Kontrollen ein signifikanter Anstieg berichtet.

Die Relevanz der subjektiven Parameter in dieser Studie ist nur schwer zu beurteilen. Da die Augenreizung einer der empfindlichsten Parameter ist, kann die signifikante Erhöhung der Lidschlussfrequenz zur Beurteilung der Reizschwelle herangezogen und als LOAEL definiert werden. Dieser betrug 0,26 ppm oder 0,61 mg/m³. Der NOEL lag bei 0,17 ppm oder 0,4 mg/m³.

Die subjektive Augenreizwirkung wurde in einer Studie von Darley *et al.*, 1960 an Freiwilligen untersucht, die für 5 Minuten berechneten Acroleinkonzentrationen von 0,06 bis 2,13 ppm ausgesetzt waren (nur die Augen wurden exponiert). Bei 0,06 ppm wurden keine bis mittlere Augenreizempfindungen, bei 1,3 bis 1,6 ppm mittlere Augenreizempfindung und bei 2 bis 2,3 ppm mittlere bis schwere Augenreizempfindung berichtet. Da die Angaben zur Testsubstanz, zur Ermittlung der Konzentration und zu den Beurteilungskriterien in dieser Publikation unzureichend sind, ist diese Studie zur Ableitung eines Grenzwertes ungeeignet.

An 9 bis 14 Probanden wurde die Reizwirkung auf die Augen bei einer 30 minütigen Exposition über eine Maske gegenüber 0,15; 0,27 oder 0,54 ppm Acrolein über die Erhöhung der Lidschlussfrequenz bestimmt. Aus der Konzentrations-Wirkungskurve schlossen die Autoren, dass bei einer Konzentration von 0,15 ppm eine Reizwirkung zu beobachten ist. Im Verlauf der 30 minütigen Exposition nahm die Lidschlussfrequenz mit der Zeit bis auf maximal das 4-fache der Kontrollfrequenz bei Exposition mit 0,54 ppm zu (van Eick *et al.*, 1977). Da zu dieser Studie keine Einzelheiten vorliegen, ist sie zur Ableitung eines Grenzwertes ungeeignet.

Hautreizung beim Menschen

In einer Untersuchung, die sich mit der dermalen Reizwirkung von monomerem Diallylglykolcarbonat und darin enthaltenen Verunreinigungen beschäftigte, wurden Probandengruppen Konzentrationen von 0,01 bis 10 % Acrolein in Ethanol auf die Haut (Patch-Test) aufgetragen.

Es zeigten sich bei 1 %iger Konzentration nach 48 Stunden bei 6 von 48 Probanden positive Reaktionen in Form schwerer Ödeme mit Blasen (4 Personen) oder Erythembildung (2 Personen). Bei 10 %iger Konzentration zeigten dann alle Probanden positive Reaktionen mit Blasen, Nekrose, Leukozyteninfiltration und papillärem Ödem (Lacroix et al., 1976). Aufgrund dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass Acrolein ätzend auf die Haut wirkt.

Tierexperimentelle Befunde nach akuter inhalativer Exposition

Die Ergebnisse akuter Inhalationsstudien an verschiedenen Spezies sind in Tabelle 2 dargestellt.

Bei inhalativer Exposition wurden bei geringer Acroleinkonzentration fast ausschließlich lokale Effekte in den Augen und im Respirationstrakt beobachtet, die sich in Nasenreizung und Atemnot äußerten (Skog, 1950; Potts et al., 1978; Crane et al., 1986; Kruyssen, 1971). Exposition von Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen mit Acroleindämpfen (Konzentration 5 225 mg/m³) oder Aerosolen (Konzentration 4 624 mg/m³) führte zum Tod der Tiere nach 13, 24 oder 27 Minuten (Salem u. Cullumbine, 1960). Ratten, die Konzentrationen zwischen 750 und 1 000 mg/m³ ausgesetzt waren, starben an Erstickung (Catilina et al., 1966).

Histologische Untersuchungen zeigten verschiedene Stadien der Schädigung des Epithels des Respirationstrakts wie Ablösung der Cilien, Abschilferung, Nekrosen, Schleimabsonderung und Bildung von Vakuolen. Es ergaben sich proliferative Veränderungen wie Schichtung und Hyperplasie. Außerdem wurden akute Entzündungsprozesse wie Einwanderung von Leukozyten in die Mukosa, Hyperämie, Hämorrhagie und Ödembildung beobachtet (Skog, 1950; Catilina et al., 1966; Potts et al., 1978; Ballantyne et al., 1989; Dahlgren et al., 1972; Jousserandot et al., 1981; Beeley et al., 1986; Critchley et al., 1990; Kilburn u. McKenzie, 1978).

Die Lungenfunktionen ändern sich bei Meerschweinchen schon bei geringer Acroleinkonzentration dahingehend, dass der Strömungswiderstand erhöht wird und die Atmung tiefer und langsamer wird, d. h. das Atemvolumen steigt, die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen sinken. Die Compliance bleibt unverändert (Davis et al., 1967; Murphy et al., 1963). Da bei Luftröhrenschnitt bei Inhalation von 38,9 mg/m³ die beobachteten Effekte nicht auftraten (Davis et al., 1967), wurde gefolgert, dass die Effekte durch Reflexstimulation von Rezeptoren in den oberen Atemwegen hervorgerufen werden. In der Tat konnte bei Ratten während Acroleininhalation eine erhöhte Aktivität des Trigemini-Nerven festgestellt werden (Tsubone u. Kawata, 1991).

Wenn Ratten sehr hohen Acroleinkonzentrationen zwischen 1 214 und 95 150 mg/m³ in der Umgebungsluft ausgesetzt waren, ergaben sich zeit- und dosisabhängig starke Koordinations- und Bewegungsstörungen gefolgt von Krämpfen. Bei Konzentrationen von 22 900 mg/m³ und darüber erfolgte heftige Unruhe der Tiere und Zyanose der Extremitäten. Der Tod trat bei allen Konzentrationen dosisabhängig nach wenigen Minuten ein (Crane et al., 1986).

Tabelle 2: Akute Inhalationsstudien mit Acrolein

Spezies/Stamm	Parameter	Konzentration [mg/m ³]	Referenz
Ratte/Wistar	LC ₅₀ , 10 min	750	Catilina <i>et al.</i> , 1966
Ratte/keine Angabe	LC ₅₀ , 30 min	300	Skog, 1950
Ratte, Sprague-Dawley	LC ₅₀ , 1 h	65	Ballantyne <i>et al.</i> , 1989
Ratte/Sherman	LC ₅₀ , 4 h	18	Carpenter <i>et al.</i> , 1949
Ratte/Sprague-Dawley	LC ₅₀ , 4 h	21	Ballantyne <i>et al.</i> , 1989
Maus/keine Angabe	LC ₅₀ , 1 min	2004	Shell, 1958
Maus/keine Angabe	LC ₅₀ , 10 min	401	Shell, 1958
Maus/Veterinärklinik Zürich	LC ₅₀ , 6 h	151	Phillippin <i>et al.</i> , 1970
Maus/keine Angabe	LC ₅₀ , 13 min	5225	Salem <i>et al.</i> , 1960
Maus/ keine Angabe	LC ₅₀ , 13 min	4624 (aerosol)	Salem <i>et al.</i> , 1960
Kaninchen/ keine Angabe	LC ₅₀ , 27 min	5225 (aerosol)	Salem <i>et al.</i> , 1960
Hamster/Syrischer Goldhamster	LC ₅₀ , 4 h	58	Kruysse, 1971
Hund/keine Angabe	LC ₅₀ , 30 min	344	Albin, 1975
Meerschweinchen/ keine Angabe	LC ₅₀ , 25 min	5225 (aerosol)	Salem <i>et al.</i> , 1960

Die sensorische Reizwirkung wurde in einer Reihe von Studien untersucht. Der RD₅₀-Wert, der eine 50%ige Abnahme der Atemfrequenz anzeigt, wurde als empfindlichster Parameter bei der Ableitung von Grenzkonzentrationen bei gasförmigen Reizstoffen vorgeschlagen (Alarie, 1973). Dieser Wert wurde für Ratten mit 13,7 mg/m³ angegeben (Babiuk *et al.*, 1985). Bei Mäusen lag der Wert zwischen 2,4 und 6,6 mg/m³ (Kane u. Alarie, 1977; Nielsen *et al.*, 1984; Steinhagen u. Barrow, 1984).

Tierexperimentelle Befunde nach wiederholter inhalativer Exposition

In einer subakuten Studie wurden männliche Ratten 3 Wochen lang 5 Tage pro Woche 6 Stunden pro Tag Acroleinkonzentrationen von 0,23, 2,3 und 7,0 mg/m³ ausgesetzt. Die histologische Untersuchung ergab an der Lunge keinen Befund, jedoch in der Nasenhöhle. Dort zeigten sich metaplastische, hyperplastische und dysplastische Veränderungen an respiratorischem Epithel und Riechepithel, hauptsächlich am Septum und im vorderen und ventralen Bereich. Im dorsalen Bereich zeigten sich degenerative und atrophische Veränderungen an respiratorischem Epithel und Riechepithel bis hin zur völligen Auflösung des Epithels.

Es zeigten sich Entzündungserscheinungen mit Leukozyteneinwanderung. Die Körpergewichtszunahme war bei dieser Acroleinkonzentration verringert, nicht jedoch bei niedrigeren getesteten Konzentrationen. Der NOAEL war 2,3 mg/m³ (Leach et al., 1987).

Es wurden zahlreiche subchronische Inhalationsstudien an verschiedenen Spezies mit kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Exposition durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabellen 3 (kontinuierliche Exposition) und 4 (diskontinuierliche Exposition) zusammengefasst. Unterschiede in den beobachteten NOAEL und LOAEL Werten können zum Teil auf Unterschiede in der histopathologischen Untersuchung zurückgeführt werden.

Tabelle 3: Ergebnisse subchronischer Studien mit kontinuierlicher Exposition

Spezies	Expositi- ons- dauer	Konzentration [mg/m ³]	Zahl der Tiere	Beobachtungen	Referenz
Ratte	bis zu 77 d	1,3	173 ^{a)}	keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt, 7. - 21. Tag Niesreiz, rel. Lungengewicht 77. Tag erhöht, jedoch nicht früher rel. Lebergewicht 15. Tag erniedrigt, jedoch nicht später saure Phosphatase 15. Tag erniedrigt, jedoch nicht später Lungenmakrophagen 10. u. 26. Tag erniedrigt, jedoch nicht später 18. Tag Empfindlichkeit gegen Infektion erhöht, jedoch nicht später	Bouley et al., 1975
Ratte ^{b)}	90 d	0,5 2,3 4,1	30 15 15	keine Mortalität, ohne Befund keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt, Lebernekrosen, Blutungen i. d. Lunge keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt, unspez. Entzündung in Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Niere	Lyon et al., 1970
Meerschweinchen ^{b)}	90 d	0,5 2,3 4,1	30 15 15	keine Mortalität, unspez. Entzündung in Leber, Lunge, Niere, Herz keine Mortalität, Lebernekrosen, pulmonäre Entzündungen keine Mortalität, unspez. Entzündung in Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Niere	Lyon et al., 1970
Affe	90 d	0,5 2,3 4,1	17 ^{a)} 8 ^{a)} 9 ^{a)}	Tod eines Affen, unspez. Entzündung in Leber, Lunge, Niere, Herz nicht behandlungsbedingter Tod eines Affens, Endoparasiten in Lunge, Leber, Herz, Gehirn keine Mortalität, Tränenfluss, Speichelfluss, Metaplasie und Basalzellhyperplasie der Trachea, unspez. Entzündung in Gehirn, Herz, Leber, Lunge, Niere	Lyon et al., 1970
Hund	90 d	0,5 2,3 4,1	4 ^{a)} 2 ^{a)} 2 ^{a)}	keine Mortalität, Lungenveränderung: Emphysem, Kongestion, Bronchokonstriktion, erhöhte Sekretion vakuolisierter Epithelzellen, unspez. Entzündung in Leber, Lunge, Niere, Herz keine Mortalität, Tränenfluss, Rhinitis, Entzündungen in Lunge, Niere, Leber, Bronchiolitis, Bronchopneumonie keine Mortalität, Tränenfluss, Speichelfluss, Bronchopneumonie, unspez. Entzündung in Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Niere	Lyon et al., 1970

Ratte	61 d	0,15 0,51	10 ^{a)} 10 ^{a)}	keine Mortalität, ohne Befund keine Mortalität, Gewichtsverlust, veränderte Reflexe, Koproporphyrin im Urin erniedrigt, Cholinesteraseaktivität im Blut erniedrigt, Acridinorange-Fluoreszenz der Leukozyten erhöht, Epithelproliferation in Bronchien, Eosinophileinwanderung in die Bronchien	Gusev et al., 1966
		1,52	10 ^{a)}	Tod von 7 Ratten, Gewichtsverlust, veränderte Reflexe, Koproporphyrin im Urin erniedrigt, Cholinesteraseaktivität im Blut erniedrigt, Acridinorange-Fluoreszenz der Leukozyten erhöht, Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie, Myokard- und Leberdystrophie	
Ratte	61 d	0,03 0,14 0,74	10 ^{a)} 10 ^{a)} 10 ^{a)}	keine Mortalität angegeben, ohne Befund keine Mortalität angegeben, ohne Befund keine Mortalität angegeben, Gewichtszunahme erniedrigt, Muskelchronaxie verändert, Cholinesteraseaktivität im Blut erniedrigt, 17-Ketosteroide im Urin erhöht, Vitamin C in Nebennieren erniedrigt	Sinkuvene, 1970

a) nur männliche Tiere

b) nur 50 % der Tiere histologisch untersucht

Tabelle 4: Ergebnisse subchronischer Studien mit diskontinuierlicher Exposition

Spezies	Expositions- dauer/Frequenz	Konzentration [mg/m ³]	Zahl der Tiere	Beobachtungen	Referenz
Ratte ^{a)}	8 h/d 5 d/w 6 w	1,6 8,5	15 15	keine Mortalität, Lungenemphyseme, chronische pulmonäre Entzündungen keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt, unspez. Entzündungen in Lunge, Leber, Niere, Kalkablagerung in Nierentubuli	Lyon et al., 1970
Meerschweinchen ^{a)}	8 h/d 5 d/w 6 w	1,6 8,5	15 15	keine Mortalität, Lungenemphyseme, chronische pulmonäre Entzündungen keine Mortalität, unspez. Entzündungen in Lunge, Leber, Niere	Lyon et al., 1970
Affe	8 h/d 5 d/w 6 w	1,6 8,5	9 ^{b)} 7 ^{b)}	keine Mortalität, Lungenemphyseme, chronische pulmonäre Entzündungen Tod von 2 Affen, Speichelfluss, Augenreizung, unspez. Entzündungen in Lunge, Leber, Niere, Kalkablagerung in Nierentubuli, Metaplasien und Basalzellhyperplasien in der Trachea, Entzündungen der Bronchiolen und Bronchien (Bronchitis)	Lyon et al., 1970
Hund	8 h/d 5 d/w 6 w	1,6 8,5	2 ^{b)} 2 ^{b)}	keine Mortalität, Lungenemphyseme, chronische pulmonäre Entzündungen keine Mortalität, Tränenfluss, Speichelfluss, Augenreizung, Atemnot, unspez. Entzündungen in Lunge, Leber, Niere, Metaplasien und Basalzellhyperplasien in der Trachea, Bronchopneumonie	Lyon et al., 1970

Ratte	6 h/d 5 d/w 13 w	0,9 3,2 11,2	12 12 12	keine Mortalität, Nase: Metaplasie (1 Tier), Leukozyteninfiltration keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt Nase: Metaplasie, Leukozyteninfiltration Tod von 6 Ratten, Gewichtszunahme erniedrigt, Harnsediment erhöht, Harnkristalle erniedrigt, Gewicht von Lunge, Herz, Niere, Nebenniere erhöht, Nase: Metaplasie, Leukozyteninfiltration, Larynx: Metaplasie, Trachea: Metaplasie, Hy- perplasie, Entzündungen in Bronchien, Bronchiolen, Alveolen	Feron et al., 1978
Hamster	6 h/d 5 d/w 13 w	0,9 3,2 11,2	20 20 20	keine Mortalität, ohne Befund keine Mortalität, Nase: Metaplasie, Leukozyteninfiltration keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt, Erythrozyten erhöht c), Hämatokrit erhöht c), Hämoglobin erhöht c), Granulo- zyten erniedrigt c), Harnsediment erhöht, Harnkristalle erniedrigt, Gewicht von Lunge, Herz, Niere erhöht, Nase: Metaplasie, Leu- kozyteninfiltration, Larynx: Metaplasie, Trachea: Metaplasie, Hyperplasie	Feron et al., 1978
Kaninchen	6 h/d 5 d/w 13 w	0,9 3,2 11,2	4 4 4	Tod eines Kaninchens, ohne Befund keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt keine Mortalität, Gewichtszunahme erniedrigt, Harnsediment erhöht, Gewicht Lunge erhöht, Nase: Metaplasie, Leukozy- teninfiltration, Trachea: Metaplasie, Hyperplasie, Entzündungen in Bronchien, Bronchiolen, Alveolen	Feron et al., 1978
Ratte	6 h/d 5 d/w 62 d	0,9 3,2 9,2	n. a. 31 65	keine Mortalität, ohne Befund keine Mortalität, Lunge: Hydroxyprolin erhöht, Nekrosen im Bronchiolenepithel, Pfropfen von Schleim/Eiter in Bronchiolen, Makrophagen in Bronchiolen und Alveolen erhöht, örtliche Pneumonitis, Hyperplasie Tod von 56 % der männl. Tiere, Gewichtszunahme erniedrigt, rel. Organgewichte erhöht, Ödeme von Trachea bis Alveolen, Lunge: H ₂ O erhöht, Elastin erhöht, Hydroxyprolin erhöht, Nekrosen im Bronchiolenepithel, Pfropfen von Schleim/Eiter in Bronchiolen, Makrophagen in Bronchiolen und Alveolen erhöht, örtliche Pneumonitis	Kutzman et al., 1985

Dahl - Ratte (DR - Ratte, blut- druckresi- stent)	6 h/d 5 d/w 62 d	0,9	10 ^{c)}	keine Mortalität, Lymphozyten in Lungenparenchym erhöht, Makrophagen in Alveolen, Metaplasie u. Hyperplasie d. Bronchiolenepithels	Kutzman et al., 1984
		3,2	10 ^{c)}	keine Mortalität, Lymphozyten in Lungenparenchym erhöht, Makrophagen in Alveolen, Metaplasie u. Hyperplasie d. Bronchiolenepithels	
		9,2	10 ^{c)}	Tod von 40 % aller Tiere, Gewichtszunahme erniedrigt, rel. Organgewichte erhöht, Serum: alkal. Phosphatase erhöht, GOT erhöht, GPT erhöht, Phosphat erhöht, Tracheenepithel: Metaplasie, Lunge: Elastin erhöht, Hydroxyprolin erhöht, Lymphozyten in Lungenparenchym erhöht, Makrophagen in Alveolen, Metaplasie u. Hyperplasie des Bronchiolenepithels, Pneumonien	
Dahl - Ratte (DS - Ratte blut- drucksen- sitiv)	6 h/d 5 d/w 62 d	0,9	10 ^{c)}	keine Mortalität, Lymphozyten in Lungenparenchym erhöht, Makrophagen in Alveolen, Metaplasie u. Hyperplasie d. Bronchiolenepithels	Kutzman et al., 1984
		3,2	10 ^{c)}	keine Mortalität, Lymphozyten in Lungenparenchym erhöht, Makrophagen in Alveolen, Metaplasie u. Hyperplasie d. Bronchiolenepithels	
		9,2	10 ^{c)}	Tod aller Tiere: Nekrosen des Epithels von Bronchien und Bronchiolen, Bronchopneumonie, Ödeme, Blutungen	
Ratte	6 h/d 5 d/w 62 d	0,9	24 ^{b)}	keine Mortalität, Diffusionskapazität für CO erhöht, erhöhte Fluss-Volumen-Kurve	Costa et al., 1986
		3,2	24 ^{b)}	keine Mortalität, Diffusionskapazität für CO erhöht	
		9,2	24 ^{b)}	Tod von 65 % der Tiere, Lunge: Atemvolumen erhöht, Atemfrequenz erniedrigt, Strömungswiderstand erhöht, Residualvolumen erhöht, funktionelle Residualkapazität erhöht, Totalkapazität erhöht, Vitalkapazität erhöht, inspirator. Reservevolumen erhöht, quasistat. Compliance erhöht, Diffusionskapazität für CO erhöht, erniedrigte Fluss-Volumen-Kurve	
Maus	2 · 30 min/d 5 w	100	5 ^{b)}	keine Mortalität, Gewichtszunahme normal, Lunge: Phospholipid erhöht, Compliance erniedrigt	Watanabe u. Aviado, 1974

- a) nur 50 % der Tiere histologisch untersucht
b) nur männliche Tiere
c) nur weibliche Tiere
n. a. nicht angegeben

Chronische Inhalationsstudie

36 männliche und 36 weibliche Syrische Hamster inhalierten 52 Wochen lang eine Acroleinkonzentration von $9,2 \text{ mg/m}^3$ 7 Stunden pro Tag über 5 Wochentage. Der Hälfte der Tiere wurden einmal wöchentlich $0,2 \text{ ml}$ $0,9\%$ ige Kochsalzlösung intratracheal instilliert. Nach 52 Wochen wurden von 6 männlichen und 6 weiblichen Tiere histologische, hämatologische und klinisch-chemische Parameter überprüft. Die restlichen Tiere wurden nach 81 Wochen histologisch untersucht. Bezüglich Mortalität war bei beiden Zeitpunkten kein Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe feststellbar. Das Körpergewicht war gegenüber Kontrolltieren leicht erniedrigt. Bei den hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern waren nur Hämatokrit und Hämoglobingehalt bei den weiblichen Tieren signifikant erhöht. Es ergab sich eine Erniedrigung des relativen Lebergewichts und Erhöhung des Lungengewichts, die beide nur bei weiblichen Tieren signifikant waren.

Im Respirationstrakt waren nur Veränderungen in der Nasenhöhle (Hyper- und Metaplasie des Nasenepithels) zu beobachten, die bei 20 % der Tiere bis zur 81. Woche fortbestanden. Es wurden Entzündungserscheinungen und Metaplasien festgestellt. Neutrophile Granulozyten waren in die Mukosa und Submukosa eingewandert, die Submukosa war infolge vermehrter Fasern verdickt, die Anzahl der subepithelialen Drüsen war vermindert und das metaplastische, geschichtete Epithel zeigte z. T. Keratineinlagerung. Manchmal zeigte sich Eiter im Nasenlumen.

In anderen Organen wurden keine behandlungsbedingten histologischen Veränderungen gefunden (Feron u. Krusse, 1977)

Spezielle Studien

Es liegen 2 Studien zur Untersuchung der Zellproliferation (BrDU-Test) nach Inhalation von Acrolein bei Ratten vor. Cassee *et al.*, 1996 berichten über eine erhöhte Zellproliferation im respiratorischen Epithel der Rattennase (männliche Wistar Ratten) nach 3 tägiger Exposition mit $0,25$ und $0,6 \text{ ppm}$ ($0,6$ und $1,4 \text{ mg/m}^3$) Acrolein 6 Stunden pro Tag. Nach einmaliger 6 stündiger Exposition wurde kein Effekt auf die Zellproliferation in dieser Studie beschrieben. NPSH waren nach 6 Stunden leicht erniedrigt, nach 3 Tagen jedoch kompensatorisch erhöht. Klinische Anzeichen für eine Reizwirkung der Nase wurden in dieser Studie nicht beobachtet, aber es wurden bei beiden Konzentrationen nach 3 Tagen Exposition geringgradige histopathologische Veränderungen im respiratorischen und Übergangsepithel der Nase beobachtet (Verdickung und Strukturveränderung, Basalzellhyperplasien, erhöhte Zahl von Mitosen, geringgradig bei $0,25 \text{ ppm}$, bei der Hälfte der Tiere bei $0,6 \text{ ppm}$ mäßig). Roemer *et al.*, 1993 fanden dagegen nach 6 stündiger Exposition von männlichen Sprague-Dawley Ratten mit $0,6 \text{ ppm}$ einen signifikanten Anstieg der Zellproliferation in Epithelien der Nase und bei einer Konzentration von $0,2$ und $0,6 \text{ ppm}$ einen signifikanten Anstieg der Zellproliferation in Trachea und Lunge. Eine weit geringere Zellproliferationsrate wurde dagegen nach 3 Tagen Exposition für 6 Stunden pro Tag mit $0,2$ und $0,6 \text{ ppm}$ Acrolein gefunden, was von den Autoren als ein Adaptationsprozess interpretiert wurde.

CMR-Endpunkte

Die Studien, die zu den CMR-Endpunkten durchgeführt wurden, wurden vom AGS (2002) im Hinblick auf die Einstufung bewertet. Eine Einstufung zu den CMR-Endpunkten ist nicht erforderlich. Auch in der EU ist bei der Neueinstufung im Rahmen der EU-Risikobewertung keine Einstufung für CMR Endpunkte erfolgt.

Mutagenität

Einen ausführlichen Überblick über die vorhandenen *in vitro* und *in vivo* Studien findet man in BUA, 1994 und EU, 2001. Acrolein reagiert *in vitro* mit Nukleinsäuren und Nukleosiden unter Ausbildung cyclischer Addukte und DNS-Protein-Verbindungen (Cross-Links) (BUA, 1994). Die mit Acrolein beobachteten zyklischen DNA-Addukte kommen auch unter physiologischen Bedingungen in nicht-exponierten Tieren vor (Nath und Chung, 1994) und sind als solche Reparaturprozessen zugänglich. Tests auf primäre DNA-Schädigung und Schwesterchromatidaustausch sind zum Teil positiv. In verschiedenen Testsystemen mit Bakterien, Hefe- und Säugerzellen sind positive und negative Ergebnisse erhalten worden. Acrolein zeigt dabei gentoxische Eigenschaften vorwiegend im Bereich stark zytotoxischer bzw. bakterientoxischer Konzentrationen (BUA, 1994, EU, 2001). So wurden DNA Schäden in isolierten menschlichen Bronchialepithelzellen erst bei einer 90-99.9% reduzierten Effizienz der Koloniebildung und praktisch 100% Zytotoxizität (Trypan-Blau Exklusionstest), nicht aber bei Konzentrationen, die zu einem geringeren Ausmaß an Zytotoxizität und Koloniebildungseffizienz (> 50%) führten gefunden (Grafström, 1990).

Lam et al., 1985 konnten *in vitro* in Homogenaten des respiratorischen Epithels der Nasenmukosa von Ratten Acrolein-DNS-Protein Cross Links nachweisen. *In vivo* ergab sich jedoch keine erhöhte Verknüpfung zwischen DNA und Proteinen gegenüber Kontrollwerten, wenn die Ratten 6 Stunden lang eine Acroleinkonzentration von 4,6 mg/m³ inhalierten und dann das Homogenat der Nasenmukosa untersucht wurde.

Chromosomenaberrationstests *in vitro* waren überwiegend negativ. *In vivo*-Studien zu Mutationen an Drosophila ergaben bei unterschiedlichen Testprotokollen widersprüchliche Resultate. *In vivo*-Untersuchungen an Säugetieren, ein Chromosomenaberrationstest an der Ratte und ein Dominant-Letal-Test waren negativ. Aufgrund der hohen zytotoxischen Wirkung sowie der hohen Reaktivität von Acrolein gibt es Schwierigkeiten bei der Testung des gentoxischen Potentials. Aus den vorliegenden Untersuchungen kann eine schwach gentoxische Eigenschaft aus einigen *in vitro* Tests abgeleitet werden, während in Untersuchungen an Säugetieren keine mutagenen Eigenschaften beobachtet wurden (BUA, 1994).

Kanzerogenität

Verschiedene orale Studien an Nagern, eine inhalative Studie an Hamstern und dermale bzw. inhalative Initiations- Promotionsstudien liefern keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung. Eine grenzwertrelevante karzinogene Wirksamkeit liegt nicht vor.

Orale Karzinogenitätsstudien

Zwei Gruppen von 20 männlichen F344-Ratten wurde 124 Wochen lang 5 Tage pro Woche Acrolein in Konzentrationen von 100 bzw. 250 mg/l im Trinkwasser verabreicht. Nach Angabe der Autoren entspricht das einer Gesamtdosis von 1 200 bzw. 3 100 mg pro Ratte. Eine Gruppe 20 männlicher und eine Gruppe 20 weiblicher F344-Ratten erhielten eine Acroleinkonzentration von 625 mg/l im Trinkwasser (5 Tage pro Woche, 104 Wochen) entsprechend einer Gesamtdosis von 6 500 mg. Die Lebensdauer betrug durchschnittlich 120 Wochen, ebenfalls bei Kontrolltieren. Bei weiblichen Tieren der 625 mg/l Gruppe wurde ein gegenüber Kontrolltieren leicht vermehrtes Auftreten von Adenomen der Nebennierenrinde, das jedoch statistisch nicht signifikant war beobachtet und vermehrte Hyperplasien in der Nebennierenrinde berichtet. Es wurde keine behandlungsbedingte Erhöhung anderer neoplastischer Veränderungen beobachtet (Lijinsky and Reuber, 1987). In einer Neubewertung der Histopathologie der Nebennieren der weiblichen Tiere dieser Studie (Auswertung neuer Schnitte der noch vorhandenen Blöcke) konnten keine Adenome der Nebennierenrinde nachgewiesen werden. Hyperplastische und hypertrophe Veränderungen der Nebennierenrinde waren geringer als bei den Laborkontrollen. Eine geringfügig höhere Inzidenz von Phäochromocytomen lag im Bereich der historischen Kontrollen und war nach Meinung der Autoren biologisch nicht relevant (Goodman, 1990).

In einer nach OECD Richtlinie 451 und GLP durchgeführten kombinierten Studie zur chronischen Toxizität und Karzinogenität erhielten Gruppen von je 70 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten täglich per Schlundsonde orale Acroleingaben von 0,05, 0,5 bzw. 2,5 mg/kg über 102 Wochen. Die höchste Dosis lag im Bereich der maximal tolerierbaren Dosis (MTD). Zwischentötungen erfolgten nach 13 Wochen (5 Tiere pro Geschlecht der höchsten Dosisgruppe) und nach 52 Wochen (10 Tier pro Geschlecht und Dosisgruppe). Es ergaben sich keine vermehrten neoplastischen Veränderungen gegenüber Kontrolltieren. Acrolein zeigte somit in dieser Studie keine tumorigenen Wirkungen (Parent et al., 1992a; Parent u. Caravello, 1990).

Gruppen mit je 70 männlichen und weiblichen CD1-Mäusen erhielten täglich orale Acroleingaben (Schlundsonde) von 0,5 und 2,0 mg/kg, Gruppen mit je 75 Mäusen Acroleingaben von 4,5 mg/kg (MTD) über einen Zeitraum von 18 Monaten (Studie nach OECD Richtlinie No, 451 und GLP). Anschließend wurden die Tiere getötet und die Organe mikroskopisch untersucht. Es ergaben sich keine vermehrten neoplastischen Veränderungen gegenüber Kontrolltieren (Parent et al., 1991b).

Inhalative Karzinogenitätsstudie

36 männliche und 36 weibliche Hamster inhalierten 52 Wochen lang eine Acroleinkonzentration von 9,2 mg/m³ 7 Stunden pro Tag über 5 Wochentage. Der Hälfte der Tiere wurden einmal wöchentlich 0,2 ml physiologische Kochsalzlösung intratracheal instilliert. Nach 52 Wochen wurden 6 männliche und 6 weibliche Tiere und die restlichen Versuchstiere nach 81 Wochen histologisch untersucht. Die nach 52 Wochen getöteten Tiere zeigten entzündliche Veränderungen und Metaplasie des olfaktorischen Epithels in der Nase.

Nach der 29 wöchigen Nachbeobachtungsperiode waren die Effekte in 80% der Tiere weitgehend reversibel (s. chronische Toxizität). Es wurde ein einziger Tumor (kleines Papillom in der Trachea) bei einem weiblichen Tier gefunden, das in der 74. Woche getötet werden musste. Dieser Tumor war nach Ansicht der Autoren nicht behandlungsbedingt. Die Expositionsdauer war zwar etwas verkürzt, die Gesamtdauer der Studie sollte aber für Hamster ausreichend sein (72 Wochen nach OECD Richtlinie 451) (Feron u. Kruysse, 1977).

Studien zur Ko-Karzinogenität

Inhalation

Um eine mögliche kokanzerogene Wirkung von Acrolein zu untersuchen, wurden 3 Versuchsgruppen mit je 30 weiblichen und 30 männlichen Hamstern 52 Wochen lang (5 Wochentage, 7 Stunden täglich) einer Acroleinkonzentration von 9,2 mg/m³ ausgesetzt. Zwei Versuchsgruppen erhielten zusätzlich jede Woche eine intratracheale Applikation von 0,2 ml 0,175 % bzw. 0,35 % Benzpyren in Kochsalzlösung. Die 3. Versuchsgruppe erhielt jede 3. Woche eine subkutane Injektion von 0,2 ml 0,0675 % Diethylnitrosamin. Nach 81 Wochen wurden die überlebenden Tiere histologisch untersucht. Die Sterberate war bei benzpyrenbehandelten Tieren gegenüber Tieren ohne Benzpyrenbehandlung leicht erhöht. Bei der niederen Benzpyrendosis traten sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Tieren, die Acrolein und Benzpyren erhielten, mehr Tumoren im Respirationstrakt auf als bei Tieren, die nur Benzpyren erhielten. Dieser Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei der höheren Dosis trat dieser Effekt nur bei weiblichen Tieren auf, zusätzlich war die Latenzzeit geringfügig verkürzt.

Bei diethylnitrosaminbehandelten Tieren hatte Acrolein keinen Einfluss auf die Tumorzinzidenz im Respirationstrakt. Eine geringfügige Verkürzung der Latenzzeit war erkennbar. Damit konnte eine kokanzerogene Wirkung von Acrolein in diesem Versuch nicht nachgewiesen werden (Feron u. Kruysse, 1977).

Dermale Exposition

Die Haut von 15 Mäusen (Geschlecht unbekannt) wurde 10 Wochen lang einmal wöchentlich mit 0,5 %iger Acroleinlösung in Aceton bepinselt. Die gesamte aufgetragene Acroleinmenge betrug 12,6 mg pro Tier. Vom 25. Tag ab der ersten Acroleinapplikation erhielten die Mäuse eine zusätzliche wöchentliche Applikation von 0,17 %iger Crotonöllösung als Tumorpromotor (0,85 %ig in der 2. und 3. Applikationswoche) über insgesamt 18 Wochen. Eine Woche nach Ende der Behandlung waren ähnlich häufig Papillome bei den acroleinbehandelten Tieren zu verzeichnen wie bei der Kontrollgruppe, die nur Crotonöl erhielt (Kontrollgruppe: 4 von 19 Mäusen mit einem Papillom, acroleinbehandelte Gruppe: insgesamt 3 Papillome bei 2 von 15 Mäusen (Salamon u. Roe, 1956).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Die kontinuierliche inhalative Exposition von 3 männlichen und 17 weiblichen Ratten mit Acroleindämpfen von 1,26 mg/m³ über 4 Tage und nach der Paarung über

weitere 21 Tage führte zu keinem Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich Anzahl der Trächtigkeiten sowie Anzahl und Gewicht der Föten. Es wurden keine Angaben zur Maternaltoxizität gemacht (Bouley et al., 1975).

In einer 2-Generationsstudie an Sprague-Dawley-Ratten erhielten Gruppen von je 30 männlichen und weiblichen Tieren Dosen von 0, 1, 3 oder 6 mg/kg/Tag per Schlundsonde für 70 Tage vor der Paarung und während der 14 bis 21 Tage dauernden Kohabitationsperiode. Die weiblichen Tiere erhielten weiterhin tägliche Substanzdosen während der Gestations- und Laktationsperiode. Je 40 Jungtiere der F₁-Generation erhielten die gleichen Substanzdosen nach demselben Dosierungsschema wie die F₀-Tiere beginnend vom Tag 22 post partum. Die Tiere der F₂-Generation erhielten keine direkten Substanzgaben und wurden 21 Tage post partum getötet. Erhöhte Mortalitätsraten wurden bei männlichen und weiblichen Tieren der hohen und mittleren Dosisgruppe der F₀- und F₁-Generation und weiblichen Tieren der F₁-Generation der niedrigen Dosisgruppe gefunden. Histopathologische Veränderungen wurden im Vormagen der Tiere beobachtet und als Erosionen, Hyperplasie und Hyperkeratose der glandulären Mukosa beschrieben. Der NOEL für die Elterngeneration war 1 mg/kg/Tag. In den Reproduktionsorganen männlicher und weiblicher Tiere der F₀- und F₁-Generation wurden keine substanzbedingten Effekte beobachtet. Paarungsverhalten und Fertilitätsindex wurden durch Acroleindosen bis zu 6 mg/kg/Tag nicht signifikant verändert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Abortraten, der relativen Anzahl der Lebendgeburten, der Lebensfähigkeit, des Wachstums und der Morphologie der Jungtiere zwischen Dosis- und Kontrollgruppen beobachtet. Auch auf die Zahl der Implantationen, die Dauer der Trächtigkeit, die Zahl der Muttertiere mit Fehl- oder Totgeburten, den Laktationsindex, die Wurfgröße, das Geschlechterverhältnis der Jungtiere und die Zahl der Jungtiere mit Missbildungen hatte die Substanz in den verabreichten Dosen keinen Einfluss. Der einzige beobachtete Effekt war eine Reduktion des Körpergewichtes, der nur bei Jungtieren der F₁-Generation während der Laktationsperiode in der 6-mg/kg-Dosisgruppe auftrat. (NOEL parental: 1 mg/kg, NOEL fetal: 6 mg/kg) Acrolein zeigte damit in der 2-Generationsstudie an Sprague-Dawley-Ratten keine spezifisch reproduktionstoxischen Effekte (Parent et al., 1992b).

Fruchtschädigung

In einer Teratogenitätsstudie erhielten Kaninchen (weiße Neuseeländer) 0, 0,1, 0,75 und 2 mg/kg/Tag per Schlundsonde vom 7. bis 19. Tag der Trächtigkeit. Bei den Muttertieren der höchsten Dosisgruppe wurde eine vorübergehende Erniedrigung der Körpergewichtszunahme in den ersten 3 Tagen der Substanzgabe beobachtet, die parallel zu einer verminderten Futteraufnahme verlief. In den folgenden Tagen wurde dieser Effekt jedoch überkompensiert, so dass sowohl Muttertiere als auch Föten am Ende der Studie erhöhte Körpergewichte aufwiesen. Es wurde keine Beeinflussung der Zahl der Aborte, der Implantationsrate, der Zahl der Gelbkörper, der relativen Anzahl lebender Föten, der Wurfgröße und des Geschlechterverhältnisses festgestellt. Die Zahl der Resorptionen, der Tiere mit Skelett- und Weichteilmissbildungen sowie die Zahl der Tiere mit verzögerter Ossifikation war in den behandelten Gruppen nicht signifikant verschieden von den Kontrollen.

In der Dosisfindungsstudie wurden bei 4 und 6 mg/kg schwere maternal toxische Effekte und eine erhöhte Mortalität gefunden. Acrolein zeigte unter den beschriebenen Bedingungen keine embryotoxische, fötotoxische oder teratogene Wirkung (NOEL maternal: 2 mg/kg, NOEL fetal: 2 mg/kg) (Parent et al., 1993b).

Weitere für die Ableitung eines Grenzwertes wenig relevante Studien mit i.v. oder direkter Injektion in die Amnionflüssigkeit sind in BUA, 1994 beschrieben.

Ableitung des Grenzwertes

Der empfindlichste Endpunkt der Acroleinwirkung ist die Lokale Reizwirkung und Zytotoxizität in den oberen Atemwegen und die Augenreizwirkung. Bei Vermeidung einer lokalen Reizwirkung und Zytotoxizität sollte auch kein Risiko einer eventuellen lokalen Genotoxizität bestehen, da diese in vitro nur im Bereich starker Zytotoxizität beobachtet wurde. Als Ausgangspunkt für die Ableitung eines Grenzwertes werden die Studien von Feron *et al.*, 1978 zugrundegelegt, bei denen Hamster, Ratten und Kaninchen 13 Wochen lang 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche mit Acrolein inhalativ exponiert wurden. Diese Studie ist auch deshalb zu bevorzugen, weil eine detaillierte histopathologische Untersuchung, insbesondere der Nase und der Atemwege vorgenommen wurde und 3 Spezies vergleichend untersucht wurden. Basierend auf lokalen Wirkungen auf die Nasenschleimhaut wurde ein NOAEL von 0,9 mg/m³ (0,4 ppm) bei Hamstern abgeleitet. Aufgrund leichter entzündlicher Veränderungen in der Nasenschleimhaut bei nur einem von 12 Tieren war diese Konzentration bei Ratten ein LOEL. Da die Veränderungen nur leicht waren und nur bei einem Tier auftraten, kann angenommen werden, dass der NOAEL auch bei Ratten sehr nahe bei einer Konzentration von 0,9 mg/m³ liegt. Ein Extrapolationsfaktor für die LOAEL zu NOAEL Extrapolation erscheint daher in diesem Falle nicht erforderlich.

Kaninchen waren dagegen weniger empfindlich mit einem NOAEL von 3,2 mg/m³.

Ein zusätzlicher interspezies Extrapolationsfaktor kann ebenfalls entfallen, da es sich um Inhalationsstudien handelt und die Studien bei verschiedenen Spezies darauf hindeuten, dass Ratten und Hamster die empfindlichsten Spezies darstellen, was auch aufgrund der anatomischen Verhältnisse (große Oberfläche des Respiratorischen Epithels, obligate Nasenatmung bei Ratten) plausibel ist. Für die Betrachtung der Zeitextrapolation kann eine chronische Studie an Hamstern derselben Arbeitsgruppe herangezogen werden. In der 90-Tage Studie wurden die Tiere mit 0,9; 3,2 und 11,2 mg/m³ exponiert, während die 52-Wochen Studie mit einer Konzentration von 9,2 mg/m³ durchgeführt wurde. Die Befunde im Nasenepithel nach 52 Wochen Inhalation von 9,2 mg/m³ waren etwas schwerer (leichte bis mäßige Entzündung und Metaplasie im vorderen Nasenabschnitt, neutrophile Infiltration in der Mukosa und Submukosa, Verdickung der Submukosa, Reduktion der Zahl der subepithelialen Drüsen, metaplastisch stratifiziertes Epithel) als nach 90 Tagen Exposition mit 3,2 mg/m³ (Metaplasie und Luekozyteninfiltration im vorderen Nasenabschnitt), aber leichter als die Befunde bei 11,2 mg/m³ bei der 90 Tage Studie (nekrotisierende Entzündung und metaplastisch stratifiziertes Epithel im vorderen Nasenabschnitt, neutrophile Infiltration der Mukosa, fokale Hyper- und Metaplasie im Epithel der Trachea, leicht verdicktes Epithel im Larynx).

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass bei einer chronischen Exposition keine Verstärkung der Effekte und Erniedrigung des NOAEL im Vergleich zur subchronischen Exposition auftritt und ein zusätzlicher Zeitextrapolationsfaktor ist nicht erforderlich.

Da zur Intraspezies Variabilität keine spezifischen Daten vorliegen, wird der Standardfaktor von 5 verwendet (Anon, 1998).

Zusammenfassung der Extrapolationsschritte:

Extrapolationsschritte:

LOAEL → NOAEL:	1
Interspeziesextrapolation	1
Zeitextrapolation	1
Intra- und Interspeziesvariabilität	1/5
$0,9 \text{ mg/m}^3 \times 1/5 = 0,18 \text{ mg/m}^3$	

Bei entsprechender Rundung ergibt sich ein Wert von 0,2 mg/m³ bzw. 0,09 ppm

Aus dem NOAEL zum Lidschlussreflex beim Menschen (Weber-Tschopp, 1977) von 0,4 mg/m³ (0,17 ppm) oder kann für eine Kurzzeitwert für Acrolein von 0,4 mg/m³ bzw. 0,2 ppm abgeleitet werden (Faktor 2).

Literatur

Adams, Jr., J. D.; Klaidman, L. K.: Acrolein-induced oxygen radical formation. Free Radical Biology & Medicine, 15, 187-193 (1993).

AGS, Bewertung der CMR-Eigenschaften in TRGS 905 (2002)

www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/905/905-acrylaldehyd.pdf

Alarcon, R. A.: Acrolein, a component of a universal cell-growth regulatory system: a theory. J. theor. Biol., 37, 159-167 (1972).

Alarie, Y.: Sensory irritation by airborne chemicals. CRC, Crit. Rev. Toxicol., 2, 299-363 (1973).

Albin, T. B.: Acrolein, Handhabung und Toxizität, in: Smith, C. W.: Acrolein, 221-228, Dr. Alfred Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg 1975.

Anon: Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage Bundesarbeitsblatt 10/98, 74-76 (1998)

Babiuk, C.; Steinhagen, W. H.; Barrow, C. S.: Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. Tox. Appl. Pharmacol., 79, 143-149 (1985).

Ballantyne, B.; Dodd, D. E.; Pritts, I. M.; Nachreiner, D. J.; Fowler, E. H.: Acute vapour inhalation toxicity of acrolein and its influence as a trace contaminant in 2-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyran. Hum. Toxicol., 8, 229-235 (1989).

Beeley, J. M.; Crow, J.; Jones, J. G.; Minty, B.; Lynch, R. D.; Pryce, D. P.: Mortality and lung histopathology after inhalation lung injury. The effect of corticosteroids. Am. Rev. Respir. Dis., 133, 191-196 (1986).

Bouley, G.; Dubreuil, A.; Godin, J.; Boudène, C.: Effets, chez le rat, d'une faible dose d'acroléine inhalée en continu (Effects of a small dose of acrolein constantly inhaled by rats). Eur. J. Toxicol., 8, 291-297 (1975).

Bouley, G.; Dubreuil, A.; Godin, J.; Boudène, C.: Effets, chez le rat, d'une faible dose d'acroléine inhalée en continu (Effects of a small dose of acrolein constantly inhaled by rats). Eur. J. Toxicol., 8, 291-297 (1975).

BUA (1994), Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA): Acrolein (2-Propenal) BUA Stoffbericht 157, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 1995

Carpenter, C. P.; Smyth, Jr., H. F.; Pozzani, U. C.: The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. J. Ind. Hyg. Toxicol., 31, 343-346 (1949).

Cassee, F.R.; Groten, J.P.; Feron V.J.; Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. Fundam. Appl. Toxicol. 29 (2), 208-218 (1996).

Catilina, P.; Thieblot, L.; Champeix, J.: Lésions respiratoires expérimentales par inhalation d'acroléine chez le rat (Experimental respiratory lesions by inhalation of acrolein in the rat). Arch. Mal. prof. Méd. Trav. Sécur. Soc., 27, 857-867 (1966).

Costa, D. L.; Kutzman, R. S.; Lehmann, J. R.; Drew, R. T.: Altered lung function and structure in the rat after subchronic exposure to acrolein. Am. Rev. respir. Dis., 133, 286-291 (1986).

Crane, C. R.; Sanders, D. C.; Endecott, B. R.; Abbott, J. K.: Inhalation toxicology: VII. Times to incapacitation and death for rats exposed continuously to atmospheric acrolein vapor. Technical Report, DOT/FAA/AM-86/5, Civil Aeromedical Institute, Federal Aviation Administration, Oklahoma, OK 73125, 1986.

Critchley, J. A. J. H.; Beeley, J. M.; Clark, R. J.; Summerfield, M.; Bell, S.; Spurlock, M. S.; Edginton, J. A. G.; Buchanan, J. D.: Evaluation of N-acetylcysteine and methylprednisolone as therapies for oxygen and acrolein-induced lung damage. Environ. Health Perspectives, 85, 89-94 (1990).

Dahlgren, S. E.; Dalen, H.; Dalhamn, T.: Ultrastructural observations on chemically induced inflammation in guinea pig trachea. Virchows Arch. Abt. B Zellpath., 11, 211-223 (1972).

Darley, E. F.; Middleton, J. T.; Garber, M. J.: Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions. J. agric. food Chem., 8, 483-485, (1960).

Davis, T. R. A.; Battista, S. P.; Kensler, C. J.: Mechanism of respiratory effects during exposure of guinea pigs to irritants. Arch. Environ. Health, 15, 412-419 (1967).

Draminski, W.; Eder, E.; Henschler, D.: A new pathway of acrolein metabolism in rats. Arch. Toxicol., 52, 243-247 (1983).

EC/ECB, 2001, European Commission, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report, Acrylaldehyde, Acrolein, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2001

Egle, Jr., J. L.: Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. Arch. Environ. Health, 25, 119-124 (1972).

Feron, V. J.; Kruysse, A.: Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. J. Toxicol. Environ. Health, 3, 379-394 (1977).

Feron, V. J.; Kruysse, A.; Til, H. P.; Immel, H. R.: Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. Toxicology, 9, 47-57 (1978).

Goodman, D. G., unveröffentlicht: Pathology working group report on the lifetime experimental study of acrolein in female F344 rats. Pathco, Inc. Report No. 90-49 (1990).

Grafstöm, R. C.: In vitro studies of aldehyde effects related to human respiratory carcinogenesis. Mutat. Res., 238, 175-184 (1990).

Gusev, M. I.; Svechnikova, A. I.; Dronov, I. S.; Grebenskova, M. D.; Golovina, A. I.: Determination of the daily average maximum permissible concentration of acrolein in the atmosphere. Hyg. Sanit., 31, 8-13 (1966).

Jousserandot, P.; Gremain, J.; Du Boistesselin, R.: L'utilisation de méthodes histologiques pour la démonstration de l'activité anti-inflammatoire de la fusafungine. Sem. Hop. Paris, 57, 143-150 (1981).

Kane, L. E.; Alarie, Y.: Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 38, 509-522 (1977).

Kaye, C. M.: Biosynthesis of mercapturic acids from allyl alcohol, allyl esters and acrolein. Biochem. J., 134, 1093-1101 (1973).

Kilburn, K. H.; McKenzie, W. N.: Leukocyte recruitment to airways by aldehyde-carbon combinations that mimic cigarette smoke. Lab. Invest. 38, 134-142 (1978).

- Kruyssen, A.: Acute inhalation toxicity of acrolein in hamsters. Central Institute for Nutrition and Food Research. TNO Report No. R3516, Zeist (Niederlande), 1971.
- Kutzman, R. S.; Popenoe, E. A.; Schmaeler, M.; Drew, R. T.: Changes in rat lung structure and composition as a result of subchronic exposure to acrolein. *Toxicology*, **34**, 139-151 (1985).
- Kutzman, R. S.; Wehner, R. W.; Haber, S. B.: Selected responses of hypertension-sensitive and resistant rats to inhaled acrolein. *Toxicology*, **31**, 53-65 (1984).
- Lacroix, M.; Burckel, H.; Fousserau, J.; Grosshans, E.; Cavelier, C.; Limasset, J. C.; Ducos, P.; Gradinski, D.; Duprat, P.: Irritant dermatitis from diallylglycol carbonate monomer in the optical industry. Clinical and experimental studies of cutaneous tolerance and chemical investigations. *Contact Dermatitis*, **2**, 183-195 (1976).
- Lam, C.-W.; Casanova, M.; Heck, H. d'A.: Depletion of nasal mucosal glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch. Toxicol.*, **58**, 67-71 (1985).
- Leach, C. L.; Hatoum, N. S.; Ratajczak, H. V.; Gerhart, J. M.: The pathologic and immunologic effects of inhaled acrolein in rats. *Toxicology Letters*, **39**, 189-198 (1987).
- Lijinsky, W.; Reuber, M. D.: Chronic carcinogenesis studies of acrolein and related compounds. *Toxic. Ind. Health.*, **3**, 337-345 (1987).
- Linhart I, Frantnik E., Vodickova L., Vosmanska M., Smejkal J., Mitera J: Biotransformation of acrolein in rat: excretion of mercapturic acids after inhalation and intraperitoneal injection. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **136** (1), 155-60 (1996).
- Lyon, J. P.; Jenkins, Jr., L. J.; Jones, R. A.; Coon, R. A.; Siegel, J.: Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **17**, 726-732 (1970).
- MAK (1997), Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 2-Propenal, Wiley-VCH, Weinheim (1997).
- McNulty, M. J.; Heck, H. d'A.; Casanova-Schmitz, M.: Depletion of glutathione in rat respiratory mucosa by inhaled acrolein. *Fed. Proc.*, **43**, 575 (1984).
- Mitchell, D. Y.; Petersen, D. R.: Inhibition of rat liver aldehyde dehydrogenases by acrolein. *Drug Metabolism and Disposition*, **16**, 37-42 (1988).
- Mitchell, D. Y.; Petersen, D. R.: Metabolism of the glutathione-acrolein adduct, S-(2-aldehydo-ethyl)glutathione, by rat liver alcohol and aldehyde dehydrogenase. *J. Pharm. Exper. Ther.*, **251**, 193-198 (1989).
- Morris J.B.: Uptake of Acrolein in the upper respiratory tract of the F344 rat. *Inhalation Toxicol.* **8**, 387-403 (1996).
- Murphy, S. D.; Klingshirn, D. A.; Ulrich, C. E.: Respiratory response of guinea pigs during acrolein inhalation and its modification by drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **141**, 79-83 (1963).
- Nath, R.G.; Chung, F.L.: Detection of exocyclic 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts a common DNA lesions in rodents and humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **91**: 7491-7495 (1994).

- Nielsen, G. D.; Bakbo, J. C.; Holst, E.: Sensory irritation and pulmonary irritation by airborne allyl acetate, allyl alcohol, and allyl ether compared to acrolein. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 54, 292-298 (1984).
- Ohno, Y.; Ormstad, K.; Ross, D.; Orrenius, S.: Mechanism of allyl alcohol toxicity and protective effects of low-molecular-weight thiols studied with isolated rat hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 78, 169-179 (1985).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.: On the toxicity & oncogenicity of acrolein. Abstracts of Annual meeting of the European societies of toxicology (EUROTOX '90), Leipzig, DDR, September 12-14, 167 (1990).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.; Sharp, D. E.: Metabolism and distribution of ¹⁴C labeled acrolein in Sprague-Dawley-rats. *The Toxicologist*, 11, 124 (1991a).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.; Long, J. E.: Oncogenicity study of acrolein in mice. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 10, 647-659 (1991b).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.; Long, J. E.: Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 12, 131-139 (1992a).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.; Hoberman, A. M.: Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 19, 228-237 (1992b).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.; Schrimpf, M. K.; Sharp, D. E.: Acrolein metabolite identification in rats. *The Toxicologist*, 13, 401 (1993a).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.; Christian, M. S.; Hoberman, A. M.: Developmental toxicity of acrolein in New Zealand White rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.*, 20, 248-256 (1993b).
- Parent, R. A.; Caravello, H. E.; Sharp, D. E.: Metabolism and distribution of ¹⁴C labeled acrolein in Sprague-Dawley-rats. *J. Appl. Toxicol.* 16 (5), 449-457 (1996).
- Parent, R. A.; Paust, D.E., Schrimpf, M. K.; Talaat, R.E.; Doane, R.A.; Caravello, H.E.; Sung, J.L.; Sharp, D.E.: Metabolism and Distribution of [2,3-¹⁴C]Acrolein in Sprague-Dawley Rats, *Toxicol. Sciences* 43, 110-120 (1998)
- Patel, J. M.; Wood, J. C.; Leibman, K. C.: The biotransformation of allyl alcohol and acrolein in rat liver and lung preparations. *Drug Metab. Dispos.*, 8, 305-308 (1980).
- Philippin, C.; Gilgen, A.; Grandjean, E.: Etude toxicologique et physiologique de l'acroléine chez la souris. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 26, 281-305 (1970).
- Potts, W. J.; Lederer, T. S.; Quast, J. F.: A study of the inhalation toxicity of smoke produced upon pyrolysis and combustion of polyethylene foams. Part I. Laboratory studies. *J. Combust. Toxicol.*, 5, 408-433 (1978).
- Rikans, L.E.: The oxidation of acrolein by rat liver aldehyde dehydrogenases. Relation to allyl alcohol hepatotoxicity. *Drug Metab. Dispos.* 15 (3), 356-362 (1987).
- Roemer, E.; Anton, H. J.; Kindt, R.: Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolein. *J. Appl. Toxicol.*, 13, 103-107 (1993).
- Salaman, M. H.; Roe, F. J. C.: Further tests for tumour-initiating activity: N,N-di-(2-chloroethyl)-p-aminophenylbutyric acid (CB 1348) as an initiator of skin tumour formation in the mouse. *Br. J. Cancer*, 10, 363-378 (1956).

Salem, H.; Cullumbine, H.: Inhalation toxicities of some aldehydes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2, 183-187 (1960).

Sanduja, R.; Ansari, G. A. S.; Boor, P. J.: 3-Hydroxypropylmercapturic acid: a biologic marker of exposure to allylic and related compounds. *J. Appl. Toxicol.*, 9, 235-238 (1989).

Shell Chemical Corporation: Toxicity Data Sheet. Acrolein. SC: 57-76 (1958c).

Sinkuvane, D. S.: Hygienic evaluation of acrolein as an air pollutant. *Gig. i. Sanit.*, 35, 325-329 (1970).

Skog, E.: A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. Toxicity of formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde and butyraldehyde; as well as of acrolein and crotonaldehyde. *Acta Pharmacol.*, 6, 299-318 (1950).

Steinhagen, W. H.; Barrow, C. S.: Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 495-503 (1984).

Tsubone, H.; Kawata, M.: Stimulation to the trigeminal afferent nerve of the nose by formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde gases. *Inhal. Toxicol.*, 3, 211-222 (1991).

van Eick, A. J.: The effect of acrolein in air on the eye blinking frequency of man and guinea pig. (Original niederl.) TNO-MBL, Report Nr. A76/K/098, Technical and Physical Research, Medical Biologicals Laboratory, Rijswijk, The Netherlands 1977, zitiert in: WHO: Environmental Health Criteria 127: Acrolein. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Genf, Schweiz 1992.

Watanabe, T.; Aviado, D. M.: Functional and biochemical effects on the lung following inhalation of cigarette smoke and constituents. II. Skatole, acrolein and acetaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 30, 201-209 (1974).

Weber-Tschopp, A.; Fischer, T.; Gierer, R.; Grandjean, E.: Experimentelle Reizwirkungen von Akrolein auf den Menschen. *Z. Arbeitswiss.*, 32, 166-171 (1977).