

1985:

5. **Ulf Ulfvarson, Rolf Alexandersson, Leif Aringer, Brigitta Anshelm-Olson, Ulla Ekholm, Göran Hedenstierna, Christer Hogstedt, Bo Holmberg, Gösta Lindstedt, Ester Randma, Gunnar Rosén, Marja Sorsa och Eva Svensson:**
Hälsoeffekter vid exponering för motoravgaser.
6. **Bodil M Jakobsen och Allan Astrup Jensen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.
56. Hydrazin och hydrazinsalter.
7. **Åke Swensson och Axel Wannag:**
Undersökningar över inverkan på lungorna av mineralet nefelinsyenit
I. Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten.
E. Glöersen och J.R. Vale:
II. Lungmedicinsk undersökning av exponerade arbetare.
8. **Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf, Rasmus Bjurström och Marianne Byfält-Nordqvist:**
Exponering för styren.
I. Upptag, distribution, metabolism och elimination hos människa.
Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf och Marianne Byfält-Nordqvist:
II. En jämförelse mellan enbart styrenexponering och blandexponering med aceton.
9. **Bengt Sjögren:**
Respiratory disorders and biological monitoring among electric-arc welders and brazers.
10. **Ronnie Lundström:**
Vibration exposure of the glabrous skin of the human hand.
11. **Carl-Göran Ohlson:**
Lung function and mortality among asbestos exposed factory workers.
12. **Göran Lidén:**
Jämförelse av två typer på föravskiljare för provtagning av respirabelt damm.
13. **Unn Arnesen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 57. Oljedimma.
14. 10th International Congress of Biomechanics. Umeå, June 15-20, 1985. Abstract Book.
15. **May Hultengren, Bengt-Olov Hallberg och Jan Rudling:**
Utvärdering av aktiva och passiva metoder för personburen mätning av kvävedioxid i industrimiljö.
16. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Bo Holmberg:**
Dödlighet och cancersjuklighet bland gummiindustriarbetare. Uppdatering av en kohortstudie.
17. **Sture Elnäs, Désirée Hagberg och Ingvar Holmér:**
Elektriskt uppvärmd modell för simulering av fotens värmebalans.
18. **Leif Aringer:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensolperoxid, cyklohexanonperoxid, dikumylperoxid, metyletylketonperoxid.
19. **Åke Swensson och Kurt Andersson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 58. Disocyanater.
20. **Staffan Skerfving och Maths Berlin:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 59. Oorganiskt kvicksilver.
21. **Birgitta Anshelm Olson:**
Early detection of industrial solvent toxicity: The role of human performance assessment.
22. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Ulf Jonsson:**
Hälsoeffekter av yrkesmässig exponering för polyklorerade bifenyler (PCB) bland kondensatorarbetare - epidemiologisk och medicinsk undersökning.
23. **Lisbeth Ehlert Knudsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 60. Propylenoxid.
24. **Ulla Hass och Ole Ladefoged:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 61. Redestilleret petroleum (Fotogen).
25. **Jan Sundell och Lars Olander:**
Källstyrkor - Typkällor - Ventilation.
26. **Pertti Kuusisto:**
Utvärdering av mätstrategier för kontroll av kvartsexponering.
27. **Ed. Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Seventh Swedish - Yugoslavian Symposium on Occupational Health Umeå, May 20-22 1985.
28. **Jan-Olof Levin, Kurt Andersson och Carl-Axel Nilsson:**
Syntetiska porösa polymerer som adsorptionsmaterial vid provtagning av organiska ämnen i arbetsplatsluft. En översikt.
29. **Nils Lundgren och Kaj Elgstrand:**
Arbetsvetenskaplig litteratur - en kommenterad bibliografi.
30. **Per Malmberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden: Bomullsamm.
31. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 6.
32. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. VI.
33. **Ingvar Lundberg, Ing-Mari Andersson och Gunnar Rosén:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet hos färgindustriarbetare med långvarig exponering för organiska lösningsmedel.
34. **Helgi Gudbergsson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater.

NORDISK EKSPERTGRUPPE FOR
DOKUMENTASJON AV GRENSEVERDIER

69.

ACETALDEHYD

av

Kolbjørn Zahlsen og Odd G. Nilsen

Trondheim, juni 1986

ISBN 91-7464-311-8

ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

FORORD

Innenfor Nordisk ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkeshygieniske grenseverdier er det nedsatt en ekspertgruppe til å lede arbeidet.

Børge Fallentin	Arbejdsrådsinstituttet København
Bjørn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutjonen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Rihimäki	Instituttet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Institutionen för arbetsvetenskap KTH, Stockholm
Vesa Vaaranen	Instituttet för arbetshygien Helsingfors

Målsettingen er, med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, om mulig å fastlegge en dose-effekt og dose-responsvurdering, som kan legges til grunn for diskusjonen om en yrkeshygienisk grenseverdi. Dette er oftest ikke mulig og da blir oppgaven å vurdere den litteratur som finnes. Ekspertgruppen skal derimot ikke gi direkte forslag til en yrkeshygienisk grenseverdi.

Litteratursøking og innsamling av materiale besørjes av et sekretariat ved dokumentalist Gunilla Heimbürger. Sekretariatet har sitt sete ved den arbeidsmedisinske avdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen av det innsamlede materialet og utarbeidelsen av prelimære dokumentutkast, som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens stillingstagen,

utføres i de enkelte land av personer som er utpekt av de respektive lands deltakere i ekspertgruppen.

Kun artikler som er blitt vurdert som pålitelige og av betydning for den aktuelle diskusjon, er behandlet i dokumentet.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i mol/l, eller mg/kg, luftkonsentrasjoner i mg/m³. I de tilfeller hvor konsentrasjonene i de refererte arbeider ikke er uttrykt i disse enheter, er de regnet om med de opprinnelige verdiene i parentes.

Vurdering av litteraturmaterialet og det sammenskrevne arbeidsutkast som ligger til grunn for dette dokumentet, er utført av cand. real. Kolbjørn Zahlén og cand. real./dr. philos. Odd G. Nilsen, Institutt for farmakologi og toksikologi, Det Medisinske fakultet, Universitetet i Trondheim. Referent: Bjørn Gylseth, Yrkeshygienisk institutt, Oslo.

Dokumentforslaget ble diskutert med ekspertgruppen, bearbeidet og antatt ved ekspertgruppens møte 1985-12-10 som deres dokument.

INNHALDSFORTEGNELSE

	side
BAKGRUNN	7
FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER	7
TOKSIKOLOGI	8
1. METABOLSK MODELL	8
1.1. Opptak	8
1.1.1. Lunger	8
1.1.2. Mage-tarmkanal	8
1.1.3. Hud	8
1.2. Distribusjon	9
1.3. Biotransformasjon	10
1.4. Eliminasjon	11
1.4.1. Lunger	11
1.4.2. Nyrer	11
1.4.3. Mage-tarmkanal	11
1.5. Biologiske halveringstider	11
1.6. Faktorer som kan påvirke den metabolske modellen	12
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	13
3. ORGANEFFEKTER	14
3.1. Hud og konjunktiva	14
3.2. Respirasjonsorganer	15
3.2.1. Øvre luftveier	15
3.2.2. Bronkier og lunger	16
3.3. Lever	16
3.4. Nyrer	17
3.5. Blod og bloddannende organer	17
3.6. Mage-tarmsystemet	17
3.7. Hjerte og blodkar	18
3.8. Sentralnervesystemet	19
3.9. Perifere nervesystemet	20
3.10. Reproduksjonsorgan	20
3.11. Foster	20
3.12. Andre organer	21

		side
4.	ALLERGI	22
5.	GENOTOKSISKE EFFEKTER	22
5.1.	Mutasjoner i modellsystem	22
5.2.	Kromosomskader	22
6.	CARCINOGENE EFFEKTER	23
6.1.	Dyreforsøk	23
6.2.	Epidemiologiske undersøkelser	24
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	24
7.1.	Luftkonsentrasjoner	24
7.2.	Biologiske eksponeringsindikatorer	25
8.	SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	25
9.	FORSKNINGSBEHOV	28
10.	DISKUSJON	28
11.	SAMMENDRAG	29
12.	SUMMARY	30
13.	REFERANSER	31

APPENDIX I: LISTE OVER TILLATTE ELLER ANBEFALTE MAKSIMALKONSENTRASJONER AV ACETALDEHYD I LUFT

APPENDIX II: DOKUMENTER PUBLISERT AV NORDISK EKSPERTGRUPPE

BAKGRUNN

Acetaldehyd er en reaktiv lavmolekylær forbindelse med høyt damptrykk, fullstendig blandbar med vann og upolare organiske løsningsmidler som eter og benzen. Acetaldehyd har på grunn av sine reaktive egenskaper en betydelig anvendelse som reaktant i organisk syntese industrielt. Blant de viktigste produkter hvor acetaldehyd anvendes som reaktant kan nevnes: eddiksyre, eddiksyreanhydrid, pentaerythritol, pereddiksyre, pyridin, crotonaldehyd, 1,3-butylenglykol, paraldehyd, n-butanol m.fl. (38). Acetaldehyd ble tidligere produsert fra acetylen og etanol. Idag produseres på verdensbasis, mer enn 80% ved katalytisk oksydasjon av etylen (70).

FYSIKALSK-KJEMISKE DATA

Kjemisk navn	:	Acetaldehyd
Synonym	:	Etanal, etyl aldehyd, metyl formaldehyd
CAS-nr.	:	75-07-0
Bruttoformel	:	C ₂ H ₄ O
Strukturformel	:	CH ₃ - C ^o ₂ H
Molekylvekt	:	44,05
Kokepunkt (101,3 kPa)	:	20,8°C
Damptrykk (20°C)	:	98,6 kPa (740 mm Hg)
Tetthet		
væske	:	0,7834 g/ml
damp (luft = 1)	:	1,52
Omregningsfaktor	:	1 ppm = 1,800 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,556 ppm

TOKSIKOLOGI

1. METABOLSK MODELL

1.1. Opptak

1.1.1. Lunger

Forsøk med inhalasjon av 100-800 mg/m³ (0,1-0,8 µg/ml) acetaldehyd i 45 til 75 sekunder har vist at retensjonen hos mennesker er ca. 60% i gjennomsnitt. Retensjonen økte fra 45 til 70% når pustefrekvens ble senket fra 40 til 5 ganger pr. minutt. Total retensjon var lik for inhalasjon via nese eller munn, og uavhengig av tidevolumet. Retensjonen viste en synkende tendens ved økt acetaldehyd konsentrasjon i luft. Det ble konkludert med at pustefrekvens var den parameter som hadde størst betydning for retensjonen (31).

Tilsvarende undersøkelser med hund som forsøksdyr og inhalasjon av 400-800 mg/m³ (0,4-0,8 µg/ml) ga en retensjon på 55 til 61%. Det ble funnet at retensjonen var større i øvre luftveier enn i nedre (32).

Eksposering av rotter for 61.600 mg/m³ (1,4 µmol/ml) acetaldehyd (gjennomsnitt av 6 målinger) i 2 timer ga en konsentrasjon av acetaldehyd i blod på 1,55 mmol/l (96).

1.1.2. Mage-tarmkanal

Undersøkelse av akutt toksisitet av acetaldehyd hos rotter har vist at respirasjonsbesvær og anestetisk effekt inntreffer allerede 3-10 minutter etter peroral administrasjon av 18 mmol/kg (oral LD 90) (85). De hurtige effekter indikerer at acetaldehyd absorberes effektivt via mage-tarmsystemet.

1.1.3. Hud

Hudabsorpsjon av acetaldehyd er ikke funnet undersøkt i litteraturen. Imidlertid viste et forsøk med kanin at en kontinuerlig hudkontakt med acetaldehyd i 4 timer ikke ga opphav til korrosive skader som kunne antas å nedsette hudens barrierefunksjon. Høy flyktighet og hurtig avdampning ved hudkontakt er faktorer som synes å nedsette betydningen av hudopptak som opptaksvei (74).

1.2. Distribusjon

Distribusjon av acetaldehyd fra blod til lever, nyre, milt, hjertemuskulatur og skjelettmuskulatur er undersøkt i rotte etter inhalasjon (49). Selv om eksponeringsbetingelsene ikke var optimalt standardisert (atmosfærekonsentrasjon i løpet av én times eksponering ble oppgitt å ligge innenfor området 1-20 mM, dette svarer til 44.000-880.000 mg/m³, verdier som synes å ligge usannsynlig høyt og med stor spredning), gir undersøkelsen ny viktig informasjon. Umiddelbart etter én times eksponering oppgis følgende blod- og vevskonsentrasjoner (mg/kg); Blod: 53,3, lever: 2,4, nyre: 9,4, milt: 8,1, hjertemusculatur: 12,2 og skjelettmuskulatur 15,2 (henholdsvis: 1.210, 55, 213, 183, 277 og 345 µmol/kg). Organkonsentrasjonene av acetaldehyd er vesentlig lavere enn blodkonsentrasjonene. Lavest konsentrasjon av acetaldehyd ble funnet i lever, og forfatterne antyder at dette kan skyldes en effektiv levermetabolisme av acetaldehyd (49).

Fordelingskoeffisienten mellom humant blod og luft ble for acetaldehyd målt til 189 in vitro ved 34°C. Den tilsvarende fordelingskoeffisient vann/luft ble i samme forsøk funnet å være 190, hvilket indikerer at acetaldehyd fordeles relativt uniformt mellom vannfase og blodkomponenter (90). De høye verdiene for fordelingskoeffisientene er i overensstemmelse med acetaldehyds høye vannløselighet som sammen med reaktivitet kan forklare den høye deponering av inhalert acetaldehyd i de øvre deler av luftveggen (32).

Infusjon av acetaldehyd (2 ml/min i 10 min av en 0,075% løsning) via vena jugularis hos geit ga acetaldehydkonsentrasjoner i cerebrospinalvæske som var 10-20% lavere enn i blod, men godt korrelert til blodkonsentrasjonen både under og etter infusjonsperioden (48). Forsøket viser at acetaldehyd relativt lett passerer blod-liquorbarrieren både under distribusjons- og eliminasjonsfasen, og at likevekt innstilles raskt mellom blod og cerebrospinalvæske.

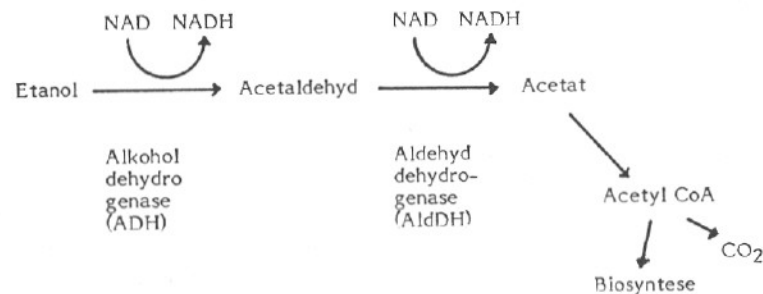
200 mg/kg acetaldehyd gitt intraperitonealt til gravide mus ga konsentrasjoner av acetaldehyd på henholdsvis 185 og 77 mg/kg i morens blod og fostervev umiddelbart etter administrasjon (11). Forsøket indikerer at acetaldehyd passerer placentabarrieren.

Det er vist at acetaldehyd bindes kovalent til proteiner i erytrocyttmembraner, hemoglobin, plasmaproteiner og mikrosomale proteiner i lever

(35, 91, 60). Kvantitative undersøkelser har vist at acetaldehyd har svært høy affinitet til erytrocytter. Bindingskapasitet er målt til 1,2 $\mu\text{mol/ml}$ blod for mennesker (42) og 8,2 $\mu\text{mol/ml}$ blod for rotter (34). At acetaldehyd bindes sterkt (reversibelt og irreversibelt) til blodkomponenter er også indikert ved en lav gjenfinningsprosent av acetaldehyd (50-85%) (98, 59) fra humant blod i forbindelse med utprøving av analysemetodikk. Tilsvarende eksperimenter med rotteblod har gitt verdier helt ned til 32% av tilsatt mengde (27).

1.3. Biotransformasjon

Biotransformasjon av acetaldehyd er undersøkt i forbindelse med omsetning av etanol. Acetaldehyd dannes fra etanol via enzymet alkohol dehydrogenase i cytosol som vist nedenfor:



Acetaldehyd oksyderes deretter meget effektivt til acetat via aldehyd dehydrogenase (AldDH) enzymer (58). Forskjellige isoenzymer av AldDH med ulike K_m -verdier er påvist i rottelever. Mitokondrielt AldDH antas å ha størst kvantitativ betydning for acetaldehydmetabolismen totalt (56).

Leveren er det viktigste organet for biotransformasjon av acetaldehyd, men betydelig aktivitet er påvist også i nyre, hjerne, skjelettmuskulatur og hjerte (22). AldDH aktivitet er også funnet i erytrocytter i blod (42), men antas, på tross av en betydelig aktivitet, å representere mindre enn 1% av AldDH aktivitet i lever (46).

Xanthin oxidase og aldehyd oxidase er også funnet å oksydere acetaldehyd til acetat, men disse har mindre kvantitativ betydning enn AldDH (53).

Acetat dannet fra acetaldehyd går inn i naturlig endogen metabolisme, og vil i hovedsak oksyderes til CO₂ via trikarboksylsyre-syklus eller inngå i syntese av endogene forbindelser via acetyl CoA (53, 80). Dyreforsøk har vist at ca. 90% av acetaldehyd dannet ved etanolmetabolisme omsettes til acetat (38).

En genetisk betinget lavere AldDH kapasitet hos orientaler i forhold til kaukasiere, antas å være årsak til at kardiovaskulære symptomer hyppigere er observert hos førstnevnte gruppe ved inntak av etanol. Disse symptomene skyldes antakelig høyere konsentrasjoner av acetaldehyd som akkumuleres pga. nedsatt biotransformasjon (58).

1.4 Eliminasjon

1.4.1. Lunger

Data for respiratorisk eliminasjon etter administrasjon av acetaldehyd er ikke funnet i litteraturen.

Acetaldehydkonsentrasjonen er målt i rotteblod etter inhalasjon i 2 timer (96) og i blod og cerebrospinalvæske hos geit etter infusjon i 20 min (48). Resultatene indikerer at acetaldehyd fjernes effektivt fra blod og rikt perfuserte organer som hjernen (pkt. 1.5). Dersom distribusjonslikevekt antas å ha vært oppnådd i disse forsøkene, kan eliminasjon ved levermetabolisme alene neppe forklare såvidt hurtige initiale fall i blod- og vevskonsentrasjoner av acetaldehyd. Lungeeliminasjon ser derfor ut til å ha en vesentlig betydning for eliminasjon av acetaldehyd.

1.4.2. Nyrer

Opplysninger om eliminasjon av acetaldehyd via nyrene er ikke funnet. Acetat elimineres i liten grad via urin (41).

1.4.3. Mage-tarmkanal

Ingen data er funnet i litteraturen.

1.5. Biologiske halveringstider

Halveringstiden for acetaldehyd er undersøkt i rotteblod etter inhalasjon (49) (pkt. 1.2). Målinger 0, 5, 15 og 25 min etter avsluttet eksponering viste blodkonsentrasjoner på hhv. 1.000, 250, 80 og 3 $\mu\text{mol/l}$, hvilket gir en halveringstid på 3,1 minutter.

Etter inhalasjon av 61.600 mg/m^3 ($1,4 \text{ } \mu\text{mol/ml}$) acetaldehyd i 2 timer, avtok konsentrasjonen av acetaldehyd i blodet hos rotte raskt i løpet av de 20 første min etter eksponeringen. 4, 12, 16 og 20 min etter avsluttet eksponering var blodkonsentrasjonene henholdsvis 1,55, 0,87, 0,35 og 0,02 mmol/l (96).

Etter inhalasjon av 13.200 mg/m^3 ($0,3 \text{ mmol/l}$) i 2 timer ble det i rotter funnet 0,7, 0,2 og 0,1 mmol/l acetaldehyd i blod 5, 15 og 20 min etter avsluttet eksponering (84).

Rotter gitt en dose på 100 mg/kg acetaldehyd intraperitonealt oppnådde en maksimal konsentrasjon i blodet på $57 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($0,25 \text{ mg/100 ml}$) 3 min etter injeksjon gradvis synkende til $27 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($0,12 \text{ mg/100 ml}$) i løpet av de påfølgende 30 min (29).

Reduksjon av acetaldehydkonsentrasjonen i blod og cerebrospinalvæske (CSF) etter infusjon av 2 ml/min i 20 min av en 0,075% acetaldehydløsning ble funnet å være tilnærmet lik for begge compartmentene. Fra maksimalkonsentrasjoner på henholdsvis 38 og $34 \text{ } \mu\text{mol/l}$ i blod og CSF ble konsentrasjonene halvert i løpet av 5-10 min initialt. I tidsrommet fra 25 til 50 min etter eksponering sank de samme konsentrasjoner fra 24 og $20 \text{ } \mu\text{mol/l}$ til henholdsvis 10 og $7 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (48).

De blodkonsentrasjonsmålinger som er utført for acetaldehyd indikerer en initial halveringstid på 3-10 min. Materialet er ikke tilstrekkelig for en nøyaktig angivelse av kinetiske parametre.

1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modellen

Kinetikk og effekter av acetaldehyd hos pattedyr kan påvirkes ved samtidig eksponering av andre forbindelser. Interaksjon er vist å kunne skje via to forskjellige hovedmekanismer; ved inhibisjon (konkurrerende eller ikke-konkurrerende) av aldehyd dehydrogenase eller ved kovalent ikke-enzymatisk dannelse av addukter med acetaldehyd.

Ikke-konkurrerende inhibisjon av AldDH med nedsatt metabolisme av acetaldehyd og en økt konsentrasjon av acetaldehyd i organismen som resultat, har en observert for forbindelsene disulfiram (antabus) (13, 26, 44), kalsium karbimid (13), klorpropamid (5), 1-aminocyklopropanol (13) og cyanamid (18).

I forbindelse med yrkesmessig løsningsmiddeleksponering kombinert med etanolinntak har en ofte sett tilfeller av etanolintoleranse og symptomer (rødhet i ansikt, "flushing face") grunnet vasodilatasjon. Dette tilskrives en oppkonsentrering av acetaldehyd i blod. Interaksjonen synes å omfatte løsningsmidler som oksyderes via alkohol-, aldehyd- og karboksylsyretrinn over ADH og AldDH-enzymene. Kombinasjonseksponering har i flere forsøk vist seg å gi økte blodkonsentrasjoner av acetaldehyd (fra etanol) så vel som økte konsentrasjoner av løsningsmiddel i blod (77). Økte blodkonsentrasjoner av acetaldehyd er også observert etter eksponering av forsøksdyr for trikloretylen (62, 76), dimetylformamid (43, 76) og xylene (76, 77) sammen med etanol. Det antas at mekanismen bak disse interaksjonene er at løsningsmidlenes metabolitter kompetitivt inhiberer metabolismen av acetaldehyd via AldDH. En liknende effekt er også sett etter eksponering for løsningsmidlet karbondisulfid (CS_2). Det antydes at effekten kan være forårsaket av thiokarbamat, en metabolitt av CS_2 med ikke-konkurrerende enzyminhiberende effekt i likhet med disulfiram (39).

Flere forbindelser er vist å gi en nedsettelse av acetaldehyd konsentrasjonen i blod ved direkte ikke-enzymatisk dannelse av addukter (13). Eksempler er L-cystein, L-glutathion, N-acetyl-L-cystein, thiamin, natrium metabisulfitt, L-cysteinsyre, L-ascorbinsyre og D-penicillamin (86, 13, 21).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

En reaktiv aldehydgruppe gjør at acetaldehyd lett reagerer med amino-, og sulfonyl-grupper, og i noen grad også med hydroksyl-grupper (13, 83).

Mest undersøkt er interaksjoner mellom acetaldehyd og aminogrupper i lavmolekylære aminer, aminosyrer, proteiner og nukleinsyrer. Slike reaksjoner skjer via dannelse av en Schiffs base og kan gi kovalent binding av aldehydet til en enkelt aminogruppe (Fig. 1) eller gi intra- eller intermolekylære kryssbindinger i eller mellom proteiner/DNA.



Fig. 1 Dannelse av Schiffs base ved reaksjon mellom aminogrupper og aldehyder (83).

Kovalente bindinger mellom acetaldehyd og proteiner er blitt karakterisert både som reversible (83, 59) og irreversible (59). Det synes imidlertid å være enighet om at reaksjonene gir opphav til relativt stabile forbindelser. Undersøkelse av reaksjoner mellom acetaldehyd og hemoglobin har vist forekomsten av både reversibel og irreversibel binding. Stabile addukter ble her funnet dannet etter reaksjon mellom acetaldehyd og lysin, valin og tyrosin, samt glykosylerte former av lysin og valin (35).

Addukt-dannelse mellom acetaldehyd og fosfolipider (fosfatidyletanolamin og fosfatidylserin) er vist in vitro med dannelse av N-etyl-derivater (Schiffs base) (52).

Det er blitt rapportert at acetaldehyd kan reagere med DNA (64), og indusere dannelse av kryssbindinger i humant DNA. Acetaldehyd er senere vist å danne addukter med nitrogenbaser i DNA. Bindingene er reversible og skjer ved dannelse av Schiffs baser med exocykliske aminogrupeer i guanin, adenin og cytosin (47).

Det er vist at acetaldehyd kan reagere kovalent med dopamin og gi dannelse av tetrahydroisoquinolin-forbindelser som salsolinol. Disse forbindelsene kan gi uttalte effekter på monoamin nevrotransmisjon ved stimulert frigivelse av og inhibert gjenoptak av monoaminer i nerveender, samt inhibisjon av monoamin oksydase (13).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud og konjunktiva

Irritasjon av øyne er rapportert hos mennesker etter 90 mg/m³ (50 ppm) acetaldehyd i 15 min. 360 mg/m³ (200 ppm) i 15 min resulterte i rødhet og forbigående konjunktivitt (24).

Effekter av acetaldehyd på hudoverflaten hos mennesker er ikke funnet beskrevet i litteraturen. På kanin ga applikasjon av acetaldehyd (0,5 ml/3 x 3 cm under gasstett plastfolie) med 4 timers kontakttid ikke opphav til irriterende eller korrosive effekter, verken umiddelbart eller i løpet av en 72 timers periode etter eksponering (74).

3.2. Respirasjonsorganer

3.2.1 Øvre luftveier

Høy løselighet i vann gjør at acetaldehyd i betydelig utstrekning deponeres i de øvre deler av luftveiene. Dette er i overensstemmelse med symptomer som irritasjon i nese og hals observert i forbindelse med yrkesmessig eksponering (24). Mild irritasjon i øvre luftveier ble registrert hos 14 menn eksponert for 241 mg/m³ (134 ppm) acetaldehyd i 30 min (24).

I rotter eksponert for 1.350, 2.700 og 5.400/1.800 mg/m³ acetaldehyd (750, 1.500 og 3.000/1.000 ppm) 6 timer/dag, 5 dager/uke i 27 mndr. ble det observert en doseavhengig forekomst av adenocarcinom (fra lukteepitel) og epitelcellecarcinom (squamous cell carcinoma) i neseregionen (Pkt. 6.1). Det ble dessuten funnet en doseavhengig degenerering av lukteepitel. I mellomste og høyeste doser ble det i neseregionen funnet metaplasi av plateepitel, og i høyeste dose ble det i tillegg funnet fortykning av submucosa. I et mindre antall dyr ble det registrert hyper- og metaplasi i luftrør ved høyeste dose (17).

Eksponering av hamster for 2.410 og 8.210 mg/m³ (1.340 og 4.560 ppm) 6 t/dag, 5 dager/uke i 90 dager ga luftveisirritasjon og histopatologiske forandringer, spesielt i øvre luftveier. Disse effektene var doseavhengige. Ingen effekter ble observert etter 700 mg/m³ (390 ppm). Det ble funnet nekrose, inflammatoriske forandringer og hyper/metaplasi av trakealcelleepitel ved den høyeste konsentrasjonen (54). Slike effekter ble også sett hos rotte etter tilsvarende eksponering i 4 uker. Her ble det registrert degenerative forandringer samt hyper- og metaplasi i øvre luftveier (nese og larynx) etter 9.000 mg/m³ (5.000 ppm), i tillegg ble en svak degenerasjon av neseepitel sett etter 720 mg/m³ (400 ppm) med samme varighet (2).

Effekt av acetaldehyd i luft på mucociliær aktivitet er undersøkt in vitro med eksidert trakealslimhinne fra kanin. I undersøkelsen hadde formaldehyd, acrolein og acetaldehyd de bratteste dose-respons kurver. Begynnende cilio-statisk effekt ble observert ved henholdsvis 18 mg/m³ (10 ppm) og 360-540 mg/m³ (200-300 ppm) for formaldehyd og acetaldehyd, mens de tilsvarende konsentrasjoner ved maksimal ciliotoksisk effekt var 24-36 mg/m³ (20-30 ppm) og ca. 9.000 mg/m³ (5.000 ppm) (25).

RD 50, den atmosfærekonsentrasjon som gir en nedsettelse av respirasjonsfrekvens til det halve av normalverdien, er blitt benyttet som et mål for sensorisk luftveisirritasjon. Denne parameter ble for acetaldehyd målt til 5.220 mg/m^3 (2.900 ppm) med mus som forsøksdyr (89). Tilsvarende undersøkelse for rotter har gitt RD 50 på 5.384 mg/m^3 (2.991 ppm) (3).

3.2.2. Bronkier og lunger

Effekt av acetaldehyd på nedre luftveier er ikke rapportert etter eksponering av mennesker.

9.000 mg/m^3 (5.000 ppm) acetaldehyd resulterte i umiddelbar dyspne hos rotter. Etter 4 ukers eksponering viste lungene en økning i vekt (2). En slik økning (10-25%) ble også registrert etter 8.210 mg/m^3 (4.560 ppm) i 90 dager (54). I forsøk med 5.888 mg/m^3 (3.271 ppm) acetaldehyd i opptil 10 timer til mus, marsvin og kanin ble det funnet blødninger og ødem i lungene, som også her syntes å ha økt i størrelse (81).

61.600 mg/m^3 (1,4 $\mu\text{mol/ml}$) acetaldehyd i 2 timer ga i rottelunge moderat interstitiell mononukleær infiltrasjon og i noen av forsøksdyrene interstitielle blødninger (95).

Hos rotter eksponert for 1.350, 2.700 og 5.400/1.800 mg/m^3 acetaldehyd (750, 1.500 og 3.000/1.000 ppm), 6 timer/dag, 5 dager/uke i 27 mndr. ble det ikke registrert (17) effekter på bronkier og lunger.

3.3 **Lever**

Ingen rapporter er funnet på leverskade hos mennesker etter eksponering for acetaldehyd. I forbindelse med etanolinduserte leverskader foreligger det imidlertid et betydelig forskningsmateriale hvor acetaldehyd, som reaktiv metabolitt av etanol, er blitt undersøkt som et mulig levertoksisk agens (57).

At acetaldehyd per se kan påvirke leveren biokjemisk, er vist i dyreforsøk med isolert lever, hepatocytter og subfraksjoner av leverceller. Acetaldehyd i relativt høye konsentrasjoner in vitro (1-3 mmol/l) kan inhibere mitokondrielle funksjoner i rottelever (20).

Acetaldehyd kan påvirke omsetningen av lipider i lever. Inhibisjon av fett-syreoksydasjon ble sett ved 1 mmol/l acetaldehyd i perfusert rottelever.

Gjentatt administrering av acetaldehyd økte innholdet av frie fettsyrer i plasma og innholdet av triglycider i leveren hos rotte (97). Det er foreslått at disse effektene av acetaldehyd kan skyldes en konkurranse mellom aldehyd dehydrogenase- og trikarboksylsyre-syklus-dehydrogenaser om mitokondrielt NAD (13).

Også karbohydratmetabolismen i lever kan påvirkes av acetaldehyd. I forsøk med rotte ga infusjon av acetaldehyd til 0,1 mmol/l i blodkonsentrasjon, en økt glykogenolyse observert som nedsatt innhold av glykogen i leveren og økt konsentrasjon av glukose i blodet (13, 72). Redusert glukoneogenese ble observert in vivo (71) og in vitro (19) ved en konsentrasjon på 0,12 mmol/l acetaldehyd (13, 19).

Acetaldehyd (0,12 mmol/l) ga nedsatt innhold av coenzym A i rottelever mitokondrier (13).

3.4 **Nyrer**

I litteraturen er det ikke rapportert om nyreskade som følge av acetaldehyd-eksponering.

3.5 **Blod og bloddannende organer**

Endringer er observert i erytrocyttenes morfologi og fragilitet ved kronisk etanolmisbruk. Videre undersøkelser har vist at acetaldehyd bindes kovalent til spectrin og actin i erytrocyttmembraner i intakte celler og i isolerte celledmembraner. Bindingene ledsages av endringer i erytrocyttenes morfologi som sannsynligvis kan tilskrives dannelse av spectrin-actin komplekser med høy molekylvekt, kryssbundet med acetaldehyd (pkt. 1.2). Morfologiske endringer av erytrocytter ble observert etter 1 mmol/l acetaldehyd i 2 timer (40). Rotter eksponert for 1.350, 2.700 og 5.400/1.800 mg/m^3 (750, 1.500 og 3.000/1.000 ppm) acetaldehyd 6 timer/dag, 5 dager/uke i 52 uker viste ingen endringer m.h.t. hematologi (MCV, MCH, MCHC) eller klinisk kjemi (glukose, ALP, ASAT, ALAT, total protein, albumin, urea) (17).

3.6 **Mage-tarmsystemet**

Acetaldehyd (0,75-1,0 mmol/l) er i forsøk in vitro vist å ha en dilaterende

effekt på glatt muskulatur i tarm fra marsvin (93). Det ble antatt at acetaldehyd her virker direkte på cellenivå og ikke via adrenerge mekanismer.

En doseavhengig økning i ekskresjon av magesyre ble funnet hos hunder etter intravenøs administrasjon av acetaldehyd (50-200 mg/kg over 1 t) (1). Den bakenforliggende mekanisme er ukjent.

3.7 Hjerte og blodkar

Effekter av acetaldehyd på det kardiovaskulære system kan grovt deles inn i to hovedkategorier etter virkningsmekanisme; indirekte effekter via frigivelse av katekolaminer og direkte effekter av acetaldehyd på det kardiovaskulære system.

Sympatomimetiske effekter forårsaket av acetaldehydindusert frigivelse av katekolaminer inkluderer økt hjerterefrekvens og -kontraktilitet, samt vasokonstriksjon. Disse endringene kan resultere i en økning av arterielt blodtrykk og dermed gi en økning i hjertets arbeidsmengde (13). I inhalasjonsforsøk med rotte ga 3.000 mg/m^3 ($3 \text{ } \mu\text{g/ml}$) i 1 min en signifikant økning av blodtrykket, mens konsentrasjoner fra 12.000 til 25.000 mg/m^3 (12 til $25 \text{ } \mu\text{g/ml}$) i 1 min i tillegg ga en signifikant økning av hjerterefrekvens (30). I in vivo forsøk og i forsøk med isolerte hjerter har konsentrasjoner av acetaldehyd fra $0,1$ til 1 mmol/l i blod/perfusjonsmedium gitt inotrop og kronotrop effekt på myokard. Ved høyere konsentrasjoner (10 - 30 mmol/l) kan disse effektene ledsages av vasokonstriksjon, noe som videre kan bevirke en baroreceptormediert senkning av hjerterefrekvens. De sympatomimetiske effektene på hjertet motvirkes av β -adrenerge antagonister, mens vasokonstriksjon blokkeres av α -adrenerge antagonister (13). Høye doser av acetaldehyd gir en utpreget depressiv effekt på hjertet, dette er sannsynligvis en direkte toksisk effekt av acetaldehyd på hjertemuskulaturen (61).

En vasodilaterende effekt ved infusjon av 12 mg/kg pr. minutt i hund, som også er sett ved perfusjon av isolerte hjertepreparater, er sannsynligvis en direkte effekt av acetaldehyd da β -adrenerge antagonister ikke endrer denne respons (4). Cystein derimot motvirker den vasodilaterende effekt. Det har derfor vært spekulert på om mekanismene her involverer reaksjon med sulfhydrylgrupper i vevet (13).

Det er vist i dyreforsøk at inhalasjon av acetaldehyd kan gi nekrose av celler i hjertemuskulaturen. 30.000 mg/m^3 (30 mg/l) acetaldehyd i 1 t økte andelen av nekrotiske myokardceller i rottehjerte 6 ganger. Det ble antatt at disse endringene skyldtes en indirekte effekt av økt konsentrasjon av katekolaminer i myokard (101). Eksponering av rotter for 61.600 mg/m^3 ($1,4 \text{ } \mu\text{mol/ml}$) acetaldehyd i 2 timer ga betydelige ultrastrukturelle endringer bl.a. av mitokondrier. Disse effektene ble ledsaget av en 5 ganger økt aktivitet av kreatin fosfokinase i serum 12 timer etter avsluttet eksponering (95).

3.8 Sentralnervesystemet

Luktegrenser for acetaldehyd er i litteraturen oppgitt til $0,13 \text{ mg/m}^3$ ($0,07 \text{ ppm}$) og $0,38 \text{ mg/m}^3$ ($0,21 \text{ ppm}$) (24).

Det foreligger ingen rapporter om effekter på sentralnervesystemet hos mennesker eksponert for acetaldehyd. Forsøk med mus viser at acetaldehyd i høye doser gir CNS-depresjon og bevisstløshet (13). Intraperitoneal administrasjon til mus av $4,55 \text{ mmol/kg}$ (200 mg/kg) ga ataxi og nedsatt motorisk aktivitet. Større doser hadde en søvninduserende effekt. ED_{50} (mean effective dose) for hypnotisk effekt var $6,25 \text{ mmol/kg}$ (275 mg/kg), en dose som ga en gjennomsnittlig blodkonsentrasjon av acetaldehyd på $2,5 \text{ mmol/l}$ (108 mg/l). En ytterligere økning av dosen ga økende grad av respirasjonsbesvær, og LD_{50} ble bestemt til $11,36 \text{ mmol/kg}$ (500 mg/kg). Denne dose ga 5 mmol/l (221 mg/l) acetaldehyd i blod (13).

Acetaldehyd påvirker frigivelse og metabolisme av noradrenalin, dopamin og serotonin i nervesystemet (13). Det er dessuten funnet at acetaldehyd kompetitivt kan inhibere omdannelsen av katekolaminmetabolitter via AldDH i hjernen. Inhibisjonen kan gi en opphopning av aldehydformer av katekolaminer med en tilsvarende senket konsentrasjon av syreformene, og i enkelte tilfeller en forskyvning av katekolaminomsetningen over til andre metabolske spor. Det er holdepunkter for at tilstedeværelse av acetaldehyd kan gi opphopning av dopaminmetabolitten dihydroksyfenyl-acetaldehyd som sammen med dopamin kan gi dannelse av tetrahydroisoquinolin-(THIQ)-forbindelsen tetrahydropapaverolin (THP) (13).

En har sett med mennesker og forsøksdyr at acetaldehyd (fra etanol) reagerer med dopamin og gir opphav til THIQ-forbindelsen salsolinol. THIQ-forbind-

elser innvirker på frigivelse og gjenopptak av monoaminer i nerveender, samt inhiberer monoamin oksidase (13).

Den toksikologiske signifikans av acetaldehydinduserte endringer i katekolaminnivåene er omdiskutert. En mulig sammenheng mellom dannelse av THP/THIQ og utvikling av etanolavhengighet har vært foreslått, men dette er idag ikke tilstrekkelig dokumentert (13).

3.9 Det perifere nervesystem

Effekter på perifere nerver er ikke beskrevet hos mennesker etter eksponering for acetaldehyd.

In vitro forsøk med isolerte nervesegmenter fra forskjellige species har vist at høye konsentrasjoner av acetaldehyd (3-50 mmol/l) gir nedsatt impulsoverføring (16, 92).

3.10 Reproduksjonsorganer

Effekter på reproduksjonsorganene er ikke beskrevet etter eksponering av mennesker for acetaldehyd.

I forsøk med perfusjon av testikler fra kanin ga 0,045 mmol/l (0,2 mg/dl) av acetaldehyd i perfusjonsmediet en 40% reduksjon av gonadotropin (hCG) stimulert testosteronsyntese (12).

3.11 Foster

Det er ikke rapportert om skader på avkom hos mennesker eksponert for acetaldehyd. Effekter av acetaldehyd på foster er imidlertid relativt grundig undersøkt i forbindelse med teratogene egenskaper hos etanol ("fetal alcohol syndrome").

Intravenøs administrasjon til mus av 0,7 og 1,4 mmol/kg acetaldehyd (0,1 ml av 1 og 2 vol % løsn. pr. 25 g kroppsvekt) pr dag i 3 dager (dag 7, 8 og 9 av graviditet) ga opptil 6 x økt incidens av fosterresorpsjoner samt nedsatt vekst og utvikling av foster. Alle effektene viste doseavhengighet. I tillegg ble det funnet misdannelser som åpen ryggmarg (69). Videre forsøk viste at 1,4

mmol/kg i 3 dager ga høyest incidens av fosterresorpsjon (4 x økning), mens samme dose én gang ga høyest incidens av ryggmargsdefekter i de overlevende fostre (15/56 mot 0/44 for kontroll) (68).

0,53 mmol/dag av acetaldehyd (2 x 0,5 ml 3 vol % løsn. pr. dag) intraperitonealt over hele graviditetsperioden ga et økt antall av fosterresorpsjoner hos rotter (29). Doser på 1,14 og 2,28 mmol/kg (50 og 100 mg/kg) ga reduksjon av ³H-thymidin inkorporasjon i DNA i fosterhjerne ned til henholdsvis 22 og 10% av kontrollverdiene (100%). Forfatterne antydte en mulig sammenheng mellom effekt på DNA-syntese og acetaldehydinduserte hjerneskader (29).

Rotter tilført 1,14, 1,70 eller 2,28 mmol/kg (50, 75 eller 100 mg/kg) intraperitonealt på dag 10, 11 og 12 av graviditet viste doseavhengig økt resorpsjon av foster, misdannelser (ødem, microcephali, micrognathi, micro-meli, hydrocephali, exencephali), samt blødninger og redusert vekst (87).

1,14 mmol/kg (50 mg/kg) acetaldehyd intraperitonealt til rotter fra dag 8 til 15 ga forsinket ossifikasjon og misdannelser i skjelett (88).

I forsøk med 8 dager gamle fostre fra mus eksponert in vitro i 28 timer for acetaldehydkonsentrasjoner på 0,17, 0,45 og 0,90 mmol/l (7,4, 19,7 og 39,4 mg/l) i mediet (sterilt rotteserum) ga samtlige konsentrasjoner abnormal CNS-utvikling og redusert DNA syntese. Høyeste konsentrasjon av acetaldehyd ga økt forekomst av ryggmargsdefekter (94).

In vitro eksperimenter med 10 dager gamle rottefostre inkubert med 5, 25, 50 og 75 µmol/l av acetaldehyd i 25 timer i inaktivert serum fra rotter og mennesker, ga doseavhengige effekter. Signifikant nedsettelse ble registrert for innhold av protein (79%) og DNA (68%) i fostre samt for total lengde (93%) og hodestørrelse (91%) (Kontroll = 100%) (15).

3.12 Andre organer

Perfusjon av binyre med 0,3 mmol/l acetaldehyd i mediet ga en 54% økning i ekskresjon av corticosteron (23).

4. ALLERGI

Sensibilisering er ikke rapportert i forbindelse med menneskers eksponering for acetaldehyd.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1 Mutasjoner i modellsystem

Acetaldehyd ga ingen mutagen effekt i Ames test (*Salmonella typhimurium*) med stammene TA 100 og TA 98, med og uten mikrosomale enzymer (82). Undersøkelse med TA 1530, 1535 og 1538 ga minimal mutagen aktivitet hvilket også ble resultatet i *E.coli* pol A⁺/pol A⁻ (79). I *Drosophila melonogaster* ble acetaldehyd funnet å gi letal mutasjon i hannlige kjønnsceller (99).

5.2 Kromosomskader

Økt frekvens av søsterkromatidutbytte (SCE) og kromosomaberrasjoner er påvist i forskjellige testsystemer etter eksponering for acetaldehyd *in vivo* og *in vitro*.

I hamster ovarieceller (CHO) ble det registrert en doserelatert 2-4 x økning av SCE med konsentrasjoner av acetaldehyd fra 0,09 til 0,18 mmol/l (0,5 til $1,0 \cdot 10^{-3}$ vol %) i 8 dager *in vitro* (67). En doseavhengig økning på opptil 5 x av SCE ble observert i CHO celler etter en times eksponering for 0,18 til 0,90 mmol/l ($7,8 \cdot 10^{-3}$ til $39,4 \cdot 10^{-3}$ g/l) acetaldehyd (28). Forsøk *in vitro* med hudfibroblaster fra rotte viste at 0,1 mmol/l acetaldehyd etter 12 t ga opphav til kromosomaberrasjoner (fragmentering, kromatidebrudd, kromosombrudd, akromatiske skader, asentriske fragmenter) og dannelse av mikronukleus (9). Også 10 og 1 µmol/l acetaldehyd i 120 t ga de samme effekter som er nevnt ovenfor (8). I mus gitt 0,5 eller 1 ml 0,018 mmol/l acetaldehyd (10^{-4} vol %) intraperitonealt ble det etter 28 timer registrert 1,5-2 x økt frekvens av SCE i benmargceller (65).

I humane lymfocytter ble det registrert en doseavhengig økning av SCE på 1,5-3 x etter 90 t eksponering *in vitro* for acetaldehyd konsentrasjoner fra 0,09 til 0,18 mmol/l (0,5 til $1,0 \cdot 10^{-3}$ vol %) (51). Ved konsentrasjoner fra 0,125 til 2 mmol/l i mediet ble det observert økning i SCE i humane lymfocytter på opptil 9 x (63).

Humane lymfocytter eksponert for acetaldehyd *in vitro* viste i tillegg til økt SCE, også økt frekvens av kromosombrudd og lengre cellesyklus ved konsentrasjoner høyere enn 360 µmol/l i mediet over 72 t (14). Forsøk med humane leukocytter har vist en doseavhengig økning i DNA-kryssbindinger etter inkubasjon med 10-20 mmol/l acetaldehyd i 4 t. Det ble her ikke observert økt frekvens av DNA-brudd (55).

Fra flere hold er det foreslått at acetaldehyd gir økt frekvens av SCE via en direkte interaksjon med DNA, sannsynligvis ved dannelse av DNA-kryssbindinger (45, 55, 78). Det er vist at acetaldehyd gir dannelse av addukter med nitrogenbaser i DNA (exocykliske aminogrupper i guanin, adenin og cytosin) (47).

6. CARCINOGENE EFFEKTER

6.1 Dyreforsøk

I rotter eksponert for 1.350, 2.700 og 5.400/1.800 mg/m³ acetaldehyd (750, 1.500 og 3.000/1.000 ppm), 6 timer/dag, 5 dager/uke i 27 mnd ble det funnet adenocarcinom (fra lukteepitel) og epitelcellecarcinom (squamous cell carcinoma) i neseregionen (100, 17).

Adenocarcinom ble observert i lavdose (22/100), midlere dose (59/106) og høydose (44/102). Den lavere incidens i høydosegruppen antas å skyldes en høyere mortalitet i denne gruppen. Adenocarcinom ble ikke registrert i kontrolldyr. Epitelcellecarcinom ble funnet med doserelatert incidens på henholdsvis 18/106 og 32/102 for midlere dose og høydosegruppen. I hver av lavdose og kontrollgruppene ble det funnet 1 epitelcellecarcinom. I en tidligere undersøkelse med samme strain ble spontanforekomst av denne type svulster funnet å være 3/99. I tillegg til neoplastiske effekter, ble det sett irreversibel hyper- og metaplasti i nasalregionen, ifølge forfatterne et sannsynlig tidlig stadium i tumorutviklingen (Pkt. 3.2.1) (17).

Forsøk med hamstere eksponert for acetaldehyd 7 timer/dag, 5 dager/uke i 52 uker ga negativt resultat ved en konsentrasjon på 2.700 mg/m³ (1.500 ppm) (36), mens 4.500/2.970 mg/m³ (2.500/1.650 ppm) i et tilsvarende forsøk (7 timer/dag, 5 dager/uke i 52 uker) med 29 ukers recovery ga tumorutvikling i larynx (10/43) og nese (3/53). Ingen tumorer ble funnet i kontrollgruppene.

Hyper/metaplasi ble registrert i neseregionen i 35 av 53 eksponerte dyr og i 17 av 43 dyr i larynx (37). I det sistnevnte forsøk ble det eksponert 7 timer/dag 5 dager/uke med gradvis reduksjon av atmosfærekonsentrasjonen (Uke 1-9: 4.500 ppm, uke 10-20: 2.250 ppm, uke 21-29: 2.000 ppm, uke 30-44: 1.800 ppm, uke 45-52: 1.650 ppm).

6.2 Epidemiologiske undersøkelser

I en kjemisk bedrift ble det blant 220 ansatte fra 1967 til 1972 registrert 9 tilfeller av kreft med følgende fordeling: munnhule 2, bronkier 5, mage 1 og tarm 1. Hovedforurensninger i atmosfæren var acetaldo, butyraldehyd, etylhexanol, acetaldehyd, n-butanol og krotonaldehyd. Forfatterne opplyser at disse tall overstiger det forventede antall krefttilfeller av disse typer. (Munnhule 15/100.000, alle krefttyper samlet 1.200/100.000) (10). Blandt eksponering og det forhold at samtlige 9 personer var røykere gjør det umulig å avgjøre acetaldehydets bidrag til de rapporterte krefttilfellene.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1 Luftkonsentrasjoner

Acetaldehyd i luft kan måles titrimetrisk etter absorpsjon i gassvaskeflaske (hydrogensulfittmetoden). Metoden er uspesifikk for C1-C4 alifatisk aldehyder og gir interferens ved tilstedeværelse av ketoner i arbeidsatmosfæren. Konsentrasjonsområdet er 7-350 mg/m³ for et prøvetagningsvolum på 15 l (6, 73).

En mer spesifikk metode, egentlig utarbeidet for formaldehyd, kan også anvendes for acetaldehyd. Metoden er basert på kjemosorpsjon ved passasje av luft gjennom et kjemosorpsjonsrør fylt med Amberlite XAD-2 impregnert med 2,4-dinitrofenylhydrazin (2,4-DNF). Etter desorpsjon med eter analyseres innholdet acetaldehyd-2,4-DNF ved høytrykksvæskeskromatografi eller ved gasskromatografi. Konsentrasjonsområdet er (for formaldehyd) 0,1-5 mg/m³ med et luftvolum på 3 l (7, 73).

Acetaldehyd kan bestemmes i blod med head space gasskromatografi (33), eller ved høytrykksvæskeskromatografi etter derivatisering med 2,4-dinitrofenylhydrazin (59).

7.2 Biologiske eksponeringsindikatorer

Konsentrasjonsmålinger av acetaldehyd i blod eller urin hos mennesker er ikke funnet i litteraturen etter inhalasjon eller annen administrasjon av acetaldehyd. Et omfattende materiale foreligger imidlertid for måling av acetaldehyd i blod etter inntak av etanol. I denne sammenheng har det vist seg vanskelig å få en korrekt bestemmelse av acetaldehyd på grunn av følgende årsaker:

- 1) Reversibel og irreversibel binding av acetaldehyd til blodproteiner (59)
- 2) Oksydasjon av acetaldehyd (enzymatisk og ikke-enzymatisk) under prøvetaking og opparbeidelse av prøver (98, 59, 90).
- 3) Ved tilstedeværelse av etanol: Ikke-enzymatisk oksydasjon (og i noen grad enzymatisk oksydasjon) av etanol til acetaldehyd under prøvetaking og opparbeidelse av prøver (59, 33).

Analyse av acetaldehyd i urin har ikke vært utført etter eksponering av mennesker eller forsøksdyr for acetaldehyd.

Metodologiske vanskeligheter og lave biologiske konsentrasjoner som følge av effektiv eliminasjon synes i utgangspunktet å gjøre biologisk monitorering uegnet for bestemmelse av acetaldehydeksponering yrkesmessig.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

De eneste effekter som er beskrevet hos mennesker etter acetaldehydeksponering er irritasjon av øyne og øvre luftveier. Irritasjon av øyne ser ut til å være rapportert oftere enn i luftveiene ved industriell eksponering for acetaldehyd (38). 90 mg/m³ (50 ppm) i 15 min ga øyneriritasjon hos et flertall av de eksponerte, mens 360 mg/m³ (200 ppm) i 15 min ga irritasjon med rødhet i øyne og forbigående konjunktivitt hos samtlige eksponerte (24).

Mild irritasjon i øvre luftveier ble registrert hos 14 menn eksponert for 241 mg/m³ (134 ppm) i 30 min (24).

Utenom irritasjon av øyne og luftveier er det i litteraturen ikke funnet beskrevet effekter hos mennesker som kan tilskrives eksponering for acetaldehyd.

TABELL 1. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS FOR ACETALDEHYD

A. Korttidsekponering⁺

Konsentrasjon		Varighet	Effekt eller respons	Species	Ref.
mg/m ³	ppm				
61.600	34.222	3 t 20 min 2 t	5 av 5 rotter døde 1 av 5 rotter død Lunge: Cellulær infiltrasjon, ødem Hjerte: Histologiske forandringer	Rotte	95
30.600	17.000	4 t	LC ₅₀ hamster	Hamster	36
30.000	16.667	1 t	Cellulær nekrose myokard	Rotte	101
24.500	13.611	20 min	Død (1/1) Lunge: Blødninger, ødem Hjerne: Ødem, hyperaemi Nyrer: Hyperaemi	Katt	50
		15 min	Narkotisk effekt		
		7 min	Dyspne		
		1 min	Ekstrem spyttsekresjon		
24.000	13.333	4 t	LC ₅₀ rotte	Rotte	2
12.000/ 25.000	6.667/ 13.889	1 min intervaller (gjentatt)	Økt hjertefrekvens	Rotte	30
5.888	3.271	10 timer	Lunger: Blødninger, ødem Økt størrelse	Mus Marsvin Kanin	81
9.000	5.000	30 min	Dyspne	Rotte	2
7.400	4.111	4 t	Spyttsekresjon, sterk dyspne Ustøhet, narkotisk effekt Påfølgende dag: Pustebesvær, appetittløshet	Katt	50
5.384	2.991	10 min	RD ₅₀ (50% nedsettelse av respirasjonsfrekvens)	Rotte	3
5.220	2.900	10 min	- " -	Mus	89
>3.000	>1.667	1 min intervaller (gjentatt)	Økt blodtrykk	Rotte	30
1.790/ 3.300	994/ 1.833	3-4 t	Spyttsekresjon, søvnighet	Katt	50
460	256	4 t 15 min	Forbigående spytt og tåresekresjon, senere symptomfri		
360	200	15 min	Øyeirritasjon, røde øyne (100%), konjunktivitt	Menneske	24
241	134	30 min	Mild irritasjon i øvre luftveier		
90	50	15 min	Øyeirritasjon (>50% av forsøkspers.)		
0,13/ 0,38	0,07/ 0,21		Luktterskel		

+ Rangert etter eksponeringens konsentrasjon

B. Lengre tids eksponering⁺

Konsentrasjon		Varighet	Effekt eller respons	Species	Ref.
mg/m ³	ppm				
5.400/ 1.800 2.700 1.350	3.000/* 1.000(H) 1.500(M) 750(L)	6 t/dag, 5 d/uke, 27 mnd	Effekter i øvre luftveier: Nasale tumorer (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma) (H, M, L) Degenerative endringer (H, M, L) Hyperplasi (H, M) Metaplasi (H) Konsentrasjonsavhengig respons	Rotte	17
"	"	6 t/dag, 5 d/uke, 15 mnd	Nasale tumorer (H, M, L) Degenerative endringer (H, M, L) Hyper- og metaplasi (H) Konsentrasjonsavhengig respons		100
"	"	6 t/dag, 5 d/uke, 26 uker	Degenerative endringer (H, M) Hyper- og metaplasi (H) Konsentrasjonsavhengig respons		17
"	"	6 t/dag, 5 d/uke, 13 uker	Degenerative endringer (H, M)		
4.500/ 2.970	2.500/ 1.650	7 t/dag, 5 d/uke, 52 uker	Tumor i luftrør, larynx og nese etter 29 ukers recovery	Hamster	37
2.700	1.500	"	Ingen tumorer påvist umiddelbart etter avsluttet eksponering	Hamster	36
8.210	4.560	6 t/dag, 5 d/uke, 90 dager	Vekst retardasjon. Okular og nasal irritasjon. Økt antall erythrocytter. Økt vekt av hjerte og nyre. Respirasjonssystemet: Alvorlige histo- patologiske endringer (nekrose). Inflam- matoriske endringer, hyper/metaplasi av epitel (Øvre deler > nedre deler)	Hamster	54
2.410	1.340	"	Økt nyrevekt. Svak hyper/metaplasi av epitel		
700	390	"	Ingen effekter		
9.000	5.000	6 t/dag, 5 dager, 4 uker	Økt lungevekt, hyper/metaplasi i respirasjonssystemet	Rotte	2
3.960/ 1.800	2.200/ 1.000	"	Vekst retardasjon Moderat degenerering av nasalt epitel		
720	400	"	Svak degenerering av nasalt epitel, tap av microvilli		

+ Rangert etter eksponeringens lengste varighet i hvert forsøk

* (H) = Høyeste konsentrasjon

(M) = Mellomste konsentrasjon

(L) = Laveste konsentrasjon

9. FORSKNINGSBEHOV

Svært mye av det materiale som omfatter toksikologiske egenskaper hos acetaldehyd har sitt utgangspunkt i acetaldehydmedierte effekter etter administrasjon av etanol.

Forsøk hvor acetaldehyd er undersøkt alene og med en yrkesmessig relevant problemstilling er svært få. En savner derfor først og fremst undersøkelser som belyser toksiske effekter av acetaldehyd etter yrkesmessig relevante administrasjonsveier som inhalasjon og hudopptak.

Toksikokinetiske undersøkelser av acetaldehyd er mangelfulle både for forsøksdyr og for mennesker. Slike data er en forutsetning for en ekstrapolering av eksperimentelle toksikologiske data fra in vitro forsøk og forsøksdyr til mennesket.

En savner dessuten informasjon om effekter av acetaldehyd etter langtids-eksponering for lave konsentrasjoner. Spesielt gjelder dette undersøkelser av de kreftfremkallende egenskaper som enkelte dyreforsøk har indikert.

10. DISKUSJON

De eneste sikre effekter som er påvist etter yrkesmessig eksponering for acetaldehyd er irritasjon i øyne og luftveier. Effektene er akutte og reversible ved opphør av eksponering. Betydelige effekter på respirasjonssystemet er sett etter eksponering av forsøksdyr for høye konsentrasjoner. Respirasjonssystemet med de øvre luftveier må derfor betraktes som et viktig målorgan for toksiske effekter ved inhalasjon av acetaldehyd. En kan heller ikke utelukke muligheten for skade på respirasjonssystemet ved lengre tids eksponering for lavere konsentrasjoner, i likhet med de kronisk respiratoriske effekter som er blitt observert etter formaldehydeksponering (75).

Acetaldehyd er vist å ha en høy reaktivitet overfor erytrocytter og andre blodkomponenter. Dyreforsøk over 1 år med inhalasjon av acetaldehyd ser imidlertid ikke ut til å ha gitt effekter på blodsystemet.

De effekter/resultater som er vist av acetaldehyd på lever, hjerte/blodkar og sentralnervesystem i dyreforsøk in vivo og in vitro, representerer hovedsaklig

reversible forskyvninger av normale biokjemiske prosesser, mer enn relevante toksiske effekter med definerbare konsekvenser for organismen. I tillegg kommer det forhold at de fleste av disse effektene er funnet ved konsentrasjoner/doser av acetaldehyd som ligger langt over de som er relevante ved yrkesmessig eksponering. Den kliniske betydning som disse funksjonsforskyvninger eventuelt kan ha, er usikker.

Effekter av acetaldehyd på foster er undersøkt i dyreeksperimenter. Det er demonstrert effekter på fosterresorpsjon og teratogene effekter, spesielt på sentralnervesystemet. De doser og biologiske konsentrasjoner som har gitt positive effekter synes å ligge høyere enn de konsentrasjoner som kan forventes ved yrkesmessig eksponering for acetaldehyd.

Effekter på genmaterialet av acetaldehyd er observert som økt frekvens av søsterkromatid-utbytte (SCE) i forskjellige celletyper og dannelse av kryssbindinger med DNA. Disse effektene er sett ved relativt lave doser/konsentrasjoner av acetaldehyd.

Inhalasjon av acetaldehyd har gitt kreftfremkallende effekt i langtidsforsøk med gnagere. I likhet med formaldehyd ser effekten ut til å være lokal og omfatte kun nasalt epitel, men ved konsentrasjoner langt høyere enn for formaldehyd. En kan imidlertid ikke se bort fra muligheten for kreftfremkallende effekter også hos mennesker, en egenskap som forøvrig bør sees i sammenheng med de ovenfor nevnte teratogene og genotoksiske egenskaper.

11. SAMMENDRAG

Acetaldehyd: Nordisk ekspertgruppe for dokumentasjon av grenseverdier. Arbete och Hälsa 1986:25.

Kritisk gjennomgang og vurdering av litteraturen for fastsettelse av yrkeshygienisk grenseverdi for acetaldehyd.

Irritasjon av øyne og luftveier er observert etter yrkesmessig eksponering for relativt lave konsentrasjoner av acetaldehyd.

I dyreforsøk har acetaldehyd gitt genotoksiske, teratogene og carcinogene effekter in vivo og/eller in vitro. Hvor stor risiko disse effektene representerer ved yrkesmessig eksponering av mennesker kan vanskelig estimeres ut fra de toksikologiske data som idag er tilgjengelige.

Det anbefales at irritasjon av øyne og luftveier legges til grunn for fastsettelse av grenseverdi og at mulige genotoksiske, teratogene og carcinogene effekter undersøkes nærmere.

På norsk: 101 referanser.

Nøkkelord: Acetaldehyd, slimhinneirritasjon, inhalasjon, yrkeshygienisk grenseverdi.

12. SUMMARY

Acetaldehyde: Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. *Arbete och Hälsa* 1986:25.

Survey of literature on acetaldehyde to be based as a background for discussion of occupational exposure limits.

Exposure to relatively low concentrations of acetaldehyde is irritating to mucous membranes of the eyes and the respiratory system.

Acetaldehyde exerts genotoxic, teratogenic and carcinogenic effects in animal experiments in vivo and/or in vitro. The risk of these effects to occur in humans after occupational exposure is difficult to estimate from the current literature. Further experiments are needed if an adequate extrapolation of risk is to be made.

We recommend that an exposure limit is based on the irritating effect of acetaldehyde on mucous membranes, and that possible genotoxic, teratogenic and carcinogenic effects are further investigated.

In Norwegian: 101 references.

Key words: Acetaldehyde, mucous membrane irritation, inhalation, occupational exposure limit.

13. REFERANSER

1. Andersen B N, Demol P, Treffot M J, Sarles H. The effect of acetaldehyde on pancreatic and gastric secretion. *Scand J Gastroent* 15 (1980) 805-809.
2. Appelman L M, Woutersen R A, Feron V. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology* 23 (1982) 293-307.
3. Babuik C, Steinhagen W H, Barrow C S. Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 79 (1985) 143-149.
4. Bandow G T, Afonso S, Rowe G G. The acute systemic and coronary hemodynamic effects of acetaldehyde. *Arch. Int Pharmacodyn* 230 (1977) 120-130.
5. Barnett A H, Gonzales-Auvert C, Pyke D A, Saunders J B, Williams R, Dickenson C J, Rawlins M D. Blood concentrations of acetaldehyde during chlorpropamide-alcohol flush. *Br Med J* 283 (1981) 939-941.
6. Bestämning av acetaldehyd i luft. Metod nr. 1002, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm 1977.
7. Bestämning av formaldehyd i luft. Metod nr. 1030, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm 1982.
8. Bird R P, Draper H H. Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells: Growth, morphology, and synthesis of macromolecules. *J Toxicol Environ Health* 6 (1980) 811-823.
9. Bird R P, Draper H H, Basur P K. Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. *Mutat Res* 101 (1982) 237-246.
10. Bittersohl G. Epidemiological research on cancer risk by aldo and aliphatic aldehydes. *Environ Qual Saf* 4 (1975) 235-238.

11. Blakley P M, Scott W J. Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. *Toxicol Appl Pharmacol* 72 (1984) 364-371.
12. Boyden T W, Silvert M A, Pamentier R W. Acetaldehyde acutely impairs canine testicular testosterone secretion. *Eur J Pharmacol* 70 (1981) 571-576.
13. Brien J F, Loomis C W. Pharmacology of acetaldehyde. *Can J Physiol Pharmacol* 61 (1983) 1-22.
14. Böhlke J U, Singh S, Goedde H W. Cytogenetic effect of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. *Hum Genet* 63 (1983) 285-289.
15. Campbell M A, Fantel A G. Teratogenicity of acetaldehyde in vitro: Relevance to the fetal alcohol syndrome. *Life Sci* 32 (1983) 2641-2647.
16. Carlen P L, Staiman A L, Corrigall W A. Acetaldehyde affects neuromuscular transmission without observable postsynaptic effects. *Can. J Physiol Pharmacol* 56 (1978) 1063-1068.
17. Civo Institutes TNO, Zeist, Holland. Life-span (27-month) inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. Report V 85. 145/190172. Eds.: Woutersen R A, Van Garderen-Hietmer A, Feron V J, Appelman L M. (Kindly supplied by Dr. R.A. Woutersen).
18. Cederbaum A I. The effect of cyanamide on acetaldehyde oxidation by isolated rat liver mitochondria and on the inhibition of pyruvate oxidation by acetaldehyde. *Alcoholism: Clin Exp Res* 5 (1981) 38-44.
19. Cederbaum A I, Dicker E. Evaluation of the role of acetaldehyde in the actions of ethanol on gluconeogenesis by comparison with effects of crotonol and crotonaldehyde. *Alcoholism: Clin Exp Res* 6 (1982) 100-109.
20. Cederbaum A I, Lieber C S, Rubin E. The effect of acetaldehyde on mitochondrial function. *Arch Biochem Biophys* 161 (1974) 26-39.

21. Cederbaum A I, Rubin E. Mechanism of the protective action of cysteine and penicillamine against acetaldehyde-induced mitochondrial injury. *Biochem Pharmacol* 25 (1976) 2179-2185.
22. Cederbaum A I, Rubin E. The oxidation of acetaldehyde by isolated mitochondria from various organs of the rat and hepatocellular carcinoma. *Arch Biochem Biophys* 179 (1977) 46-66.
23. Cobb C F, Van Thiel D H, Ennis M F, Gavalier J S, Lester R. Is acetaldehyde an adrenal stimulant? *Curr Surg* 36 (1979) 431-434.
24. Criteria for Community Air Quality Committee. Community air quality guides. *Am Ind Hyg Assoc J.* 29 (1968), 505-512.
25. Dalhamn T, Rosengren A. Effect of different aldehydes on tracheal mucosa. *Arch Otolaryngol* 93 (1971) 496-500.
26. De Jongh D K. The effect of tetraethylthiuramsulfide (T.T.S.) upon the toxicity of acetaldehyde in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 90 (1952) 113-115.
27. De Master E G, Redfern B, Weir E K, Pierpont G L, Crouse L J. Elimination of artifactual acetaldehyde in the measurement of human blood acetaldehyde by the use of polyethylene glycol and sodium azide: Normal blood acetaldehyde levels in the dog and human after ethanol. *Alcoholism: Clin Exp Res* 7 (1984) 436-442.
28. De Raat W K, Davis P B, Bakker G L. Induction of sister-chromatid exchanges by alcohol and alcoholic beverages after metabolic activation by rat-liver homogenate. *Mutat Res* 124 (1983) 85-90.
29. Dreosti I E, Ballard F J, Belling G B, Record I R, Manuel S J, Hetzel B S. The effect of ethanol and acetaldehyde on DNA synthesis in growing cells and on fetal development in the rat. *Alcoholism: Clin Exp Res* 5 (1981) 357-362.
30. Egle J L Jr. Effects of inhaled acetaldehyde and propionaldehyde on blood pressure and heart rate. *Toxicol Appl Pharmacol* 23 (1972) 131-135.

31. Egle J L Jr. Retention of inhaled acetaldehyde in man. *J Pharmacol Exp Ther* 174 (1970) 14-19.
32. Egle J L Jr. Retention of inhaled acetaldehyde in the dog. *Arch Environ Health* 24 (1972) 354-357.
33. Eriksson C J P. Human blood acetaldehyde concentration during ethanol oxidation (Update 1982). *Pharmacol Biochem Behav* 18, Suppl 2 (1983) 141-150.
34. Eriksson C J P, Sippel H W, Forsander O A. The occurrence of acetaldehyde binding in rat blood but not in human blood. *Febs Lett*, 75 (1977), 205-208.
35. Fantl W J, Stevens V J, Peterson C M. Reactions of biologic aldehydes with proteins. *Diabetes* 31 (1982) 15-21.
36. Feron V J. Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Prog. Exp Tumor Res* 24 (1979) 162-176.
37. Feron V J, Krusysse A, Woutersen R A. Respiratory tract tumors in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18 (1982) 13-31.
38. Formaldehyde and Other Aldehydes. Committee on Aldehydes. Board on Toxicology and Environmental Health Hazards Assembly of Life Sciences National Research Council. National Academy Press. Washington D.C. 1981.
39. Freundt K J, Lieberwirth K, Netz H, Pohlmann E. Blood acetaldehyde in alcoholized rats and humans during inhalation of carbon disulphide vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 37 (1976) 35-46.
40. Gaines K C, Salhany J M, Tuma D J, Sorrell M F. Reactions of acetaldehyde with human erythrocyte membrane proteins. *Febs Lett* 75 (1977) 115-119.

41. Guest D, Katz G V, Astill B D. Aliphatic carboxylic acids. In: Clayton G D and Clayton F E. (Eds), *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd Ed, Vol 2C, pp 4901-4987. John Wiley & Sons, New York 1981.
42. Hagihara S, Sameshima Y, Kobayashi M, Obo F. Behavior of acetaldehyde transported in blood *Biochem Pharm* 30 (1981) 657-661.
43. Hanasono G K, Fuller R W, Broddle W D, Gibson W R. Studies on the effects of N,N'-dimethylformamide on ethanol disposition and on monoamine oxidase activity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 39 (1977) 461-472.
44. Harada S, Agarwal D P, Goedde H W. Mechanism of alcohol sensitivity and disulfiram-ethanol reaction. *Subst Alcohol Actions Misuse*, 3 (1982) 107-115.
45. He S -M, Lambert B. Induction and persistence of SCE-inducing damage in human lymphocytes exposed to vinyl acetate and acetaldehyde in vitro. *Mutat Res* 158 (1985) 201-207.
46. Hellström E, Totmar O, Widerlöv E. Effects of oral administration or implantation of disulfiram on aldehyde dehydrogenase activity in human blood. *Alcoholism: Clin Exp Res* 7 (1983) 231-236.
47. Hemminki K, Suni R. Sites of reaction of glutaraldehyde and acetaldehyde with nucleosides. *Arch Toxicol* 55 (1984) 186-190.
48. Hillbom M E, Lindros K D, Pösö A E, Eriksson L. Cerebrospinal fluid acetaldehyde levels during ethanol intoxication in humans and in experimental animals. *Anim Models Alcohol Res (Proc Int Conf)* (1980) 469-474.
49. Hobara N, Watanabe A, Kobayashi M, Nakatsukasa H, Nagashima H, Fukuda T, Araki Y. Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol* 35 (1985) 393-396.
50. Iwanoff N. Experimentelle Studien über den Einfluss technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. *Arch Hyg* 73 (1911) 307-340.

51. Jansson T. The frequency of sister chromatide exchanges in human lymphocytes treated with ethanol and acetaldehyde. *Hereditas* 97 (1982) 301-303.
52. Kenney W C. Acetaldehyde adducts of phospholipids. *Alcoholism: Clin Exp Res* 6 (1982) 412-416.
53. Kricka L J, Clark P M S. *Biochemistry of alcohol and alcoholism*. Ellis Horwood Ltd., Chichester, England 1979.
54. Krusse A, Feron V J, Til H P. Repeated exposure to acetaldehyde vapor. *Arch Environ Health* 30 (1975) 449-452.
55. Lambert B, Chen Y, He S-M, Sten M. DNA cross-links in human erythrocytes treated with vinyl acetate and acetaldehyde in vitro. *Mutat Res* 146 (1985) 301-303.
56. Lee, I-Y, Chance B. Regulatory factors of acetaldehyde metabolism in isolated rat liver mitochondria. *Adv Exp Med Biol* 85A (1977) 203-224.
57. Lieber C S. Alcohol, liver injury and protein metabolism. *Pharmacol Biochem Behav* 13, Suppl (1980) 17-30.
58. Lindros K O. Human blood acetaldehyde levels: With improved methods, a clearer picture emerges. *Alcoholism Clin Exp Res* 7 (1983) 70-75.
59. Lynch C, Lim C K, Thomas M, Peters T J. Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2,4-dinitrophenyl-hydrazine adducts. *Clin Chim Acta* 130 (1983) 117-122.
60. Medina V A, Donohue T M, Sorrell M F, Tuma D J. Covalent binding of acetaldehyde to hepatic proteins during ethanol oxidation. *J Lab Clin Med* 105 (1985) 5-10.
61. Mohan M, Rai U C, Reddy L P, Prasanna C V, Ramakrishnan S. Cardiovascular effects of acetaldehyde in guinea pigs. *Ind J Physiol Pharmacol* 25 (1981) 241-252.

62. Nakanishi S, Shiohara E, Tsukada M, Yamazaki H, Okumura K. Acetaldehyde level in the blood and liver aldehyde dehydrogenase activities in trichloroethylene-treated rats. *Arch Toxicol* 41 (1978) 207-214.
63. Norppa H, Tursi F, Pfäffli P, Mäki-Paakkanen J, Järventaus H. Chromosome damage induced by vinyl acetate through in vitro formation of acetaldehyde in human lymphocytes and chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 45 (1985) 4816-4821.
64. Obe G, Beek B. Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alcohol Depend* 4 (1979) 91-94.
65. Obe G, Natarajan A T, Meyers M, Den Hertog, A. Induction of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of human blood in vitro, and of SCEs in bone-marrow cells of mice in vivo by ethanol and its metabolite acetaldehyde. *Mutat Res* 68 (1979) 291-294.
66. Obe G, Ristow H. Mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects of alcohol. *Mutat Res* 65 (1979) 229-259.
67. Obe G, Ristow H. Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in chinese hamster cells in vitro. *Mutat Res* 56 (1977) 211-214.
68. O'Shea K S, Kaufman M H. Effect of acetaldehyde on the neuroepithelium of early mouse embryos. *J Anat* 132 (1981) 107-118.
69. O'Shea K S, Kaufman M H. The teratogenic effect of acetaldehyde: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *J Anat* 128 (1979) 65-76.
70. Parshall G W. Industrial applications of homogenous catalysis. A review. *J Mol Catal* (1979) 4 (1978) 243-270.
71. Prasanna C V, Ramakrishnan S. Effect of acetaldehyde on hepatic gluconeogenesis. *Indian J Exp Biol* 21 (1983) 620-622.
72. Prasanna C V, Ramakrishnan S. Effect of acetaldehyde on hepatic glucose metabolism. *Indian J Biochem Biophys* 21 (1984) 62-64.

73. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsen, Arbete och Hälsa, 1984:20.
74. Potokar M, Grundler O J, Heusener A, Jung R, Mürmann P, Schöbel C, Suberg H, Zechel H J. Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals. *Fd Chem Toxic* 23 (1985) 615-617.
75. Report of the Federal Panel on Formaldehyde. *Environ Health Perspect* 43 (1982) 139-168.
76. Riihimäki V, Laine A, Savolainen K, Sippel H. Acute solvent-ethanol interactions with special reference to xylene. *Scand J Work Environ Health* 8 (1982) 77-79.
77. Riihimäki V, Savolainen K, Pfäffli P, Pekari K, Sippel A W, Laine A. Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch Toxicol* 49 (1982) 253-263.
78. Ristow H, Obe G. Acetaldehyde induces cross-links in DNA and causes sister-chromatid exchanges in human cells. *Mutat Res* 58 (1978) 115-119.
79. Rosenkranz H S. Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives. *EHP* 21 (1977) 79-84.
80. Rowe V K, McCollister S B, Clayton G D, Clayton F E (Eds), *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd Ed, Vol 2C, pp 4527-4708. John Wiley & Sons, New York 1981.
81. Salem H, Cullumbine H. Inhalation toxicity of some aldehydes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2 (1960) 183-187.
82. Sasaki Y, Enod R. Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. *Mutat Res* 54 (1978) 251-252.
83. Schauenstein E, Esterbauer H, Zollner H. Aldehydes in biological systems. Their occurrence and biological activities. Pion Ltd, Brandesburg Park, London 1977.

84. Shiohara E, Tsukada M, Chiba S, Yamazaki H, Nishiguchi K, Miyamoto R, Nakanishi S. Subcellular aldehyde dehydrogenase activity and acetaldehyde oxidation by isolated intact mitochondria of rat brain and liver after acetaldehyde treatment. *Toxicology* 30 (1984) 25-30.
85. Sprince H, Parker C M, Smith G G. Comparison of protection by L-ascorbic acid, L-cysteine and adrenergic blocking agents against acetaldehyde, acrolein and formaldehyde toxicity: Implications in smoking. *Agents and Actions* 9 (1979) 407-413.
86. Sprince H, Parker C M, Smith G G, Gonzales L. Protective action of ascorbic acid and sulfur compounds against acetaldehyde toxicity: Implications in alcoholism and smoking. *Agents and Actions* 5 (1975) 164-173.
87. Sreenathan R N, Padmanabhan R, Singh S. Teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. *Drug Alcohol Depend* 9 (1982) 339-350.
88. Sreenathan R N, Singh S, Padmanabhan R. Effect of acetaldehyde on skeletogenesis in rats. *Drug Alcohol Depend* 14 (1984) 165-174.
89. Steinhagen W H, Barrow C S. Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 72 (1984) 495-503.
90. Stowell A R, Crown K E, Couchman K G, Batt R D. Acetaldehyde levels in peripheral venous blood and breath of human volunteers. *Adv Exp Med Biol* 126 (1980) 425-438.
91. Svanas G W, Weiner H. Aldehyde dehydrogenase activity as the rate-limiting factor for acetaldehyde metabolism in rat liver. *Arch Biochem Biophys* 236 (1985) 36-46.
92. Takeda R, Momose Y. Effects of acetaldehyde on the membrane potential and membrane resistance of the identified neurons in the abdominal ganglion of *Aplysia kurdai*. *Japan J Pharmacol* 30 (1980) 165-172.

93. Takeda R, Momose Y. Effects of acetaldehyde on the membrane resistance in the smooth muscle of the guinea-pig taenia caecum. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 244 (1980) 188-199.
94. Thompson P A C, Folb P I. An in vitro model of alcohol and acetaldehyde teratogenicity. *J Appl Toxicol* 2 (1982) 190-195.
95. Tomaru A, Mizorogi F, Fujita K, Nishiyama N, Miura Y, Matsuda F, Tanaka T, Horiguchi M. Alcoholic cardiomyopathy. Acetaldehyde poisoning rat: Myocardial and serum enzyme changes in acute exposure. *Jap Circ J* 47 (1983) 649-660.
96. Tomaru A, Tanaka T, Fujita K, Mizorogi F, Horiguchi M. Alcoholic cardiomyopathy. (I). Acetaldehyde poisoning of rat produced by inhalation method - preliminary report on blood acetaldehyde level measurement. *Jikeikai Med* 29 (1982) 121-124.
97. Truitt E B Jr, Walsh M J. The role of acetaldehyde in the actions of ethanol. In: Kissin B, Begleiter H (Eds). *The biology of alcoholism: Biochemistry Vol I* pp 161-195 Plenum Press, New York 1971.
98. Von Wartburg J P, Ris M M. Determination of acetaldehyde in human blood. *Experientia* 35 (1979) 1682-1683.
99. Woodruff R C, Mason J M, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ Mutag* 7 (1985) 677-702.
100. Woutersen R A, Appelman L M, Feron V J, Van der Heijden C A. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: Interim results after 15 months. *Toxicology* 31 (1984) 123-133.
101. Zabirova I G, Nuzhnyi V P, Uspenskii A E. Catecholamines in the mechanism of the cardioneurotic action of acetaldehyde. *Byull Eksp Biol Med* 94 (1982) 1696-9.

APPENDIX I. Liste over tillatte eller anbefalte maksimalkonsentrasjoner av acetaldehyd i luft

Land	mg/m ³	ppm	år	anm.	ref.
Australia	180	100	1978		11
Belgia	180	100	1978		15
BRD	90 180	50 100	1984	5 min	7
Danmark	45	25	1985		3
DDR	100		1981	5	5
Finland	90 135	50 75	1981	15 min	14
Island	90	50	1978		12
Italia	100	55	1978		11
Jugoslavia	360	200	1971		11
Nederland	180	100	1985		10
Norge	90	50	1984		1
Polen	100		1976		11
Romania	100 200		1975	T	11
Sveits	180	100	1980		16
Sovjetunionen	5		1978	g	8
Storbritannia	180 270	100 150	1985	STEL	6
Sverige	45 90	25 50	1985 1984	KTV	4
Tsjekkoslovakia	200 400		1976	T	11
Ungarn	50		1980		2
USA (ACGIH)	180 270	100 150	1985-86	STEL	13
Østerrike	90	50	1983		9

g = gass

KTV = korttidsverdi

T = takverdi

STEL = short-term exposure limit

REFERANSER TIL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo 1984.
2. A munkavédelemlről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over grænseværdier for stoffer og materialer. København 1985. ISBN 87-7534-241-3.
4. Arbetskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm 1984.
5. DDR-Standard: Maximale zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02, Gruppe 963601. Staatverlag der DDR, 1080 Berlin 1981.
6. Guidance Note E4 40/85 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1985. ISBN 0-11-883516-5.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1984. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1984. ISBN 3-527-27331-X.
8. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK-Werte 1983. Österreichischen Gewerkschaftsband, Gewerkschaft der Chemiearbeiter. Verlag des PGB Ges. m.b.H., Wien.
10. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-Commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1985.
11. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva 1980.
12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haet-tuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggisefirlit rí í ins. Reykja-vík 1978.
13. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1985-86. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati 1985. ISBN 0-936712-61-9.
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere 1981.
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.
16. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungs-anstalt. Zürich 1984.

APPENDIX II. Dokumenter publisert av Nordisk Ekspertgruppe.

1.	Formaldehyd (erstattes av dokument nr. 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2.	Toluen	"	1979:5
3.	Trikloretylen	"	1979:13
4.	Styren	"	1979:14
5.	Metylenklorid	"	1979:15
6.	Uorganisk bly	"	1979:24
7.	Tetrakloretylen	"	1979:25
8.	Krom	"	1979:33
9.	Diisocyanater	"	1979:34
10.	Xylen	"	1979:35
11.	Klor og klordioksyd	"	1980:6
12.	Karbonmonoksyd	"	1980:8
13.	Borsyre og borax	"	1980:13
14.	Etylenglykol	"	1980:14
15.	Isopropanol	"	1980:18
16.	Hexan	"	1980:19
17.	1-Butanol	"	1980:20
18.	Kopper	"	1980:21
19.	Epiklorhydrin	"	1981:10
20.	Bensen	"	1981:11
21.	Metylkloroform (1,1,1-trikloreetan)	"	1981:12
22.	Sink	"	1981:13
23.	MCPA (4-klor-2-metylfenoksyeddiksyre)	"	1981:14
24.	Uorganisk arsenikk utenom arsin	"	1981:22
25.	Mineralull	"	1981:26
26.	Nikkel	"	1981:28
27.	Kadmium	"	1981:29
28.	Dioxan	"	1982:6
29.	Etylenoksyd	"	1982:7
30.	Mangan og metylcyklopenta- dienylmangantrikarbonyl, MMT	"	1982:10
31.	Ftalater	"	1982:12
32.	Kobolt	"	1982:16
33.	Vanadin	"	1982:18

34.	Lystgass	Arbete och Hälsa	1982:20
35.	Industribensin	"	1982:21
36.	Syntetiske pyretroider: permetrin	"	1982:22
37.	Formaldehyd (erstatte dokument nr. 1)	"	1982:27
38.	Dimetylformamid	"	1982:28
39.	Asbest	"	1982:29
40.	Dihydrogensulfid	"	1982:31
41.	Hydrogenfluorid	"	1983:7
42.	Akrylater og metakrylater	"	1983:21
43.	Metyletylketon	"	1983:25
44.	Propylenglykol	"	1983:27
45.	Nitrøse gasser	"	1983:28
46.	Motorbensin	"	1984:7
47.	Halotan	"	1984:17
48.	Svoveldioksyd	"	1984:18
49.	Furfurylalkohol	"	1984:24
50.	Benomyl	"	1984:28
51.	Fenol	"	1984:33
52.	Klormequatklorid	"	1984:36
53.	Metanol	"	1984:41
54.	Klorfenoler	"	1984:46
55.	Akrylnitril	"	1985:4
56.	Hydrazin og hydrazinsalter	"	1985:6
57.	Oljetåke	"	1985:13
58.	Diisocyanater	"	1985:19
59.	Uorganisk kvikksølv	"	1985:20
60.	Propylenoksyd	"	1985:23
61.	Redestillert petroleum (fotogen)	"	1985:24
62.	Etylenglykolmonoalkyletrer og deres acetater	"	1985:34
63.	Cyklohexanon og cyklopentanon	"	1985:42
64.	Mineralsk terpentint (lacknafta)	"	1986:1
65.	Allylalkohol	"	1986:8
66.	Vinylklorid	"	1986:17
67.	Etylbenzen	"	1986:19
68.	n-Hexan	"	1986:20

Innsendt for publisering 1986-06-30