

## Gesundheitliche Bewertung von Acetaldehyd in alkoholischen Getränken

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 022/2010 des BfR vom 04. Mai 2010\*

Acetaldehyd bildet sich bei der Herstellung von alkoholischen Getränken. Der Stoff ist maßgeblich für das spezifische Aroma einiger Spirituosen verantwortlich. Aufgrund der unterschiedlichen Produktionsverfahren variiert der Acetaldehydgehalt in den verschiedenen alkoholischen Getränken. Insbesondere in Likörweinen kommt der Stoff in höheren Konzentrationen vor, da diese Weine unter bestimmten Alterungs- und Oxidationsprozessen hergestellt werden, die die Anreicherung dieser Substanz fördern. Durchschnittlich enthalten Likörweine etwa dreimal mehr Acetaldehyd als Wein. Zudem kommt die Substanz natürlicher Weise in verschiedenen Früchten vor und wird wegen ihrer geschmacklichen Eigenschaften auch verschiedenen Lebensmitteln als Aroma hinzugefügt.

Von der amtlichen Lebensmittelüberwachung wurden aktuelle Daten zum Vorkommen des Stoffes in hochprozentigen alkoholischen Getränken veröffentlicht. In den meisten Proben wurden weniger als 100 Milligramm (mg) Acetaldehyd je Liter (L) Getränk nachgewiesen. Der höchste Wert lag bei 1159 mg/L. In diesem Zusammenhang wurde das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) gebeten, eine Risikobewertung für Acetaldehyd insbesondere zum Vorkommen in Wein, Likörwein und Spirituosen zu erstellen, da in der wissenschaftlichen Literatur eine mögliche krebserzeugende Wirkung des Stoffes diskutiert wird.

Die von nationalen und internationalen Expertengremien vorgenommenen Bewertungen des kanzerogenen Potenzials von Acetaldehyd stützen sich hauptsächlich auf Studien, die die Wirkung der Substanz bei Aufnahme über die Atmung untersucht haben. Diese Ergebnisse können aus Sicht des BfR jedoch nicht auf die Aufnahme des Stoffes über Getränke oder Lebensmittel übertragen werden. Zwar gibt es eine Tierstudie zur Kanzerogenität von Acetaldehyd nach oraler Gabe. Allerdings eignet sich diese nach Ansicht des BfR nicht dazu, das Risiko einer möglichen krebserzeugenden Wirkung einer oralen Aufnahme von Acetaldehyd, die beispielsweise mit dem Konsum von alkoholischen Getränken verbunden ist, abzuleiten. Somit kann das Institut derzeit nicht abschätzen, welchen Anteil Acetaldehyd an der kanzerogenen Wirkung von alkoholischen Getränken hat. Die mögliche gesundheitsschädigende Wirkung von alkoholischen Getränken setzt das BfR als allgemein bekannt voraus. Alkoholische Getränke sollten allenfalls in Maßen und nicht täglich getrunken werden.

Die BfR-Kommission für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe (LAV-Kommission) hat der Stellungnahme des BfR vom 22. Dezember 2008 in der Sitzung vom 12. Februar 2009 inhaltlich zugestimmt.

Über die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff wird in der LAV-Kommission zurzeit beraten.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Karlsruhe hat neue Daten zum Vorkommen von Acetaldehyd in Wein (Likörwein), Spirituosen und anderen alkoholischen Getränken ver-

---

\* aktualisierte Stellungnahme vom 22. Dezember 2008. In die aktualisierte Stellungnahme sind die Ergebnisse der Beratungen der LAV-Kommission des BfR vom 12. Februar 2009, der Bewertung der IARC vom Oktober 2009 und die derzeitige Beratung der LAV-Kommission über die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff eingeflossen.

öffentlich, die auch publiziert sind (Lachenmeier und Sohnius, Food and Chemical Toxicology 46, 2008, 2903-2911). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) gebeten, eine Risikobewertung für Acetaldehyd zu erstellen, insbesondere zum Vorkommen in Wein (Likörwein) und Spirituosen. Die vorliegende Stellungnahme befasst sich mit der möglichen gesundheitsgefährdenden Wirkung einer längerfristigen oralen Acetaldehyd-Aufnahme im Zusammenhang mit dem Konsum alkoholischer Getränke und konzentriert sich dabei auf die krebserzeugende Wirkung.

## 2 Ergebnis

Die von nationalen (MAK-Kommission) und internationalen (IARC) Expertengremien vorgenommenen Bewertungen des kanzerogenen Potenzials von Acetaldehyd basieren im Wesentlichen auf Inhalationsstudien. Die Ergebnisse dieser Studien sind nicht auf die Situation nach oraler Exposition extrapolierbar. Die einzige verfügbare Studie zur Kanzerogenität von Acetaldehyd nach oraler Applikation an Ratten eignet sich nicht, das Risiko einer möglichen kanzerogenen Wirkung nach einer oralen Aufnahme von Acetaldehyd abzuleiten. Es gibt Hinweise auf ein mögliches kanzerogenes Potenzial aus Human-Studien, in denen eine Assoziation der Krebshäufigkeit mit dem Genuss alkoholischer Getränke unter Berücksichtigung des individuellen Enzym-Status (Polymorphismus) der an der Verstoffwechslung von Ethanol und Acetaldehyd beteiligten Enzyme untersucht wurde. Die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) kam im Oktober 2009 zu dem Schluss, dass Acetaldehyd in Kombination mit alkoholischen Getränken krebserzeugend („carcinogenic to humans (Group1)“) ist. Dies ist eine Beschreibung des Gefährdungspotenzials. Eine sichere Risikobewertung im Hinblick auf ein kanzerogenes Potenzial nach oraler Exposition ist aber auf der Basis der verfügbaren Daten nicht möglich. Somit kann derzeit auch nicht abgeschätzt werden, welchen Anteil Acetaldehyd an der kanzerogenen Wirkung von alkoholischen Getränken hat.

Die veröffentlichten Messergebnisse aus der amtlichen Lebensmittelüberwachung sind hilfreiche Daten zu Acetaldehydgehalten in alkoholischen Getränken, aber keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse, da das Vorkommen von Acetaldehyd in alkoholischen Getränken schon zuvor bekannt war. Das gilt auch für das Gefährdungspotenzial. Die mögliche gesundheits-schädigende Wirkung von alkoholischen Getränken ist als bekannt vorauszusetzen. Von den zuständigen Einrichtungen wird grundsätzlich geraten, alkoholische Getränke allenfalls nur in moderaten Mengen und nicht täglich zu konsumieren.

Das BfR hält es auf der Basis der verfügbaren Daten für gerechtfertigt, die gesundheitliche Unbedenklichkeit einer Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff zu hinterfragen. Diese Frage wird zur Zeit mit der BfR-Kommission für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe diskutiert.

## 3 Begründung

### 3.1 Mögliche Gefahrenquelle

Acetaldehyd (Ethanal, CAS-Nr. 75-07-0) ist eine flüchtige Substanz, deren Siedepunkt bei 21 °C liegt.

Acetaldehyd ist ein in alkoholischen Getränken vorkommender aromawirksamer Stoff, der als Nebenprodukt während der Gärung gebildet wird. Aufgrund von Alterungs- bzw. Oxidationsprozessen kommt Acetaldehyd in Likörweinen in höheren Konzentrationen vor als bei-

spielsweise in Wein. Acetaldehyd ist für den sogenannten Oxidations- oder Lufttonmitverantwortlich, der in diesen Produkten erwünscht ist. Bereits in den 1950er Jahren wurden Herstellungsbedingungen entwickelt, die bei Verwendung geeigneter Hefestämme zu einer Anreicherung von Acetaldehyd bis zu 1000 mg/L führen können (Fornachon 1953, Amerine 1957). Die auftretenden Schwankungsbreiten innerhalb der einzelnen Produktgruppen sind allerdings sehr groß. Nach den Daten aus dem Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) Karlsruhe (Lachenmeier und Sohnius 2008) waren die mittleren Acetaldehydgehalte in Likörweinen (118 mg/L, Bereich von 12 bis 800 mg/L) höher als in anderen alkoholischen Getränken. Im Mittel enthalten Likörweine etwa dreimal mehr Acetaldehyd als Wein. Die vom CVUA Karlsruhe übermittelten Einzeldaten, die überwiegend Spirituosen mit hohem Alkoholgehalt betreffen (CVUA Karlsruhe 2008), weisen innerhalb der Produktgruppen ebenfalls recht große Schwankungsbreiten auf. Bei den meisten Proben war der Acetaldehydgehalt kleiner als 100 mg/L. Der höchste Acetaldehyd-Gehalt in Spirituosen betrug 1159 mg/L in einem Erzeugnis mit einem Alkoholgehalt von 39.5 Vol-% (das entspricht 2940 mg Acetaldehyd pro L reiner Alkohol).

Auch das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Freiburg hat in den Jahren 2007 und 2008 den Acetaldehydgehalt mehrerer hundert Proben alkoholischer Getränke überwiegend deutscher Herkunft bestimmt. Bei den zur Verfügung gestellten Einzeldaten handelte es sich überwiegend um Spirituosen, deren Alkoholgehalt über 40 Vol-% lag. Die höchsten Gehalte wurden in Tresterbränden gefunden. Der Maximalwert betrug 1243 mg/L Probe bzw. 2960 mg/L reiner Alkohol. Bei Likören mit Alkoholgehalten unter 40 Vol-% waren die Acetaldehydgehalte deutlich geringer als bei den höherprozentigen alkoholischen Getränken und in vielen Fällen nicht nachweisbar. Weine und Likörweine wurden nicht gemessen (CVUA Freiburg 2008). Die Daten des CVUA Freiburg ergeben im Wesentlichen das gleiche Bild wie die Daten des CVUA Karlsruhe.

Acetaldehyd kommt auch natürlicherweise in vielen anderen Lebensmitteln vor und trägt zum Geschmack vieler Lebensmittel bei (z.B. Birne, Apfel, Himbeere, Erdbeere, Ananas, Rosmarin, Fenchel, Senf, Röstkaffee). Das ehemalige Expertenkomitee für Aromastoffe des Europarats hat die folgenden Gehalte genannt (Angaben in ppm entsprechen mg/kg): Grapefruit-Saft (0,3-50 ppm), andere Früchte (bis zu 10 ppm), Erbsen (1-400 ppm), andere Gemüse (bis zu 22 ppm), Brot (4-10 ppm), Cerealien (bis zu 3,5 ppm), Yoghurt (0,7-76 ppm), andere Milchprodukte (bis zu 8 ppm), Weißwein (7-142 ppm) (CoE 2000). Für Orangensaft wird ein Acetaldehydgehalt von bis zu 132 ppm und für Grapefruitsaft von bis zu 190 ppm berichtet (Lund et al. 1981). Die Datenbank „Volatile Compounds in Food“ (VCF, TNO, The Netherlands) enthält Daten zum Vorkommen von Acetaldehyd in etwa 200 Lebensmitteln: z.B. Möhren (2,6-16,9 ppm), Tomaten (5-9 ppm), frische Feigen (7-40 ppm), Weizen-Brot (7 ppm), Cheddar-Käse (7,5 ppm), Essig (60-1060 ppm). Diese Datenbank enthält zu vielen anderen Lebensmitteln, wie beispielsweise zu Bananen, Avocado, Spargel, Rosenkohl, Blumenkohl, Honig, Kakao, Rind- und Schweinefleisch, Fisch und auch zu den Grundnahrungsmitteln Kartoffeln und Reis, qualitative aber keine quantitativen Angaben zum Vorkommen von Acetaldehyd.

Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients (Volume II, Third edition, CRC Press, 1995) enthält Angaben zur Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff, z. B. in Backwaren (280 ppm), Fetten (4 ppm), Milchprodukten (76 ppm), Käse (600 ppm), Fleischwaren (75 ppm) und alkoholischen Getränken (470 ppm). Diese Angaben basieren auf einer Mitteilung der US Flavor and Extract Manufacturers' Association (FEMA) von 1993. Ob sie heute noch aktuell sind und auch für den europäischen Markt gelten, ist allerdings fraglich.

Bei der Messung des Acetaldehydgehalts von Lebensmitteln lässt sich nicht beurteilen, ob die gefundenen Gehalte auf ein natürliches Vorkommen oder auf einen Zusatz zurückzuführen sind.

In 15 in der Schweiz getesteten kohlenensäurehaltigen Mineralwässern, die in PET-Flaschen abgefüllt waren, wurden Acetaldehydgehalte zwischen 10 und 39 µg/L gefunden (K-Tipp 2008). Acetaldehyd entsteht bei der Herstellung und Lagerung von PET-Flaschen. Geht Acetaldehyd von der Flasche in das Getränk über, kann er – zumindest in Mineralwasser – schon in sehr kleinen Mengen geschmeckt und gerochen werden. In Getränken mit intensivem Geschmack, wie z.B. Limonaden, fällt Acetaldehyd dagegen sensorisch nicht auf. Entsprechend den in der EU geltenden Vorschriften dürfen aus Kunststoffen höchstens 6 mg Acetaldehyd auf 1 kg Lebensmittel übergehen. Der Mensch kann den Stoff aber schon in weniger als einem Hundertstel dieser Menge deutlich riechen oder schmecken (BfR 2007).

Acetaldehyd kommt auch als Inhaltsstoff von kosmetischen Mitteln zur Anwendung. Die Acetaldehyd-Konzentrationen in verschiedenen kosmetischen Mitteln können im Bereich von 0,075 bis 2 mg/kg liegen (SCCNFP 2004).

Auch das Vorkommen von Acetaldehyd in der Umwelt ist beschrieben (IARC 1999; Bruinen de Bruin 2008). Acetaldehyd entsteht bei Verbrennungsprozessen und bei der Photo-Oxidation von Kohlenwasserstoffen. Es gibt Berichte über geringe Konzentrationen in Trinkwasser, Oberflächenwasser, Regenwasser sowie in Außenluft und Innenraumluft.

Acetaldehyd kann im Stoffwechsel des Menschen aus Ethanol und Kohlenhydraten entstehen. Im Speichel kann Acetaldehyd mikrobiell aus Ethanol gebildet werden. Die Substanz wurde auch im Blut nachgewiesen (Reviews z.B. in Seitz and Meier 2007; Seitz and Stickel 2007; IARC 1999; MAK 2008).

Insofern müssen bei einer Risikobewertung neben der oralen Exposition auch andere Expositionsquellen berücksichtigt werden, einschließlich einer endogenen Exposition.

### 3.2 Gefährdungspotenzial

Zu Acetaldehyd gibt es bereits Bewertungen von nationalen und internationalen Expertengremien, wie der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission), der International Agency for Research on Cancer (IARC), und dem Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Zum Gefährdungspotenzial wird im Folgenden teilweise aus diesen Bewertungen zitiert.

Die von nationalen (MAK-Kommission) und internationalen (IARC) Expertengremien vorgenommenen Bewertungen des kanzerogenen Potenzials von Acetaldehyd basieren im Wesentlichen auf Inhalationsstudien. Nach inhalativer Langzeit-Exposition führt Acetaldehyd bei Ratten ab 750 ml/m<sup>3</sup> zu Adenokarzinomen des olfaktorischen Epithels und ab 1500 ml/m<sup>3</sup> zu Plattenepithelkarzinomen des respiratorischen Epithels der Nasenschleimhaut sowie bei Hamstern zu Tumoren der Nase und des Larynx (MAK 2008). Acetaldehyd ist *in vitro* und *in vivo* genotoxisch (Übersicht z.B. bei IARC 1999 und MAK 2008). Auf tierexperimentelle Studien mit Acetaldehyd bei wiederholter oraler Applikation wird im Folgenden detaillierter eingegangen.

### 3.2.1 Tierexperimentelle Studien mit Acetaldehyd bei wiederholter oraler Applikation

In einer Studie mit Verabreichung von Acetaldehyd mit dem Trinkwasser an Ratten über einen Zeitraum von 4 Wochen (0, 25, 125, 675 mg/kg KG und Tag) wurden bei 675 mg/kg KG und Tag Hyperkeratosen des Vormagens beobachtet. Der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) lag bei 125 mg/kg KG und Tag (Til et al. 1988).

Die Verabreichung von Acetaldehyd mit dem Trinkwasser an Ratten über einen Zeitraum von 11 Wochen wurde in zwei Studien in Dosierungen von 0 und 875 mg/kg KG und Tag bzw. 0, 120, 500 mg/kg KG und Tag untersucht (Jokelainen et al. 2000, Matysiak-Budnik et al. 1996). Ab 500 mg/kg KG und Tag wurde eine Akkumulation von Fetten und entzündliche Veränderungen in der Leber beobachtet. Als NOAEL wurden 120 mg/kg KG und Tag genannt (Matysiak-Budnik et al. 1996).

In einer Studie mit Verabreichung von Acetaldehyd über das Trinkwasser an Ratten für einen Zeitraum von 6 Monaten (0 und ca. 40 mg/kg KG und Tag) wurde die Kollagensynthese in der Leber untersucht. Acetaldehyd führte zu einer erhöhten Kollagensynthese (Pawlicka et al. 1991). Nach WHO (1995) ist die toxikologische Bedeutung unklar.

In einer weiteren Studie wurde die Zelldifferenzierung und -proliferation nach Verabreichung von Acetaldehyd mit dem Trinkwasser an Ratten über einen Zeitraum von 8 Monaten (0 und ca. 40 mg/kg KG und Tag) untersucht. Gewebe der Zunge, Epiglottis und des Vormagens wurde mit immunhistochemischen Markern hinsichtlich Zelldifferenzierung und -proliferation untersucht. Acetaldehyd führte bei diesen Geweben zu erhöhter Zellproliferation und vergrößertem Epithel. Tumoren wurden nicht beobachtet (Homann et al. 1997).

In einer Kanzerogenitätsstudie wurde Acetaldehyd mit dem Trinkwasser an Gruppen von je 50 männlichen und 50 weiblichen SD-Ratten lebenslang in Konzentrationen von 0, 50, 250, 500, 1500 und 2500 mg/L verabreicht (Soffritti et al. 2002). Nach Abschätzung der MAK-Kommission entsprach das etwa Dosierungen von 0, 2,5, 12,5, 25, 75 und 125 mg/kg KG und Tag (MAK 2008). Die Applikation begann in der sechsten Lebenswoche und endete mit dem Tod der Tiere. Das letzte Tier ist in der 163. Woche gestorben. In dieser Hinsicht entspricht das Studiendesign nicht der OECD-Guideline Nr. 451 (1981), wonach eine Kanzerogenitätsstudie mit Ratten 24 Monate dauern sollte.

Die Lebensdauer der Tiere war sehr unterschiedlich. So sind beispielsweise von den Tieren, die hämolymporetische Neoplasien hatten, 13 Tiere der mittleren Dosisgruppe im Durchschnitt schon nach 71 Wochen gestorben, während 15 Tiere der höchsten Dosisgruppe etwa 104 Wochen und 8 Tiere der Kontrollgruppe im Mittel etwa 113 Wochen gelebt haben. Die unterschiedliche Lebensdauer erschwert grundsätzlich einen Vergleich der Tumorzinzenzen der verschiedenen Dosisgruppen und die Interpretation der Daten.

In der Studie zeigten sich erhöhte Inzidenzen maligner Tumoren bei allen behandelten Gruppen außer bei männlichen Ratten der 250 mg/L-Gruppe. Die Gesamtzahl der Tumoren pro 100 Tiere war bei der höchsten Dosis bei männlichen und weiblichen Tieren und bei den weiblichen Tieren der niedrigsten Dosis statistisch signifikant erhöht. Die Inzidenz für Osteosarkome war bei männlichen Tieren der höchsten und der niedrigsten Dosisgruppe erhöht. In der höchsten Dosisgruppe war das statistisch signifikant. Erhöhte Tumorzinzenzen, die jedoch statistisch nicht signifikant waren, wurden auch bei folgenden Organen beobachtet: Zymbaldrüse, Ohrkanal, Nasen- und Mundhöhle, Brustdrüse, Uterus, Magen, Darm und Lunge. Insgesamt ist eine eindeutige Dosis-Effekt-Beziehung nicht erkennbar. Das BfR ist

der Auffassung, dass diese Studie (Soffritti et al. 2002) keinen sicheren Beleg für eine kanzerogene Wirkung von Acetaldehyd nach oraler Exposition liefert. Das BfR stimmt insofern mit der MAK-Kommission überein, die zu dem Schluss kam, dass die Studie einen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von Acetaldehyd bei Applikation über das Trinkwasser zumindest für die höchste Dosisgruppe (ca. 125 mg/kg KG und Tag) liefere, jedoch wegen der fehlenden Dosisabhängigkeit nicht verwertbar sei (MAK 2008).

Eine entsprechende Bewertung dieser Studie findet sich in dem Draft Risk Assessment Report zu Vinylacetat (ECB 2005): *“Soffritti and his colleagues (Soffritti et al., 2002) published the results of an oral carcinogenicity study that may correspond to the positive carcinogenicity bioassay that were announced by Maltoni et al. (1997). Acetaldehyde was administered to 50 male and 50 female Sprague-Dawley rats for 104 weeks in drinking water at concentrations of 0, 50, 250, 500, 1500, or 2500 mg/L. Increased rates of tumors at several organs were observed in treated groups. However, the effects were not dose-related and no clear conclusion could be drawn from this study.”*

### 3.2.2 Erfahrungen beim Menschen

Die Kanzerogenität von Acetaldehyd und sein Beitrag zur Kanzerogenität alkoholischer Getränke wurde in mehreren Reviews diskutiert (z.B. in IARC (1999); Seitz and Meier (2007); Seitz and Stickel (2007); MAK (2008)), wobei auch Polymorphismen mehrerer Enzyme, die am Metabolismus von Ethanol und Acetaldehyd beteiligt sind, insbesondere Alkoholdehydrogenase (ADH) und Aldehyddehydrogenase (ALDH), berücksichtigt wurden. Die MAK-Kommission gelangte zu folgender Einschätzung (MAK 2008): *„Aus einer epidemiologischen Studie an Arbeitern einer Aldehydfabrik können wegen grundlegender Mängel (...) keine Rückschlüsse auf die Kanzerogenität von Acetaldehyd gezogen werden (Bittersohl 1974, 1975). In mehreren Studien wurde untersucht, ob Träger bestimmter Allele Acetaldehyd-metabolisierender Enzyme ein höheres Risiko haben, Tumore zu entwickeln. Mehrere Enzyme, die am Metabolismus von Acetaldehyd beteiligt sind, sind polymorph: ADH3, ALDH2 und Glutathion-S-transferase M1 (GSTM1). Insbesondere die Träger der ADH3<sup>1</sup>-, ALDH2<sup>2</sup>-, GSTM1<sup>0</sup>-Allele haben wahrscheinlich bei gleicher aufgenommener Alkoholmenge höhere Acetaldehydspiegel als die Vergleichspersonen mit den anderen Allelen (IARC 1999; Salaspuro 2003). Hervorzuheben sind die erhöhten Odds-Ratios für Tumoren des Mund-Rachenraumes und des Rachenraums bei Trinkern mit dem ADH3<sup>1-1</sup>-Genotyp (Coutelle et al. 1997; Harty et al. 1997). Bei homozygoten Trägern des inaktiven ALDH2<sup>2</sup>-Allels und bei Heterozygoten ist der Spiegel von Acetaldehyd nach Ethanolgabe 19- bzw. 6-mal höher als bei homozygoten Trägern des aktiven ALDH2<sup>1-1</sup>-Allels. Die Odds-Ratio für Ösophagustumoren bei heterozygoten ALDH2-Trägern war unabhängig vom Alkoholkonsum deutlich erhöht (Yokohama et al. 1996). In einer Metaanalyse von Studien, in denen dieser Einfluss des ALDH2-Genotyps auf das Risiko für Ösophagustumoren untersucht wurde, wurden die Ergebnisse von Yokohama et al. (1996) bestätigt. Das relative Risiko für starke Trinkler mit dem ALDH2<sup>1-1</sup>-Genotyp ist bis zu 12fach höher als für Trinkler mit dem ALDH2<sup>1-1</sup>-Genotyp. Zugleich wurde gezeigt, dass bei Vorliegen des ALDH2<sup>2-2</sup>-Genotyps die Acetaldehydkonzentration im Blut nach Alkoholaufnahme offenbar so hoch ist, dass die akute Symptomatik diese Personen davon abhält zu trinken, und daher das Risiko für Ösophagustumoren bei diesen Personen nicht erhöht, sondern sogar niedriger als bei Personen mit zwei ALDH2<sup>1</sup>-Allelen ist (Lewis and Smith 2005). Die Studien sind als Hinweise auf die kritische Rolle von Acetaldehyd bei der Ätiologie Ethanol-bedingter Tumoren des oberen Verdauungstraktes zu sehen.“*

Daten zu DNA-Addukten nach Acetaldehyd-Exposition sind in mehreren Reviews beschrieben, z.B. in IARC (1999); Seitz and Meier (2007); Seitz and Stickel (2007); MAK (2008). Nach Seitz und Stickel (2007) führt Acetaldehyd insbesondere zu N<sup>2</sup>-Ethyliden-2'-

desoxyguanosin ( $N^2$ -EtdG), aus dem nach Reduktion das stabile Addukt  $N^2$ -ethyl-2'-desoxyguanosin ( $N^2$ -EtdG) wird. Außerdem wurde das DNA-Addukt  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -OH-propano-desoxyguanosin gefunden (da es zuvor auch nach Exposition von DNA mit Crotonaldehyd beobachtet wurde, wird es als Cr-PdG bezeichnet). Cr-PdG korreliert stärker mit einer mutagenen Wirkung als  $N^2$ -EtdG (Seitz und Stickel 2007). In einer japanischen Studie wurden Acetaldehyd-induzierte DNA-Addukte in peripheren Lymphozyten japanischer Alkoholiker mit dem ALDH2<sup>1-1</sup>- und dem ALDH2<sup>1-2</sup>-Genotyp untersucht. Die  $N^2$ -EtdG- und Cr-PdG-Level waren bei Personen mit dem ALDH2<sup>1-2</sup>-Genotyp signifikant höher als bei Personen mit dem ALDH2<sup>1-1</sup>-Genotyp. Außerdem wurden in den Lymphozyten von Trinkern mit dem ALDH2<sup>1-2</sup>-Genotyp mehr Schwesterchromatidaustausche und Mikrokerne gefunden als in Trinkern mit dem vollständig aktiven ALDH2-Genotyp (Morimoto et al. 1996; Ishikawa et al. 2003).

### 3.3 Exposition

Nach Lachenmeier und Sohnius (2008) waren die mittleren Acetaldehydgehalte in Likörweinen (118 mg/L, Bereich von 12 bis 800 mg/L) höher als in anderen alkoholischen Getränken. Unter der Annahme, dass 100 mL eines Likörweins mit einem Gehalt von 800 mg/L getrunken werden, resultiert eine Acetaldehyd-Aufnahme von 80 mg.

Das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) hat für die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff auf der Basis von Produktionsdaten eine Exposition von 9,7 (USA) bzw. 11 (Europe) mg pro Person und Tag abgeschätzt (Maximized Survey-Derived Intake, MSDI-Approach) (JECFA 1998). Für eine Expositionsabschätzung nach dem sogenannten mTAMDI-Approach, der von der European Food Safety Authority (EFSA) bei der Bewertung von Aromastoffen zusätzlich zum MSDI-Approach angewandt wird und der in der Regel zu deutlich höheren Abschätzungen führt (EFSA 2004), wären Angaben zu den in Lebensmitteln eingesetzten Mengen erforderlich. Entsprechende Daten liegen jedoch nicht vor, da Acetaldehyd zu den Aromastoffen gehört, die von JECFA bereits vor dem Jahr 2000 bewertet wurden und deshalb gemäß Artikel 2 der Verordnung (EG) Nr. 1565/2000 im Rahmen des in dieser Verordnung angesprochenen Bewertungsprogramms von der EFSA nicht erneut bewertet werden mussten. Insofern mussten der EFSA von der Aromenindustrie keine Daten zur Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff vorgelegt werden.

Mögliche Acetaldehyd-Aufnahmemengen, die auf das natürliche Vorkommen in Lebensmitteln zurückzuführen sind, werden hier nur exemplarisch für einige Lebensmittel auf der Basis der im Kapitel 3.1 genannten maximalen Gehalte und angenommener Verzehrsmengen abgeschätzt:

- Unter der Annahme, dass 250 mL Orangensaft mit einem Acetaldehydgehalt von 132 mg/L getrunken werden, resultiert eine Acetaldehyd-Aufnahme von 33 mg.
- Bei einer angenommenen Verzehrsmenge von 100 g Yoghurt mit einem Acetaldehydgehalt von 76 mg/kg resultiert eine Acetaldehyd-Aufnahme von 7,6 mg.
- Unter der Annahme, dass 100 g Gemüse mit einem Acetaldehydgehalt von 22 mg/kg verzehrt werden, resultiert eine Acetaldehyd-Aufnahme von 2,2 mg.
- Ein Verzehr von 100 g Erbsen mit einem Gehalt von 400 mg/kg würde zu einer Acetaldehyd-Aufnahme von 40 mg führen.

Hinzu kommt die Aufnahme, die aus dem Vorkommen von Acetaldehyd in zum Teil geringen Konzentrationen in zahlreichen anderen Lebensmitteln herrührt. Die hier vorgenommenen Expositionsabschätzungen sind mit Unsicherheiten verbunden, weil zum Vorkommen und zu den Gehalten von Acetaldehyd in den verschiedenen Lebensmitteln keine repräsentativen Daten vorliegen. Deshalb wurden bei diesen Abschätzungen für die Verzehrsmengen nur Annahmen, aber keine detaillierten Verzehrdaten zugrunde gelegt. Die Abschätzungen zei-

gen aber, dass das natürliche Vorkommen von Acetaldehyd in Lebensmitteln zu einer Exposition führen kann, die insgesamt möglicherweise in der gleichen Größenordnung liegt wie die Menge, die mit alkoholischen Getränken aufgenommen werden kann. Außerdem müssen auch endogene und inhalative Expositionen berücksichtigt werden.

Die MAK-Kommission hat Daten zur endogenen Konzentration von Acetaldehyd im Blut zusammengetragen und dabei auch die von einigen Autoren angesprochenen möglichen Probleme bei der Messung diskutiert (MAK 2008). Sie kam zu dem Schluss, dass Acetaldehyd tatsächlich endogen vorliegt. *„Endogener Acetaldehyd entsteht im Intermediärstoffwechsel von Säugern bei der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat, bei dem Threoninaldolase-vermittelten Abbau von Threonin sowie aus weiteren Stoffwechselprozessen. In Darmbakterien wird er bei der nicht-oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat und bei der Deaminierung von Ethanolamin gebildet.“* Unter Berücksichtigung einer mittleren endogenen Acetaldehyd-Konzentration im Vollblut von 2,2 µmol/L (das entspricht 0,1 mg/L) und der Acetaldehyd-Clearance hat die MAK-Kommission berechnet, dass im Organismus eines Erwachsenen mindestens 5,6 µmol (bzw. 0,25 mg) Acetaldehyd pro Minute produziert werden müssten.

Das Joint Research Centre der EU-Kommission hat kürzlich Daten zu Acetaldehyd-Konzentrationen in der Luft publiziert, die auf Messungen in 12 europäischen Städten basieren (Bruinen de Bruin 2008). Danach beträgt die Acetaldehyd-Konzentration in der Luft im Mittel 11,8 µg/m<sup>3</sup>. Nach den Ergebnissen eines Probandenversuchs beträgt die Retention von Acetaldehyd 60 % (Egle 1970). Unter der Annahme, dass von der inhalierten Stoffmenge 60 % in die Lunge gelangen und alveolargängig sind (MAK 2008) und dass die alveoläre Ventilation 4 L/min bzw. 240 L/h beträgt, führt eine kontinuierliche Exposition von 11,8 µg/m<sup>3</sup> zu einer Acetaldehyd-Aufnahme von 1,7 µg/h bzw. 41 µg/Tag.

Im Vergleich zu der endogenen Bildung und der möglichen oralen Aufnahme über Lebensmittel ist die inhalative Exposition zu vernachlässigen.

### 3.4 Risikocharakterisierung

#### 3.4.1 Bewertungen von Expertengremien

Die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff wurde von JECFA beim 49. Meeting im Juni 1997 bewertet (JECFA 1998). JECFA kam auf der Basis der anhand von Produktionsdaten abgeschätzten Exposition (MSDI-Approach) von 9,7 (USA) bzw. 11 (Europe) mg pro Person und Tag zu folgender Bewertung: *“Conclusion based on current levels of intake: No safety concern“*. Dabei wurde auch ein endogenes Vorkommen berücksichtigt.

Im Rahmen der Chemikalienbewertung nach Richtlinie 67/548/EEC wurde Acetaldehyd in der EU auf der Basis von Inhalationsstudien als krebserzeugender Stoff der Kategorie 3 (limited evidence of a carcinogenic effect) eingestuft und mit dem R-Satz 40: „Verdacht auf krebserzeugende Wirkung“ und dem Symbol X<sub>N</sub> (gesundheitsschädlich) gekennzeichnet.

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat Acetaldehyd 1999 auf der Basis von tierexperimentellen Inhalationsstudien und Fall-Kontroll-Studien unter Berücksichtigung von Polymorphismen mehrerer Enzyme sowie unter Berücksichtigung der genotoxischen Wirkungen als möglicherweise kanzerogen für den Menschen eingestuft (IARC 1999): *„There is sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of acetaldehyde. There is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of acetaldehyde. Overall evaluation: Acetaldehyde is possibly carcinogenic to humans (Group 2B).“*

Im Jahr 2007 hat die IARC alkoholische Getränke bewertet und kam zu dem Schluss, dass sie für den Menschen kanzerogen sind (carcinogenic to humans (Group 1)) (IARC 2007). Da die gesundheitlichen Wirkungen bei verschiedenen alkoholischen Getränken beobachtet wurden, und im Hinblick auf die kanzerogene Wirkung von Ethanol in neueren tierexperimentellen Untersuchungen hat die IARC auch Ethanol in alkoholischen Getränken als kanzerogen für den Menschen eingestuft (carcinogenic to humans (Group 1)). Außerdem gelangte die IARC-Arbeitsgruppe zu der Auffassung, dass es Hinweise darauf gibt, dass Acetaldehyd, der im Stoffwechsel aus Ethanol gebildet wird, zur Entstehung von Speiseröhren-Tumoren beiträgt (IARC 2007). Die IARC kam im Oktober 2009 zu dem Schluss, dass Acetaldehyd in Kombination mit alkoholischen Getränken krebserzeugend („carcinogenic to humans (Group 1)“) ist (Secretan et al. 2009).

Von der MAK-Kommission wurde Acetaldehyd mehrfach bewertet, zuletzt im Jahr 2008. Dabei wurde auch die Bewertung von IARC (1999) berücksichtigt. Die MAK-Kommission hat für Acetaldehyd einen MAK-Wert von 50 ppm ( $\text{ml/m}^3$ ), das entspricht  $91 \text{ mg/m}^3$ , abgeleitet. Acetaldehyd wurde als krebserzeugender Arbeitsstoff der Kategorie 5 und Keimzellmutagen der Kategorie 5 eingestuft. Die Kategorie 5 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe umfasst Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung wird gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten zum Spezies-Vergleich. Die Kategorie 5 der Keimzellmutagene umfasst Stoffe, deren Wirkungsstärke als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum genetischen Risiko für den Menschen zu erwarten ist.

Außerdem erfolgte eine Einstufung von Acetaldehyd bezüglich einer möglichen Beeinträchtigung der Schwangerschaft in Gruppe C (eine fruchtschädigende Wirkung braucht bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden).

Das ehemalige Scientific Committee on Food (SCF) der EU-Kommission hat 1998 die Verwendung von Acetaldehyd zur Herstellung von Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen, bewertet und für Acetaldehyd und Propionsäurevinylester einen Gruppen-TDI-Wert von  $0,1 \text{ mg/kg KG}$  abgeleitet (SCF 1998).

### 3.4.2 Betrachtungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Aufgrund der Ähnlichkeit der chemischen Struktur von Acetaldehyd mit der des Formaldehyds ist auch ein Vergleich ihrer toxikologischen Wirkungen und der zugrunde liegenden möglichen Mechanismen in Betracht zu ziehen.

Das BfR hatte 2006 eine umfassende Neubewertung zu Formaldehyd durchgeführt und vorgeschlagen, Formaldehyd nur im Hinblick auf die Aufnahme über die Atemluft als Humankanzerogen einzustufen. Bei Formaldehyd liegen der Tumorentstehung zwei biologische Wirkmechanismen zugrunde: Die zellschädigende Wirkung, die eine reaktive Zellproliferation auslöst und oberhalb einer bestimmten Konzentration wirksam wird, sowie genotoxische Wirkungen, die zu Veränderungen der Erbinformation führen können. Auf der Basis von Tierdaten zur Zellproliferation sowie von Humandaten zur sensorischen Irritation des oberen Respirationstraktes wurde deshalb für Formaldehyd eine tolerierbare Luftkonzentration als sogenannter „safe“ level abgeleitet, die bei  $0,1 \text{ ppm}$  (parts per million) – das sind  $0,124 \text{ mg/m}^3$  – liegt (Schulte et al. 2006, Appel et al. 2006).

Die MAK-Kommission hat für Acetaldehyd einen MAK-Wert von 50 ppm ( $\text{ml/m}^3$ ) abgeleitet, was  $91 \text{ mg/m}^3$  entspricht. Der MAK-Wert für Acetaldehyd ist somit 500-fach höher als der für Formaldehyd abgeleitete „safe“ level.

Potenzielle Unterschiede zwischen Acetaldehyd und Formaldehyd bestehen auch hinsichtlich des Ausmaßes der Bildung von DNA-Protein-Crosslinks. In einer Studie, in der die Bildung von DNA-Protein-Crosslinks *in vitro* untersucht wurde, war eine  $10^5$ -fach höhere Konzentration von Acetaldehyd nötig, um entsprechend viele DNA-Protein-Vernetzungen wie mit Formaldehyd zu bilden (Kuykendall and Bogdanffy 1992).

Bei einer vergleichenden Betrachtung von Acetaldehyd und Formaldehyd müssen auch mechanistische Aspekte berücksichtigt werden. In der Stellungnahme des BfR zu Formaldehyd (Appel et al. 2006) heißt es dazu:

*„Das Verständnis der Mechanismen, die der Induktion von Tumoren durch Formaldehyd zugrunde liegen, ist wesentlich für die Entscheidung, ob Risiken, die in Tierversuchen beobachtet werden, als relevant für den Menschen anzusehen sind. Betrachtungen zum Wirkmechanismus können auch genutzt werden, um einen praktischen Schwellenwert festzulegen. Eine Chemikalie kann das Krebsrisiko über eine Schädigung der DNA, über eine erhöhte Zellreplikationsrate oder über beides erhöhen. Die Zellreplikation kann über eine erhöhte Zellteilung (Mitogenese), in Folge einer gehemmten Apoptose oder durch Regenerationsprozesse erhöht werden, die auf zytotoxische Wirkungen folgen. Unabhängig davon, ob die Genotoxizität endogene oder exogene Ursachen hat, bedarf es der DNA-Replikation, um die genetischen Fehler irreversibel zu fixieren. Die DNA-Replikation bietet damit nicht nur mehr Möglichkeiten für Fehler, sie fixiert diese Fehler auch und verändert das Genom damit auf Dauer. Eine erhöhte DNA-Replikationsrate kann damit zu einem erhöhten Krebsrisiko führen. Selbst bei genotoxischen Chemikalien hängt die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Tumorzinzidenz wesentlich von der Zellproliferationsrate ab. Bei nicht genotoxischen Substanzen bildet die gesteigerte Zellproliferation sogar die Basis für die krebsauslösende Wirkung. Diese Substanzen und insbesondere solche, die ihre Wirkung nicht über rezeptorabhängige Mechanismen entfalten, werden meistens oberhalb einer bestimmten Dosis wirksam. Dieses Schwellenphänomen geht häufig mit zytotoxischen Wirkungen einher. Im Hinblick auf die Induktion von Nasentumoren durch Formaldehyd sollte daher berücksichtigt werden, ob 1) genotoxische Ereignisse die entscheidende Rolle spielen oder 2) ob die erhöhte Tumorzinzidenz ausschließlich aus sich wiederholenden zytotoxischen Ereignissen resultiert oder 3) ob möglicherweise eine Kombination aus Beiden vorliegt.“*

Ähnliche Überlegungen hatte die MAK-Kommission bei der Bewertung von Acetaldehyd (MAK 2008):

*„Die durch Acetaldehyd verursachten Tumoren können auf genotoxische und gewebeschädigende Wirkungen zurückgeführt werden. (...) Eine Aussage darüber, ob genotoxische oder zytotoxische Wirkungen bei der Tumorentstehung durch Acetaldehyd im Vordergrund stehen, ist gegenwärtig nicht möglich, da keine Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung bei nicht zytotoxischen Konzentrationen vorliegen. (...) Im Unterschied zu Formaldehyd wird mit Acetaldehyd eine Vielfalt stabiler DNA-Addukte gebildet. Der quantitative Beitrag der DNA-Addukte für die Kanzerogenese durch Acetaldehyd ist derzeit unklar, da ihre Bildung *in vivo* nicht untersucht wurde und Messungen oder Berechnungen der Konzentration von Acetaldehyd im Nasenschleimhautepithel nach Acetaldehyd-Exposition fehlen und so auch kein Vergleich mit *In-vitro*-Daten möglich ist.“*

### 3.4.3 Anmerkungen zu speziellen Aspekten

In der Publikation von Lachenmeier und Sohnius (2008) kommen die Autoren auf der Basis der dort zitierten Publikationen von Homann et al. (1997) und Salaspuro et al. (2002) zu dem Schluss, dass eine Konzentration von 50-100  $\mu\text{mol/L}$  Acetaldehyd (z.B. im Speichel) potenziell kanzerogen sei („According to the studies mentioned in the introduction, the potential carcinogenic level of acetaldehyde is approximately 50-100  $\mu\text{M}$ .“). In der Einleitung heißt es bei Lachenmeier und Sohnius (2008): *“The mutagenic and carcinogenic changes caused by acetaldehyde can already occur with an acetaldehyde concentration from 40 to 200  $\mu\text{mol/L}$  (Homann et al., 1997a; Salaspuro et al., 2002).”* Dazu ist anzumerken, dass sich eine Aussage bezüglich einer Acetaldehyd-Konzentration im Speichel, die potenziell kanzerogen wäre, nicht unmittelbar aus den von Lachenmeier und Sohnius zitierten Publikationen ableiten lässt. Homann et al. (1997) haben bei Probanden, die moderate Alkoholmengen (0,5 g Ethanol/kg KG) getrunken hatten, bis zu 143  $\mu\text{mol/L}$  Acetaldehyd im Speichel gefunden. Homann et al. zitieren Studien, in denen Acetaldehyd *in vitro* in Konzentrationen von 40 bis 1000  $\mu\text{mol/L}$  zu genotoxischen Effekten geführt hat, und diskutieren, dass die Übertragbarkeit von *in-vitro*-Daten auf die *in-vivo*-Situation schwierig sei, dass zumindest aber angenommen werden könne, dass unter bestimmten Umständen die Konzentration von Acetaldehyd *in vivo* im Speichel für eine Induktion von Mutationen ausreichend sei („Although the transferability of *in vitro* data obtained in cell cultures to an *in vivo* organism is difficult, it can at least be concluded, that under certain circumstances the *in vivo* salivary acetaldehyde levels would be sufficient to cause severe mutagenic damages.“). Dies ist eine Hypothese, die eine gewisse Berechtigung haben mag. Sie ist aber kein Beleg für eine kanzerogene Wirkung. Ebenso wenig lässt sich aus den hier zitierten Publikationen eine kanzerogene Konzentration ableiten.

### 3.4.4 Schlussfolgerungen

Die von nationalen (MAK-Kommission) und internationalen (IARC) Expertengremien vorgenommenen Bewertungen des kanzerogenen Potenzials von Acetaldehyd basieren im Wesentlichen auf Inhalationsstudien mit lokaler Wirkung. Die Ergebnisse dieser Studien sind nicht auf die Situation nach oraler Exposition extrapolierbar. Die einzige verfügbare Studie zur Kanzerogenität von Acetaldehyd nach oraler Applikation an Ratten (Sofritti et al. 2002) eignet sich nicht, ein Risiko für eine kanzerogene Wirkung einer oralen Aufnahme von Acetaldehyd abzuleiten. Es gibt Hinweise auf ein mögliches kanzerogenes Potenzial aus Human-Studien, in denen eine Assoziation der Krebshäufigkeit mit dem Genuss alkoholischer Getränke unter Berücksichtigung des Enzym-Status (Polymorphismus) der an der Verstoffwechslung von Ethanol und Acetaldehyd beteiligten Enzyme untersucht wurde. Die IARC kam im Oktober 2009 zu dem Schluss, dass Acetaldehyd in Kombination mit alkoholischen Getränken krebserzeugend („carcinogenic to humans (Group1)“) ist. Dies ist eine Beschreibung des Gefährdungspotenzials. Eine sichere Risikobewertung im Hinblick auf ein kanzerogenes Potenzial nach oraler Exposition ist aber auf der Basis der verfügbaren Daten nicht möglich. Somit kann derzeit auch nicht abgeschätzt werden, welchen Anteil Acetaldehyd an der kanzerogenen Wirkung von alkoholischen Getränken hat.

Die Ergebnisse aus der Lebensmittelüberwachung in Karlsruhe und Freiburg und die Publikation von Lachenmeier und Sohnius (2008) liefern hilfreiche Daten zu Acetaldehydgehalten in alkoholischen Getränken, aber keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse, da das Vorkommen von Acetaldehyd in alkoholischen Getränken auch schon zuvor bekannt war. Das gilt auch für das Gefährdungspotenzial. Die mögliche gesundheitsschädigende Wirkung von alkoholischen Getränken ist als bekannt vorauszusetzen. Von den zuständigen Einrichtungen wird aus gesundheitlicher Sicht grundsätzlich geraten, alkoholische Getränke allenfalls

nur in moderaten Mengen und nicht täglich zu konsumieren. Entsprechende Empfehlungen sind beispielsweise vom wissenschaftlichen Kuratorium der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V. publiziert (Seitz et al. 2008).

Das BfR hält es auf der Basis der verfügbaren Daten aber für gerechtfertigt, die gesundheitliche Unbedenklichkeit einer Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff zu hinterfragen. Diese Frage wird zur Zeit mit der BfR-Kommission für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe diskutiert.

#### 4 Literatur

Amerine MA (1958) Acetaldehyde formation in submerged cultures of *Saccharomyces beticus*. *Appl Microbiol.* 6(3): 160-168.

Appel KE, Bernauer U, Herbst U, Madle S, Schulte A, Richter-Reichhelm HB, Gundert-Remy U (2006) Kann für Formaldehyd eine „sichere“ Konzentration abgeleitet werden? – Analyse der Daten zur krebserzeugenden Wirkung. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 11 (6) 347-361.

BfR (2007) Ausgewählte Fragen und Antworten zu PET-Flaschen. FAQ des BfR vom 10. September 2007  
[http://www.bfr.bund.de/cm/276/ausgewaehlte\\_fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_pet\\_flaschen.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/276/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_pet_flaschen.pdf)

Bruinen de Bruin Y, Koistinen K, Kephelopoulos S, Geiss O, Tirendi S, Kotzias D (2008) Characterisation of urban inhalation exposures to benzene, formaldehyde and acetaldehyde in the European Union: comparison of measured and modelled exposure data. *Environ Sci Pollut Res Int.* 15(5):417-430.

CoE (2000) Council of Europe, Flavouring substances and natural sources of flavourings, Strasbourg

CVUA Freiburg (2008) Acetaldehyd in Spirituosen. Unveröffentlichte Daten vom 01.10.2008.

ECB (2005) Draft Risk Assessment Report Vinyl acetate. Draft of 04.05.2005, Seite 112. European Chemicals Bureau.  
[http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/DRAFT/R059\\_0807\\_env\\_hh.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R059_0807_env_hh.pdf)

EFSA (2004) Statement of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, and Materials in Contact with Food (AFC Panel) on Estimation of intakes in the course of the safety assessment of chemically defined flavourings (expressed on 13 July 2004). Annex to minutes of the 7th meeting of the AFC Panel held on 12-13 July 2004.  
[http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Event\\_Meeting/afc\\_minutes\\_07\\_en1.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Event_Meeting/afc_minutes_07_en1.pdf?ssbinary=true)

Egle JL (1970) Retention of inhaled acetaldehyde in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 174(1): 14-19, zitiert nach MAK (2008).

Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients (1995) Volume II, Third edition, CRC Press.

Fornachon JC (1953) The accumulation of acetaldehyde in suspensions of yeasts. *Aust J Biol Sci.* 6(2): 222-233.

Homann N, Kärkkäinen P, Koivisto T, Nosova T, Jokelainen K, Salaspuro M (1997) Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. *J Natl Cancer Inst.* 89(22):1692-7.

IARC (1999) International Agency for Research on Cancer, WHO. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Volume 71, part two, 319-335.

IARC (2007) International Agency for Research on Cancer, WHO. Volume 96: Alcoholic Beverage Consumption and Ethyl Carbamate (Urethane). Meeting 6–13 February 2007, Summary. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol96-summary.pdf>

Ishikawa H, Yamamoto H, Tian Y, Kawano M, Yamauchi T, Yokoyama K (2003), Effects of ALDH2 gene polymorphisms and alcohol-drinking behavior on micronuclei frequency in non-smokers. *Mutation Research* 541(1-2): 71-80.

JECFA (1998) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, SAFETY EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS, Food Additives Series 40 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm>

Jokelainen K, Parkkila S, Salaspuro M, Niemelä O (2000) Covalent adducts of proteins with acetaldehyde in the liver as a result of acetaldehyde administration in drinking water. *J Hepatol.* 33(6): 926-32, zitiert nach MAK (2008).

K-Tipp (2008) Heikle Stoffe im Mineralwasser. K-Tipp Nr. 10, 21. Mai 2008 [http://www.ktipp.ch/themen/beitrag/1032720/Mineralwasser\\_Bedenkliche\\_Substanzen](http://www.ktipp.ch/themen/beitrag/1032720/Mineralwasser_Bedenkliche_Substanzen)

Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1992) Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutat Res.* 283(2): 131-136.

Lachenmeier DW, Sohnius E (2008) The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food and Chemical Toxicology* 46, 2903-2911.

Lund ED, Kirkland CL, Shaw PE (1981) Methanol, ethanol, and acetaldehyde contents of citrus products. *J AGRIC FOOD CHEM* 29: 361-366.

MAK (2008) DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission), Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen). 1. – 45. Lieferung 2008. Acetaldehyd, 44. Lieferung 2008, 1-50.

Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Kärkkäinen P, Mäkisalo H, Ohisalo J, Salaspuro M (1996) Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. *J Pathol.* 178(4): 469-474, zitiert nach MAK (2008).

Morimoto K, Takeshita T (1996) Low Km aldehyde dehydrogenase (ALDH2) polymorphism, alcohol-drinking behavior, and chromosome alterations in peripheral lymphocytes. *Environ Health Perspect.* 104 Suppl 3: 563-567, zitiert nach Seitz and Stickel (2007).

Pawlicka E, Bańkowski E, Sobolewski K (1991) Chronic intoxication with acetaldehyde stimulates collagen biosynthesis in rat liver. *Arch Toxicol.* 65(8):678-80.

SCCNFP (2004) Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers concerning acetaldehyde.  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out275\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out275_en.pdf)

SCF (1998) Opinion of the Scientific Committee on Food on an additional list of monomers and additives for food contact materials (adopted the 18 September 1998).  
[http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out16\\_en.html](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out16_en.html)

Schulte A, Bernauer U, Madle S, Mielke H, Herbst U, Richter-Reichhelm HB, Appel KE, Gundert-Remy U (2006) Assessment of the carcinogenicity of formaldehyde [CAS No. 50-00-0], BfR-Wissenschaft 02/2006, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin.

Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009) A review of human carcinogens - Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 10(11):1033-1034.

Seitz and Meier (2007) The role of acetaldehyde in upper digestive tract cancer in alcoholics. *Translational Research* 149(6): 293-297.

Seitz HK, Stickel F (2007) Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 7(8):599-612.

Seitz HK, Bühringer G, Mann K (2008) Grenzwerte für den Konsum alkoholischer Getränke, Empfehlungen des Wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS, in: *Jahrbuch Sucht 2008*, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg.), Neuland, Geesthacht, 205-209.

Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Clary JJ (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol.* 26(5): 447-452, zitiert nach MAK (2008).

VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. – Version 10.1.1 – Zeist (The Netherlands) : TNO Quality of Life, 1963-2008

WHO (1995) Acetaldehyde. IPCS – Environmental health criteria No 167, WHO, Genf, zitiert nach MAK (2008).