

1990:

33. **Åge Haugen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 91. N-Nitrosoförbindelser og kreft.
34. **Bengt Sjögren, Gunnar Aronsson, Bo Dahner, Christer Hogstedt, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Gunnar Rosén och Peter Westerholm:**
Exempel på metoder för företagshälsövården.
35. **Vesa Riihimäki:**
NEG and DEC Basis for an Occupational Health Standard: Ethyl Acetate.
36. **Anders Kjellberg:**
Inte bara hörselskador. Psykologiska effekter av buller i arbetsmiljön.
37. **Agneta Löf, Christina Brohede, Elisabeth Gullstrand, Karin Lindström, Jan Sollenberg, Kent Wrangskog, Mats Hagberg och Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Andningsskyddens effektivitet vid styrenexponering på en plastbåtsindustri.
38. **Gun-Britt Berglund, Lennart Lundgren, Lizbet Skare och Gunnel Sundström:**
Analys av kvarts i lungvävnad.
39. **Carola Lidén:**
Yrkeshudsjukdomar av filmkemikalier. Särskilt kontaktallergi och lichenoid reaktion av färgframkallningsämnen.
40. **Jan-Olof Levin (ed):**
Principer och metoder för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
41. **Ulf Landström:**
Vakenhet, sömnhet och insomningsrisker under fordonskörning.
42. **Tom Hagström:**
Ungdomars livsstil och förhållningssätt till arbete.
43. **Anders Jansson:**
Local exhaust ventilation and aerosol behaviour in industrial workplace air.
44. **Ingvar Lundberg, Annika Gustavsson, Margareta Högberg och Gun Nise:**
Alkoholdiagnoser och andra neuropsykiatriska diagnoser hos byggnadsmålare jämfört med byggnadssnickare.
45. **Anton A. E. Wibowo:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Talc dusts.
46. **Bodil Persson:**
NIOSH and NIOSH Basis for an Occupational Health Standard. Chlorocresol.
47. **Kristina Kemmlert, Margareta Dallner Örelius, Åsa Kilbom och Francesco Gambale:**
Treårsuppföljning av 195 arbetsskadeanmälningar av belastningskaraktär.

48. **Helena Keskinen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 92. Organiska syraanhydrider.
49. **Harri Vainio:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 93. Styren.

1991:

1. **S Krantz, J W Cherrie, T Schneider, I Öhberg and O Kamstrup:**
Modelling of past exposure to MMMF in the European rock/slag wool industry.
2. **Brita Beije and Per Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1990.
3. **Tomas Lindh och Lars-Inge Andersson:**
Elektriska och magnetiska fält i elkraftindustri.
4. **Marianne Byström, Ulf Landström och Anders Kjellberg:**
Effekterna av ljudets frekvens och arbetets karaktär på störningsgraden under bullerexponering – studier av rena toner.
5. **Göran M Hägg:**
Zero crossing rate as an index of electromyographic spectral alterations and its applications to ergonomics.
6. **Jan Ahlin och Gunnela Westlander:**
Kontorslokaler och kontorsarbete – två perspektiv på kontoret som arbetsplats.
7. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 11.
8. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XI.
9. **Göran Pershagen och Marie Vahter:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 94. Organisk arsenik.
10. **Gunnh Mellström:**
Protective gloves of polymeric materials. Experimental permeation testing and clinical study of side effects.
11. **Ulf Landström, Anders Kjellberg, Per Löfstedt och Lena Söderberg:**
Ventilationsbuller på kontor. Ljudkaraktäristik, exponeringsnivåer och besvärsupplevelser.
12. **Ewa Menckel:**
Olycksfall. Om forskning och forskningsförmedling vid Arbetsmiljöinstitutet 1987–1990.
13. **Åsa Kilbom och Clas-Håkan Nygård (Eds):**
Arbetsmiljö för äldre
14. **Brita Beije och Per Lundberg:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 95. Isoforon.
15. **Tom Hagström:**
Ungdomars livsstil – arbetslivets krav. En forskningsöversikt.

Arbete och Hälsa 1991:45

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

100. Acrolein

Gunnar Damgård Nielsen og Susanna Heissel Petersen

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Nils Stjernberg, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.
© Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.

Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxicologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.

Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, företagssjukgymnaster och beteendevetare inom företagshälsovården.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna 1991

ISBN 91-7045-147-8

ISSN 0346-7821

Forord

Indenfor Nordisk Ministerråds projekt for dokumentation af arbejdshygiejniske grænseværdier er der dannet en ekspertgruppe til at lede arbejdet. Den består for tiden af:

- | | |
|----------------------|--|
| •Helgi Gudbergsson | Heilsuverndarstödin, Reykjavik |
| •Petter Kristensen | Statens Arbejdsmiljøinstitut, Oslo |
| •Per Lundberg (Ordf) | Arbetsmiljöinstitutet, Solna |
| •Vesa Riihimäki | Institutet för arbetshygien, Helsingfors |
| •Adolf Schaich Fries | Arbejdsmiljøinstituttet, København |

Målsætningen med arbejdet er at give videnskabeligt grundlag for diskussion af arbejdshygiejnisk grænseværdi. Dokumentationen tilstræber at komme frem til et dosis-respons/dosis-effekt forhold på grundlag af publiceret videnskabelig litteratur - og en kritisk effekt så langt dette er muligt. Det er derimod ikke gruppens opgave at give direkte forslag til grænseværdier.

Det indsamlede materiale vurderes, og et dokumentudkast udarbejdes af forfattere, som foreslås af ekspertgruppen. Den nationale ekspertgruppemedlem fungerer som referent. Udkastet bearbejdes og diskuteres af ekspertgruppen, før det bliver antaget.

Redaktionel granskning foregår ved gruppens sekretariat ved Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Videnskabelig sekretær er Brita Beije.

Kun artikler, som anses som pålidelige og af betydning for netop denne dokumentation, omtales i dette dokument.

Biologiske måleenheder er opgivet i mol/l eller mg/kg, luftenheder i mg/m³. Dersom enhederne i de refererede arbejder ikke er opgivet i disse angivelser, er de, så langt det er muligt, omregnet med angivelse af den oprindelige måleenhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede materiale og sammensætningen af dette dokument er oprindeligt udført af lic. pharm. Gunnar Damgård Nielsen og opdateret af cand. med. vet. Susanna Heissel Petersen, Toksikologisk-biologisk afdeling, Arbejdsmiljøinstituttet, Lersø Parkalle 105, DK 2100 København Ø.

Det oprindelige dokumentforslag, som blev godkendt 1986-10-21, er blevet opdateret og er ved ekspertgruppens møde 1991-09-16 antaget som gruppens dokument.

Brita Beije
Sekreterare

Per Lundberg
Ordförande

Indholdsfortegnelse

Baggrund	1
Fysisk-kemisk egenskaber	2
Fysiske konstanter	2
Biokemisk aktivitet	2
Toksikologi	
1. Metabolisk model	5
1.1.1 Lunger	5
1.1.2 Mave-tarmkanal	5
1.1.3 Hud	5
1.2 Distribution	5
1.3 Biotransformation	6
1.4 Elimination	8
1.5 Biologiske halveringstider	9
1.6 Faktorer som påvirker den metaboliske model	9
2. Toksiske mekanismer	10
3. Toksicitet	13
3.1 Akut dødelige doser	13
3.2 Dødelighed ved længerevarende eksponering	14
3.3 Påvirkning af vækst og foderindtagelse ved længerevarende eksponering	15
4. Organeffekter	17
4.1 Hud og slimhinder	17
4.2 Luftvejene	17
4.2.1 Lunge- kropsvægtforholdet	17
4.2.2 Biokemiske undersøgelser	18
4.2.3 Fysiologiske undersøgelser	19
4.2.3.1 Virkning på ciliemotiliteten	19
4.2.3.2 Virkning på lungefunktionen	19
4.2.4 Histopatologi	19
4.2.4.1 Næsen	19
4.2.4.2 Larynx og trachea	21
4.2.4.3 Bronchier, bronchioler og alveoler	22
4.2.5 Lungemakrofager, bakterier og virus	22

4.3	Lever	26
4.4	Nyrer	27
4.5	Blod og bloddannende organer	28
4.6	Mave-tarmkanal	29
4.7	Cirkulationsorganer	29
4.8	Centralnervesystemet	30
4.9	Det perifere nervesystem	30
4.10	Sanseorganer	31
	4.10.1 Lugt	31
	4.10.2 Trigeminsirritation	31
4.11	Reproduktionsorganer og hormonproducerende organer	34
	4.11.1 Testikler og ovarier	34
	4.11.2 Hypofyse-binyrebarksystemet	34
	4.11.3 Skjoldbruskkirtlen	34
5.	Allergiske effekter	35
6.	Genotoksicitet	35
	6.1 Biokemisk modelsystem	35
	6.2 Pro-karyotiske modelsystemer	35
	6.3 Eukaryotiske modelsystemer	36
	6.3.1 Alger	36
	6.3.2 Svampe	36
	6.3.3 Chinese Hamster Ovariecellelinie (CHO)	36
	6.3.4 Kønsbundet recessiv letal test hos Drosophila	37
	6.3.5 In vitro tests med humane fibroblastceller	37
	6.3.6 "Dominant lethal assay" hos mus	38
7.	Carcinogen effekt	39
8.	Teratogen effekt	41
9.	Eksponeringsindikatorer	43
	9.1 Luftprøver	43
	9.2 Biologiske prøver	43
10.	Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons	44
	10.1 Effekter af engangseksponering	44
	10.2 Effekter af langvarig eksponering	44
11.	Forskningsbehov	45
12.	Diskussion og vurdering	46

13.	Sammenfatning	47
14.	Engelsk summary	48
	Referencer	49
	Appendix	61

Baggrund

Acrolein anvendes til syntese af kemikalier herunder acrylsyrederivater, glycerol, methionin (10, 87), glutaraldehyd (87, 90), pentaerythritol (87) samt til kemikalier anvendt til overfladebehandling af tekstiler og papir (87). Yderligere anvendes acrolein til fremstilling af kunstharpiksom (resiner) og lakker (10, 87). Acrolein anvendes som bekæmpelsesmiddel (slimicid) ved papirfremstilling (87), som herbicid (73) samt til bekæmpelse af mikroorganismer i jetbrændstof (87).

Acrolein opstår ved oxidation af linolie (10), ved termisk nedbrydning af glycerol og glycerolholdige forbindelser, incl animalske og vegetabiliske fedtstoffer (95). Acrolein opstår ved forbrænding af organisk materiale (131), herunder plast (158).

Udstødningsgassen fra benzinmotorer er fundet at indeholde fra 11-23 mg/m³ (5-10 ppm) til 0,5 mg/m³ (0,2 ppm) (52, 88), mens koncentrationen fra dieselmotorer varierede fra 0,5-0,8 mg/m³ (0,2-0,3 ppm) (176). Termisk nedbrydning af plast giver anledning til acroleindannelse (31). Varmetrådsskæring af PVC film medførte frigørelse af 27-120 ng acrolein pr skæring (31). Ved analyse af brandrøg udviklet fra bygningsbrande, blev der i halvdelen af målingerne fundet koncentrationer af acrolein over 0,8 mg/m³ (0,3 ppm). I 10% af målingerne fandtes koncentrationer over 8 mg/m³ (3 ppm) (187b). En hyppig kilde til acrolein er cigaretrøg. Acroleinmængden pr cigaret er i en svensk undersøgelse (57) fundet at variere fra 10-63 µg med en median på 31 µg. En canadisk undersøgelse (161) angiver, at den gennemsnitlige acroleinfrigørelse pr cigaret er 65 µg.

Fysisk-kemiske egenskaber

Fysiske konstanter

Den nedenfor anførte nomenklatur, CAS nr, synonymer og bruttoformel er angivet efter Lewis og Tatken (118), mens strukturformlen og de fysiske konstanter er angivet efter Anderson og Hood (12).

Kemisk navn	2-propenal
CAS nr.	107-02-8
Synonymer	acrolein, acrylaldehyde, acrylic aldehyde, allyl aldehyde
Bruttoformel	C ₃ H ₄ O
Strukturformel	CH ₂ =CH-CHO
Almen beskrivelse	Klar farveløs væske, der afgiver stærkt irriterende dampe. Opløselig i alkohol og diethyl ether. Opløselig i 2-3 del vand (faseadskillelse).
Molvægt	56,06
Kogepunkt	52,69°C (101,3 kPa)
Frysepunkt	-86,95°C
Massefylde	0,8389 g/ml (20°C)
Damptryk	215 mmHg (20°C), 28.664 Pa
Omregningsfaktor	1 ppm = 2,29 mg/m ³ , 1 mg/m ³ =0,436 ppm

Acroleins damptryk ved forskellige temperaturer kan beregnes ud fra formelen anført i *appendix I*. Beregning af sammenhængen mellem en vandig acroleinkoncentration og ligevægtskoncentration af acrolein i gasfasen fremgår af *appendix I*.

Biokemisk aktivitet

Acroleins evne til at reagere med nukleofile grupper i proteiner og nukleinsyrer kan skønnes ud fra tilsvarende reaktioner med lavmolekylære stoffer.

Glycin, anvendt som modelstof for den fælles del af mange aminosyrer, reagerer kun langsomt med acrolein. Ved pH = 7,4, temperaturen: 23-25°C og ækvimolære mængder af reaktanterne (150 µmol/l) omdannedes kun ca 10% af acroleinet i løbet af 10 minutter (4). *Carboxylsyrer* og *carboxylat-ioner* kan således ikke forventes at være vigtige reaktionspartnere for acrolein. Carboxylsyrer er kendt for i almindelighed at reagere langsomt med acrolein (192).

Acrolein reagerer hurtigt med *thiolgrupper* (merkaptogrupper). Methylmercaptan vil næsten udelukkende adderes til β-carbonatomet i C=C dobbeltbindingen (ved en Michael reaktion), mens merkaptaldannelsen kun sker i ringe udstrækning (132). Reaktionen med thiolholdige forbindelser som glutathion, acetylcystein og cystein (pH = 7,4, temperatur: 23-25°C og ækvimolære mængder (150 µmol/l) vil i løbet af henholdsvis 30, 58 og 165 sekunder føre til en ca 50% omdannelse af

acrolein ved en Michael addition (4). Betydningen af den frie thiolgruppe ses ved en mangel på reaktion med methionin (hvor thiolgruppen er methyleret) indenfor en 15 minutters periode under de ovenfor anførte reaktionsbetingelser. Acrolein har ringe reaktionsvillighed med guanidingruppen i arginin, idet omdannelsen af acrolein var forløbet i en udstrækning af ca 8% i løbet af 45 minutter (4) med forsøgsbetingelser som ovenfor angivet.

Reaktionsvilligheden med *hydroxygrupper* testedes under lignende forsøgsomstændigheder, men med serin som modelstof. I løbet af 45 minutter var kun ca 2% af acroleinet omsat (4). Det samme forhold genfindes ved acroleins reaktionsvillighed med vand. Her fandtes halveringstiden til knap 20 timer (0,83 dag) ved pH = 7,2 (36). Da acrolein også reagerer med sig selv, må omdannelsen til β-hydroxypropionaldehyd foregå endnu langsommere.

Reaktiviteten med *aminogrupper* ses af det ovenfor omtalte forsøg med glycin at være ringe (4). Det samme fandtes ved undersøgelse af hæmningerne af acroleins binding til proteiner (levermikrosomer). Thiolreagenser (GSH, cystein og N-acetylcystein) hindrede bindingen, mens lysin (2,6- diaminohexanoic acid) på trods af et indhold på to aminogrupper var næsten inaktiv (125).

Ved høje koncentrationer, 2mM acrolein (ligevægtskoncentration: 387 ppm), dannedes *dimerer* ved reaktion med globin (194). Dette betyder formentlig, at aldehydgruppen ved høje koncentrationer kan danne en Schiffs base med aminogrupper i globin. Acrolein (20°C, pH=7, konc. 3 mM (ligevægtskoncentration: 281 ppm) i vandig opløsning kan i løbet af en periode på dage til måneder omsætte sig med nucleotidet cytidin monofosfat (60). Acrolein kan også ved 37°C, pH = 7, 100 mM (ligevægtskoncentration 19 300 ppm) reagere med purinbasen guanin i nukleosidet deoxyguanosin (50, 85). Reaktionen foregår dels som en Michael addition til N-1 ringkvælstofatomet i purinbasen efterfulgt af en ringlukning ved reaktion mellem aldehydgruppen og aminogruppen, dels som en Michael addition, hvor guanins aminogruppe reagerede med acroleins C=C dobbeltbinding efterfulgt af en ringlukning ved reaktion mellem aldehydgruppen og N-1 kvælstofatomet i purinbasen (50). En meget høj koncentration af acrolein (1,4 M) i dimethylsulfoxid reagerede langsomt (40°C) med nukleosidet deoxyadenosin. Efter 2 timer var der ikke foregået en målelig reaktion, mens NH₂ gruppen i adenin havde reageret fuldstændig efter 6 dage (123). Reaktionen med *nukleinsyrer* må således forventes at forløbe langsomt, hvilket er i overensstemmelse med, at acrolein ikke reagerede med (63) eller kun reagerede langsomt (85) med det nukleofile reagens 4-(p-nitrobenzyl)-pyridine, der anvendes som modelstof for alkylende egenskaber og hermed som mål for nukleinsyrebeskadigende egenskaber.

Acrolein kan reagere med andre nukleofile stoffer eksempelvis ascorbinsyre (71). Reaktionen mellem acrolein og ascorbinsyre indledes med en Michael addition efterfulgt af en ringlukning under dannelse af en hemiacetallakton (71).

Acroleins hurtige reaktion med thiolgrupper, har kunnet anvendes til at uskadeliggøre acrolein dannet i urinvejene ved behandling med antineoplastiske stoffer som cyclophosphamid og isophosphamid. Indgift af natrium 2-mercaptoethansulfonat (Mesnum[®]) medfører, at stoffet reagerer med acrolein før det reagerede med urinvejsepitelet, hvorved alvorlige bivirkninger forhindres (39, 40). Det samme er vist for isolerede cellesystemer, hvor f.eks N-acetylcystein beskytter cellerne mod acrolein (61). Oral indgift af acrolein sammen med oralt

tilført cystein eller ascorbinsyre øgede overlevelsen fra ca 5% hos kontrolgruppen (ikke tilført cystein eller ascorbinsyre) til 80-95% hos rotterne, der var behandlet med antidoterne (180). Den hudirriterende effekt kunne også ophæves af N-acetylcystein (193).

Konklusion:

Det kan konkluderes, at nukleofile grupper (-XH) reagerer med acrolein ved en direkte Michael addition til dobbeltbindingen:



samt at reaktionshastigheden er stor, når den nukleofile gruppe er en thiolgruppe. Acrolein er bl a fundet at reagere hurtigt med thiolholdige forbindelser som glutathion. Reaktiviteten med aminogrupeer forløber derimod langsomt. Ved høje koncentrationer kan aldehydgruppen i acrolein formentlig reagere med aminogrupeer i eks globin og danne en Schiff's base. Acrolein har en lav biokemisk reaktivitet overfor nucleinsyrer.

Toksikologi

1. Metabolisk model

1.1.1 Lunger

Hos hunde optages 81-84% af den indåndede mængde ved en luftkoncentration på ca 400-600 mg/m³ (170-260 ppm). Optagelsen var uafhængig af respirationsfrekvensen, næsten uafhængig af koncentrationen, men mindskedes i ringe udstrækning ved øget respirationsvolumen (64). Under indåndingen afsattes ca 80% i de øvre luftveje. Af den dosis, der når de nedre luftveje, afsættes knap 70% (64). Udåndingsluften må således indeholde omkring 6% acrolein af den indåndede koncentration. Fra næsen udåndes imidlertid ca 18%, hvilket må betyde, at 12% af den indåndede dosis desorberes fra næseslimhinden. Permanent deponeres således ca 70% af den indåndede dosis i næsen og ca 14% i de nedre luftveje og alveoler.

At næsen modtager den største dosis er i overensstemmelse med de histopatologiske undersøgelser. Mus udsat for 3,9 mg/m³ (1,7 ppm) acrolein 6 timer/dag i 5 dage havde kun læsioner i næsen, mens lungerne ikke var påvirkede (41). Det samme var tilfældet for hamstere og rotter eksponeret for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) acrolein i 6 timer/dag 5 dage/uge i 13 uger (69).

1.1.2 Mave-tarmkanal

Der er ikke fundet undersøgelser, der belyser absorption for denne eksponeringsvej. Elimination af acrolein efter oral indgift er beskrevet i afsnittet 1.4 "elimination".

1.1.3 Hud

Der er ikke fundet undersøgelser, der belyser hudabsorptionen.

1.2 Distribution

Der er ikke fundet undersøgelser, som belyser fordelingen af acrolein i organismen.

1.3 Biotransformation

Skematisk oversigt over acroleins formodede biotransformation er anført i fig. 1.

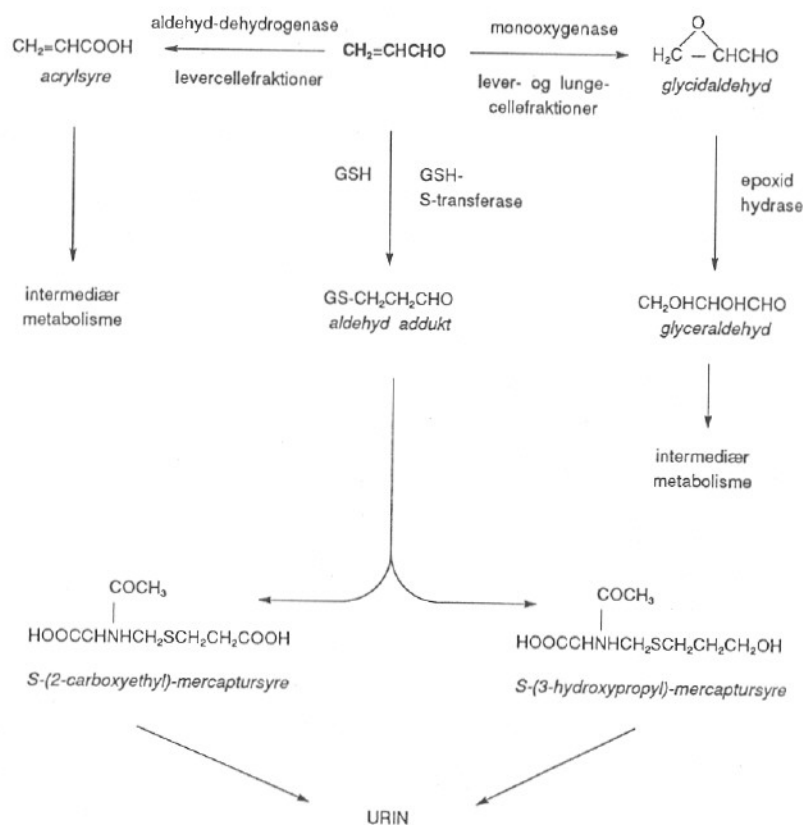
Hos rotter eksponeret i 3 timer med henholdsvis 0,2, 1,1, 2,3 og 5,7 mg/m³ (0,1, 0,5, 1,0 og 2,5 ppm) acrolein fandtes en dosisafhængig nedsættelse af "nonprotein sulfhydryl" (hovedsagelig GSH) i næsen. Således faldt sulfhydrylindholdet for koncentrationen 0,2 mg/m³ (0,1 ppm) med ca 20% og for 5,7 mg/m³ (2,5 ppm) med ca 60% (112). Glutathion må således være involveret i biotransformationen af acrolein i næsen, hvor størsteparten af den indåndede mængde afsættes (64).

Acrolein reagerer direkte i leverceller med GSH (150) og danner et addukt indeholdende en aldehydgruppe (151). Reaktionen foregår formentlig direkte ved C=C dobbeltbindingen (Michael addition), idet lavmolekylære thioier let adderes til denne binding, men vanskeligt danner mercaptaler (132). Dette er i overensstemmelse med, at adduktet indeholder en aldehydgruppe (151). Leveren indeholder et enzymesystem, der katalyserer konjugeringen af GSH med umættede aldehyder, ketoner, laktoner, nitriler og nitroforbindelser. Reaktionen er også her en Michael addition til C=C dobbeltbindingen (38).

Adduktet omdannes ved dehydrogenering, men forsvinder også ved tilsætning af det reducerede coenzym NADH (151), der er cofaktor for alkoholdehydrogenaser (160). Sidstnævnte kan pege på opståen af 3-hydroxypropyl-S-glutathion som et muligt reaktionsprodukt. Da acrolein er en potent hæmmer af alkoholdehydrogenase (105) er det muligt, at omsætningen via denne metaboliseringsvej er afhængig af eksponeringsbetingelserne, specielt set på baggrund af, at acrolein hurtigt kan omdannes via dette enzym (151).

I isolerede levercellefractioner (9000 g supernatant-, cytosol og microsomalfraktionerne) er acrolein fundet, at omdannes til acrylsyre (116, 155) via mindst to forskellige aldehyddehydrogenaser og coenzym: NAD⁺ og NADP⁺ (155). Acrylsyre dannes derimod ikke i isolerede lungefraktioner, hvilket forklares ved det lave indhold af aldehyddehydrogenaser (155).

I isolerede leverfraktioner omdannes acrolein via phenobarbitalinduceret monooxygenase ved tilstedeværelsen af coenzymet NADPH til en metabolit, der bindes til de mikrosomale proteiner (125). Omdannelsesproduktet er formentlig glycidaldehyd, der spaltes af mikrosomal epoxidhydrase til glyceraldehyd (116, 155) eller reagerer med glutathion (116). Intraperitoneal injektion (ip) af acrolein (5 mg/kg lgv) to gange dagligt resulterede i en nedgang i aktiviteten af mikrosomalt monooxygenase, cytochrom P-450, aldehyddehydrogenase i cytosolfraktionen samt i en nedgang i GSH-S-transferaseaktiviteten i leveren såvel som i lungerne. Hæmning af cytochrom P-450 med SKF 525-A beskyttede monooxygenase, hvilket også var tilfældet ved induktion af epoxidhydrase med trans-stilbenoxid (116). Epoxidannelsen anses dog af andre for at være ubetydelig, idet glycidaldehyd er stærkt mutagen, mens acroleins mutagene virkning forsvinder ved tilsætning af mikrosomalfraktionen (S9 mix) (123). Ved ip injektion af sublethale doser (4 mg/kg lgv/dag i 5 dage) til mus konstateredes toleranceudvikling, idet ip LD-50 ændredes fra 7 mg/kg lgv til 12 mg/kg lgv. Virkningen skyldtes en forøget syntesehastighed af GSH, mens GSH S-transferaseaktiviteten i levercytosolen var uforandret (189).



Figur 1. Formodt metabolisme og elimination af acrolein

Glycidaldehyd dannes også af lungemikrosomalfraktioner, hvor nedbrydningen foregår via epoxidhydrasen (116, 155) eller via konjugering med glutathion (116). Glyceraldehyd indgår i organismens normale stofskifte.

Intraperitoneal injektion af acrolein til rotter, hvor der 70-94 timer tidligere var foretaget en partiel hepatectomi, viste at 10 minutter senere var 96% lokaliseret til fraktionen af vandopløselige forbindelser, 3% fandtes sammen med lipider, 0,7% sammen med RNA og 0,3% sammen med DNA. Efter 24 timer var acroleinindholdet faldet til 95% af det oprindelige indhold. Den opløselige fraktion indeholdt 89%, lipidfraktionen 1,7%, RNA fraktionen 1% og DNA fraktionen 0,4%, hvor totalindholdet lige efter injektionen er sat til 100% (136). Yderligere må det formodes, at eliminationen foregår langsomt, idet leverindholdet var højt selv efter 24 timer.

Konklusion:

De vandopløselige forbindelser, inklusiv GSH-derivater, er de helt dominerende omdannelsesprodukter. I leverceller reagerer acrolein med thiol-gruppen i glutha-

tion (GSH), hvorved der dannes et aldehyd-GSH addukt. En omdannelsesvej for adduktet er til den korresponderende syre ved dehydrogenering. En anden omdannelsesvej går via en hydrering af aldehydgruppen, der herved omdannes til en hydroxygruppe.

1.4 Elimination

Skema over den formodede elimination af acrolein findes i *fig. 1*. Hos rotter medførte subkutan injektion af acrolein, at der i urinen fandtes ca 10% (ikke korrigeret for en genfindingsprocent på 58) af den injicerede mængde som S-(3-hydroxypropyl)-mercaptursyre, MCA (101). Ved intraperitoneal administration til rotter fandtes en lineær sammenhæng mellem urinudskillelsen af MCA og den indgivne acroleindosis. Urinudskillelsen udgjorde 10-17% af acroleinindgiften (4).

Efter oral indgift af 13 mg/kg lgv acrolein (halvdelen af LD₅₀ dosis) med mavesonde til rotter måltet ved hjælp af HPLC udskillelsen af MCA i urinen. Indenfor det første døgn svarede MCA udskillelsen til 79% af den indgivne acroleindosis (165). Efter oral indgift af 10 mg/kg lgv til rotter fandtes derimod i en anden undersøgelse (62), at hovedmetabolitten var S-(2-carboxyethyl)-mercaptursyre. Yderligere fandtes en ikke identificeret metabolit i udåndingsluften. De sidstnævnte forfattere fandt derimod ingen MCA i urinen.

Ved intravenøs indgift af 1 g cyclophosphamid (antineoplastisk stof, der afspalter acrolein) til mennesker fandtes omkring 0,5% MCA i urinen. MCA-urinudskillelsen varierede stærkt fra person til person (4).

Mercaptursyrens betydning for metabolismen af acrolein kan næppe bedømmes fra de ovenfor anførte undersøgelser, idet glutathionderivater hovedsageligt udskilles via galden (103). Den del, der når nyrene, vil som hovedregel metaboliseres ved hydrolyse og N-acetylering til mercaptursyrederivatet. Urinudskillelsesvejen behøver således ikke at udgøre hovedudskillelsesvejen.

Oplysninger om acroleins metabolisme og elimination efter indånding savnes. Dette er en væsentlig mangel set på baggrund af afsætningen af indåndet acrolein. Herudover vil det være vigtigt at klarlægge betydningen af induktion af epoxidhydrase, påvirkning af syntesehastigheden af GSH samt betydning af de enkelte metaboliseringsveje.

Konklusion:

Mercaptursyrederivaterne, S-(2-carboxyethyl)-mercaptursyre og S-(3-hydroxypropyl)-mercaptursyre, MCA er involveret i eliminationen af acrolein fra såvel forsøgsdyr som mennesker. Yderligere vil omsætningen til glyceraldehyd og eventuelt acrylsyre medføre, at en del af stoffet kan indgå i organismens intermediære stofskifte. Andre væsentlige metaboliseringsveje er mulige, da GSH-derivater hovedsageligt udskilles via galden.

1.5 Biologiske halveringstider

Der er ikke fundet oplysninger, der belyser disse forhold.

1.6 Faktorer som påvirker den metaboliske model

Bindingen af acrolein til proteiner, herunder cytochrom P-450 og NADPH cytochrom c reductase, mindskes ved tilsætning af thiolholdige forbindelser (f.eks. GSH) til reaktionsmediet (25, 115, 125, 154). En mindsket toksicitet af acrolein er også observeret, når der tilsættes thiolholdige forbindelser til isolerede leverceller (59, 61) og til alveolemakrofager (114), idet additionsprodukterne f.eks. acrolein-cysteinadduktet er praktisk taget atoksisk (186). Der konstateredes en øget dødelighed af leverceller ved samtidig behandling med diethylmaleat (DEM) (59, 61). DEM sænker GSH-indholdet i cellerne, samt medfører at acrolein i større omfang bindes til proteiner hos forsøgsdyr (80). Organismens indhold af GSH er således af afgørende betydning for metabolismen af acrolein, samt for omfanget af de toksiske skader.

Industrikemikalier som allylalkohol, (149) allylamin (32) og en række 3-substituerede propylaminer (100) metaboliseres til acrolein. Dette er af betydning med henhold til muligheden for at udvikle en metode til biologisk monitoring ved måling af koncentrationen af urinmetabolitter (se afsnittet 9.2 "biologiske prøver").

2. Toksiske mekanismer

Acroleins biologiske virkninger skyldes i vid udstrækning stoffets evne til at reagere med thiolgrupper. En påvirkning af energistofskiftet bl. a. via en hæmning af SH-grupper i respirationskæden i mitokondrierne vil kunne føre til en nedsættelse af ATP indholdet og hermed en almen påvirkning af såvel nucleinsyre-som proteinsyntesen. En formodning om påvirkning af energistofskiftet med en nedsættelse af ATP indholdet fandtes i in vitro forsøg med rotte-myocytter 4 timer efter eksponering for 0,01 mM acrolein (187a).

Ved høje koncentrationer inaktiveres cytochrom P-450 (91, 154) og NADPH-cytochrom c reductase (91, 115, 154) på grund af acroleins reaktion med thiolgrupper (115, 154). Binding af acrolein til cytochrom P-450 og NADPH cytochrom c reductase mindskedes ved tilsætning af thiolholdige forbindelser (f.eks. GSH) til mediet (25, 115). Cytochrom b₅ inaktiveres ligeledes af høje acroleinkoncentrationer. Det samme var tilfældet med asparaginase fra *E. coli*, der har en thiolgruppe i det "active site" (29). I hvilken udstrækning reaktioner ved høje koncentrationer er af biologisk relevans er vanskeligt at afgøre, idet reaktionshastighederne in vitro altid er stærkt påvirkelige af reaktionsbetingelserne. Acrolein frigjort ved metabolisering af cyclophosphamid reagerer imidlertid med cytochrom P-450 hos forsøgsdyr (80).

Hos *E. coli* ses ved lave substratkoncentrationer (9 µM) først en forbigående, total hæmning af DNA syntesen samt en forbigående partiel hæmning af RNA- og proteinsyntesen. Ved en højere substratkoncentration på 13 µM fandtes en total hæmning af RNA-syntesen (104). Forud inkubering af DNA med acrolein påvirkede ikke rottelever DNA polymerasens, DNA polymeraser er enzymer, der indgår ved dannelse (replikation) af nyt DNA, syntetiseringspotentialer for DNA (137). Acroleins evne til at reagere med DNA er ringe, således blev acrolein ikke bundet til DNA ved 60 µM (ligevægtskoncentration: 12 ppm) og i ringe udstrækning ved 600 µM (ligevægtskoncentration: 120 ppm) (138). En direkte hæmning af rottelever DNA polymerasen er mulig, da enzymet kan indeholde en SH-gruppe, hvortil acrolein kan bindes (137).

Hæmning af DNA polymerase I fra *E. coli* kan derimod ikke forklare nedgangen i DNA syntesen hos bakterien, idet dette enzym ikke indeholder en SH-gruppe i det "active site" (137). Yderligere har enzymet kun en ringe følsomhed overfor acrolein (26, 137, 138). En anden mulighed for hæmning af DNA syntesen går via en blokering af SH-grupper i cellekernens proteiner (186).

Om nedgangen i RNA syntesen skyldes en hæmning af RNA polymerasen - disse polymeraser medvirker ved syntesen af RNA fra DNA - er uklart, men underbygges ikke af forsøg med RNA polymerase fra *E. coli*, idet dette enzym også har ringe følsomhed overfor acrolein (133).

Rotter eksponeret for 2 ppm acrolein i 6 timer havde ikke en signifikant forøgelse af DNA-proteinkrydsbindingen i næseepithelet (112). Ved inkubation af næseslimhindehomogenat (10 min, 0°C og 300 µM - ligevægtskoncentration: 10 ppm) sås ikke en øgning af DNA-proteinkrydsbindinger, modsat ved høje koncentrationer (3 mM - ligevægtskoncentration: 100 ppm) (112). Tværbinding af DNA dobbeltstrengene har ikke kunnet påvises hos gærceller ved en koncentration

på 100 µM (ligevægtskoncentration: 19 ppm) (70).

Ved eksponering for høje doser (1 mg/kg lgv) fandtes en nedsættelse af DNA syntesen i leveren efter intraperitoneal injektion til rotter, hvor der forudgående var foretaget partiel hepatektomi. Ved ca 2 mg/kg lgv var også RNA syntesen nedsat. Såvel DNA som RNA syntesen var nedsat i lungerne efter ip injektion af 2,7 mg/kg lgv (135). Ved ip injektion af 3,4 mg/kg lgv fandtes hos rotter (partielt hepatektomerede 70 timer tidligere) en ringe del at være bundet til RNA og DNA indholdet i leveren. Målt som procent af leverindholdet kort efter injektionstidspunktet var den til RNA bundne mængde 0,7%, efter 24 timer var mængden steget til 1%, mens den til DNA bundne mængde var uforandret (0,3-0,4%) inden for en periode på 24 timer (137).

Acrolein frigjort ved metabolisme af cyclophosphamid bindes i langt større udstrækning til proteiner end til nukleinsyrer (80, 125). Acroleins mutagene effekt kan formentlig skyldes flere forhold. For det første kan acrolein nedsætte GSH indholdet i cellerne. Når en sådan nedsættelse har fundet sted, har acrolein en mulighed for at nå at reagere med DNA. Da cellerne ikke kan overleve med lavt GSH indhold i længere tid, må der være et snævert dosisområde, hvor GSH gennem en periode er nedsat tilstrækkeligt til, at acrolein kan nå at reagere med nukleinsyrerne. På den anden side må GSH-indholdet ikke vedvarende være så lavt, at cellernes overlevelsesmulighed kompromitteres. En anden virkningsmekanisme kan opstå via en indirekte virkning, hvor acrolein fjerner et af DNA reparationsenzymene, O⁶-methylguanin - DNA methyltransferase (108), og hermed øger virkningen af andre mutationsfremkaldende stoffer.

Acrolein potenserer formaldehyds evne til at krydsbinde DNA og protein i næseslimhinden (112). Denne virkning kan imidlertid forklares ved, at GSH nedsættelsen hæmmer formaldehyddehydrogenasen, hvor GSH er cofactor, og hermed hindrer den oxidative nedbrydning af formaldehyd (112). Sidstnævnte mekanisme udgør således en tredje mulig virkningsmekanisme, nemlig at en nedsat fjernelse af reaktive stoffer kan give anledning til en indirekte forøgelse af antallet af DNA beskadigelser.

Irritationstilstande i næse og øjne udløst via påvirkning af den V. hjernenerve (n. trigeminus), er reaktioner som først erkendes hos mennesker, når de udsættes for luftbåren acrolein. Acrolein reagerer ved C=C dobbeltbindingen med en nukleofil gruppe i nerveenderne, hvorved irritationsfølelser "sensory irritation" udløses (7, 145). Den nukleofile gruppe formodes at være en thiolgruppe (7):



Den nukleofile gruppe reagerer også med formaldehyd, idet 15 ppm 6 timer/dag i 9 dage medførte en desensibilisering overfor acetaldehyd og acrolein, men ikke overfor en lang række andre aldehyder (20). Yderligere er det vist, at blandinger af formaldehyd og acrolein viser competitiv agonisme (98). Reaktion alene med den nukleofile gruppe er dog ikke tilstrækkelig til at forklare acroleins stærke irritative effekt. Denne skyldes muligvis, at acrolein via en hydrogenbinding til oxygenatomet placeres således på receptoren, at C=C dobbeltbindingen og den nukleofile gruppe kommer til at sidde ud for hinanden (143, 144).

Konklusion:

Acrolein forårsager nedgang i DNA-syntesen samt RNA- og proteinsyntesen ved lave koncentrationer. Påvirkninger af DNA og RNA syntesen synes ikke at skyldes direkte påvirkninger af DNA og RNA, men er snarere indirekte følgevirkninger af andre acroleinfremkaldte virkninger. Reaktionen med en nukleofilgruppe, der sandsynligvis er en SH-gruppe, i nerveenderne i næse-svælg slimhinderne forårsager følelsen af irritation ved udsættelse for luftbåren acrolein.

3. Toksicitet

Oversigter over acroleins toksicitet er publiceret tidligere (9, 10, 15, 23, 24, 53, 86, 90, 97, 118, 157, 173).

3.1 Akut dødelige doser

Akut dødelige doser efter oral eksponering samt efter inhalation hos forskellige dyrearter er anført i *tabel 1*.

Tabel 1. Akut dødelige eksponeringer

Dyreart	Eksponering ^{a)}	Dødelighed (%)	Reference
Mus	Oralt: 28-40 mg/kg	50	9,118
Mus	Oralt: ca 40 mg/kg	50	37
Rotter	Oralt: 42-46 mg/kg	50	9,175
Rotter	Oralt: 11 mg/kg	95	180
Kaniner	Oralt: 7 mg/kg	50	118
Rotter	Ihl. i 10 min.: 998 mg/m ³ (436 ppm)	100	45,47
	Ihl. i 10 min.: 799 mg/m ³ (349 ppm)	65	45
	Ihl. i 10 min.: 749 mg/m ³ (327 ppm)	50	45,47
	Ihl. i 10 min.: 648 mg/m ³ (283 ppm)	10	47
	Ihl. i 10 min.: 600 mg/m ³ (262 ppm)	0	47
	Ihl. i 13 min.: 4626 mg/m ³ (2020 ppm)	100	164
	Ihl. i 30 min.: 575 mg/m ³ (251 ppm)	100	158
	Ihl. i 30 min.: 298 mg/m ³ (130 ppm)	50	170
	Ihl. i 30 min.: 218 mg/m ³ (95 ppm)	14	158
	Ihl. i 4 timer: 18 mg/m ³ (8 ppm)	50	44

a) Forkortelser: Indånding (ihl).

Umiddelbart efter indånding af koncentrationer omkring dødelige eksponeringsniveauer opstår der hos rotter lungeødem og epitelfæstning i de øvre luftveje. I lungerne findes blødninger, og efter en periode på ca 6 timer kommer der en voldsom indvandring af leukocytter. Der opstår infarkter samt store purulente områder, hvilket sammen med fibrinansamling og emfysem fremkalder dødsfald på grund af asfyksi.

Dyr, der overlevede de første dage, kan senere (6.-8. dagen) bukke under for en senere opstået bronchopneumoni (45, 47). Det tilsvarende kliniske billede ses hos marsvin (177) og hos katte (92). Tidlig behandling med antiinflammatoriske stoffer (oxolamin og dexamethason) kunne hos rotter reducere dødeligheden fra 100 til 22% (46).

Dødsfald er set hos en person eksponeret for 150 ppm i 10 minutter (53). En påvirkning af de øvre luftveje, der resulterede i et dødeligt forløb, er set hos et barn (4 1/2 år), som i to timer var udsat for røg, indeholdende mange andre forbindelser end acrolein, fra en overophedet fritureblanding. Seks timer efter eksponeringen fandtes besværet vejrtrækning og let cyanose. Tilstanden bedredes forbigående med corticosteroidindgift og oxygentilførsel. Efter 24 timer døde barnet på grund af tillukning af trachea og bronchier. Afstødt slimhindeepitel var sammen med makrofager og neutrofile leukocytter ansvarlig for tillukningen (76).

En alvorlig ikke-dødelig arbejdsulykke er også beskrevet. En arbejder fik sprøjtet flydende acrolein i ansigtet, hvilket gav anledning til ætsninger herunder også af øjenlåg. Der opstod 20 timer senere alvorlig dyspnø med skummende ekspektorat og cyanose. Tilførsel af oxygen samt indgift af bl.a. corticosteroider og antibiotika bedrede tilstanden så personen kunne udskrives på 9. dagen. Blivende forandringer i 18 måneder efter ulykken var lette radiologiske lungeforandringer, let forøget residualvolumen, let desaturation af oxyhæmoglobin samt hyperventilation ved anstrengelse (48).

Konklusion:

Alvorlige lungeforandringer med hæmorrhagi og ødem med efterfølgende tillukning af luftvejene er fundet hos dyr døde af akut eksponering for høje koncentrationer af acrolein. Hos mennesker er lignende forandringer observeret efter alvorlige forgiftningstilfælde, hvor efterfølgende tillukning af bronchier og bronchioler førte til livstruende asfyksi.

3.2 Dødelighed ved længerevarende eksponering

Arter som mus, hamstre, marsvin og hunde har relativt lav følsomhed for indånding af lave acroleinkoncentrationer. Eksponering af mus for 57 mg/m³ (25 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 2 uger resulterede ikke i dødsfald blandt dyrene (157). Hamstre udsat for 9,2 mg/m³ (4 ppm) i 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger udviste ikke forøget dødelighed sammenlignet med kontrolgruppen (68). Alle marsvin og hunde udsat for 8,5 mg/m³ (3,7 ppm) 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger overlevede eksponeringen (124). Heller ikke kaniner synes at være en speciel følsom art (69).

Rotter synes at høre til de følsomme arter. Ved udsættelse for 11 mg/m³ (4,9 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger døde 50% af både hannerne og hunnerne hos Wistar stammen (69). Ved en luftkoncentration på 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) overlevede alle dyrene. Fischer-344 rotter udsat for 9 mg/m³ (4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger afslørede, at hanrotter var mere følsomme end hunrotter (56% dødelighed mod 0% dødelighed). Ved nedsættelse af eksponeringskoncentrationen til 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) overlevede dyrene (110). Hunrotter af Dahl stammen, hvor natriumchlorid kunne inducere hypertension (DS), havde større følsomhed overfor acrolein end Dahl stammen, hvor natriumchlorid ikke kunne inducere hypertension (DR). Eksponering af rotterne 62 gange for 9,2 mg/m³ (4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge resulterede i, at alle DS rotterne døde, mens 40% af DR rotterne døde. En reduktion af eksponeringskoncentrationen til 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) medførte, at dyrene overlevede eksponeringen (111).

Det er muligt, at aber også hører til blandt de følsomme dyrearter, idet 2 af 9 dyr døde ved en eksponering for 8,5 mg/m³ (3,7 ppm) 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger (124).

Forøgelse af den daglige eksponeringsperiode til 24 timer resulterede ikke i dødsfald hos hunde, marsvin og Sprague-Dawley rotter ved en eksponeringskoncentration på 4 mg/m³ (1,8 ppm) i en periode på 90 dage (124). Ved udsættelse af rotter for 1,5 mg/m³ (0,7 ppm) døde 7 af 10 dyr (81).

Konklusion:

De enkelte dyrearters følsomhed for indånding af acrolein varierer og følsomheden kan være kønsafhængig. Dødelige luftkoncentrationer ved 6-8 timers eksponering er omkring 9 mg/m³ (4 ppm) for rotter og aber. Forlænges den daglige eksponeringsperiode er den dødelige luftkoncentration lavere.

3.3 Påvirkning af vækst og foderindtagelse ved længerevarende eksponering

I forbindelse med gentagen eksponering er hovedformålet med anvendelse af det grove toksikologiske "end point": død contra levende at indsnævre det koncentration-sinterval, hvor mere sensitive "end points" tages i anvendelse med henblik på at afsløre toksiske reaktioner. To sensitive "end points" er ændring i legemsvægt og ændring af foderindtagelse hos forsøgsdyr.

Væksten hos mus påvirkedes ikke ved koncentrationer under 14 mg/m³ (6 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 2 uger (157). Hamstre eksponeret for 9,2 mg/m³ (4 ppm) i 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger havde en nedsat kropsvægt sammenlignet med kontrolgruppen. Efter eksponeringens ophør mindskedes vægtforskellen mellem grupperne (68). Der fandtes ingen vægtpåvirkning hos hamstre udsat for 3 mg/m³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger (69).

Udsættelse af Sprague-Dawley rotter for acrolein 18 mg/m³ (8 ppm) 1 time/dag, 5 dage/uge i 10-18 måneder havde ingen indflydelse på kropsvægten (9). Udsættelse af Wistar rotter, Dahl rotter og Fischer-344 rotter for de ovenfor omtalte dødelige niveauer (9-11 mg/m³) ved gentagne eksponeringer medførte altid en nedsættelse af dyrenes vækst (69, 110, 111). Hos Sprague-Dawley rotter medførte eksponering for 8,5 mg/m³ (3,7 ppm) 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger en nedsættelse af væksthastigheden. Et eksponeringsniveau på 1,6 mg/m³ (0,7 ppm) påvirkede derimod ikke legemsvægten (124). Det samme er fundet af Leach et al (113) ved eksponering i 6 timer/dag, 5 dage pr uge i 3 uger, idet 6,9 mg/m³ (3 ppm) gruppen havde nedsat tilvækst, men 2,3 mg/m³ (1 ppm) gruppen havde normal tilvækst. Dahl rotter og Fischer-344 rotter eksponeret ialt 62 gange for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge udviste ikke vækstændringer sammenlignet med kontrolgrupperne (110, 111). Wistar rotter eksponeret for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde signifikant nedsat vækst. Eksponering for 0,9 mg/m³ (0,4 ppm) gav anledning til en lavere vækst, hvilket dog ikke var signifikant (69).

Kaniner udsat for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde nedsat legemsvægt, mens 0,9 mg/m³ (0,4 ppm) ikke påvirkede væksten (69). Marsvin, hunde og aber udviste ikke vægtpåvirkning ved udsættelse for 1,6 mg/m³ (0,7 ppm) 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger (124).

En daglig eksponeringsperiode på 24 timer medførte ved eksponering for 2-5 mg/m³ (1-2 ppm) hos Sprague-Dawley rotter i en periode på 13 uger signifikant nedsættelse af væksten (79, 124). Lavere eksponeringsniveauer nedsætter dog også væksten hos rotter. OFA rotter udsat for 1,3 mg/m³ (0,55 ppm) havde nedsat tilvækst ved eksponering i 3 uger (34, 35). Reduktionen i legemsvægt skyldtes en nedsættelse af foderindtagelsen. Efter ophør af eksponeringen normaliseredes såvel foderindtagelsen som kropsvægten i løbet af ca 6 uger (34). Eksponering af Sprague-Dawley rotter for 0,5 mg/m³ (0,22 ppm) i 90 dage påvirkede ikke væksten (124). I en undersøgelse af Gusev et al (81) er der dog fundet vægtreduktion ved 0,5 mg/m³ (0,22 ppm), mens 0,15 mg/m³ (0,07 ppm) ikke påvirkede rotternes vækst.

Konklusion:

Rotter fandtes ved gentagen daglig eksponering i 6-8 timer at være en meget følsom dyreart. Nul-effekt niveauet med vægtpåvirkning som "end point" er omkring 1,6 mg/m³ (0,7 ppm). Udstrækkes den daglige eksponeringstid til 24 timer er nul-effekt-niveauet omkring 0,5 mg/m³ (0,22 ppm) eller lavere.

4. Organeffekter

4.1 Hud og slimhinder

I forbindelse med en arbejdsulykke, hvor en arbejder fik sprøjtet acrolein i ansigtet, opstod der "forbrændinger" af ansigts- og øjenlågshuden (48). Lappeprøver hos mennesker gav ikke reaktion ved 0,1%, mens 1% acrolein i ethanol gav positiv reaktion hos 6 ud af 48 personer. Hos 2 personer var der erytem og hos 4 kraftigt ødem med blæredannelse (24).

Hos kaniner er acrolein hudirriterende i fortyndede opløsninger, der medfører varierende grader af erytem, ødem og ætsning. En vandig opløsning indeholdende 1% gav positiv reaktion (9). Smyth et al (174) fandt endog ødem ved en koncentration på under 0,01%. En glycerolholdig opløsning indeholdende 1% acrolein gav anledning til kraftige øjenskader hos kaniner (9).

Virkningen af acroleingas blev undersøgt på kaniner, der eksponeredes for 4,6 mg/m³ (2 ppm) i 4 timer. Der observeredes ingen eller let ødem af conjunctiva bulbi (chemosis). Hvis corneaepitelet var fjernet dagen før eksponeringen, var der ingen til moderat chemosis. Der observeredes hverken keratitis eller iritis. Eksponeringen var også uden virkning på comeaenzymene: 6-phosphogluconatdehydrogenase, malatdehydrogenase, glucose-6-phosphatdehydrogenase og laktatdehydrogenase. Ved eksponering for 1,3 mg/m³ (0,6 ppm) i 4 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger fandtes ingen påvirkning af øjet (128). Eksponeringsniveauerne gav højst anledning til reversible forandringer, som næppe vil være af betydning for human eksponering.

Virkningerne på slimhinderne i luftvejssystemet er beskrevet i næste afsnit 4.2.

Konklusion:

Der er fundet hudirriterende effekt af acrolein hos dyr og mennesker ved lave koncentrationer. Acrolein har forårsaget hudproblemer hos mennesker (jvf afsnit 7.1). Hos kaniner fandtes hudirritation ved applikation af 0,01-1% acrolein i vandig opløsning.

4.2 Luftvejene

4.2.1 Lunge-kropsvægtforholdet

Hamstre, hunner såvel som hanner, eksponeret for 11,2 mg/m³ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde øget lunge-kropsvægtforhold (69). Ved eksponering for 9,2 mg/m³ (4 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger fandtes forholdet øget hos hunnerne, men ikke hos hannerne (68). Eksponering med 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger påvirkede ikke lunge-kropsvægtforholdet (69).

Sprague-Dawley rotter eksponeret for 18,3 mg/m³ (8 ppm) i 1 time/dag i 10 måneder havde normalt lunge-kropsvægtforhold (33). Den samme rottestamme eksponeret for 15 mg/m³ (6,4 ppm) en gang i 4 timer havde et øget forhold (35%) på grund

af ødemdannelse (141).

Wistar rotter eksponeret for 11,2 mg/m³ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde øget forholdet såvel hos hanner som hos hunner (69). Dahl rotter og Fischer-344 rotter havde øget forholdet ved eksponering for 9,2 mg/m³ (4,0 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger (110, 111). Sprague-Dawley rotter eksponeret for 8,9 mg/m³ (3,9 ppm) i 4 timer/dag i 9 på hinanden følgende dage havde et normalt forhold (140). Ved 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) var lunge-kropsvægtforholdet normalt hos Wistar rotter (69), Dahl (111) og Fischer-344 rotter (110). Kaniner eksponeret for 11,2 mg/m³ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde normalt lunge-kropsvægtforhold (69).

Kontinuert eksponering af Sprague-Dawley rotter for 9,4 mg/m³ (4,1 ppm) i 20 timer gav anledning til, at lunge-kropsvægtforholdet var øget modsat eksponering for 4,8 mg/m³ (2,1 ppm) i 41 timer (140). OFA rotter eksponeret for 1,26 mg/m³ (0,55 ppm) 24 timer/dag havde et øget lunge-kropsvægtforhold efter 2 måneders eksponering (34, 35). Forfatterne konkluderer, at virkningen skyldes den lavere kropsvægt snarere end en virkning på lungerne.

Konklusion:

Såvel eksponeringskoncentrationen som længden af den daglige eksponeringsperiode er af betydning for acroleins virkning på lunge-kropsvægtforholdet. Eksponeringen af marsvin, rotter og kaniner for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) i 6-7 timer/dag gav ikke anledning til ændring af lunge-kropsvægtforhold.

4.2.2 Biokemiske undersøgelser

Sprague-Dawley rotter eksponeret i 4 timer for 15 mg/m³ (6,4 ppm) havde et nedsat (36%) lungeindhold af AP (alkalisk fosfatase), hvilket forklares ved ødemdannelse, idet lunge-kropsvægtforholdet var øget med 35% (140).

Fischer-344 rotter eksponeret for 9,2 mg/m³ (4,0 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger havde et ikke signifikant øget totalindhold af DNA (117%) og protein (120%) i lungerne. Lungevægten var øget tilsvarende således, at indholdet pr g lungevæv var normalt (110). Den forøgede lungevægt er således fulgt af et øget celleindhold i lungerne (110). Hos Dahl rotter eksponeret ved samme betingelser fandtes normal proteinkoncentration samtidig med, at lunge-kropsvægtforholdet var forøget (111). Hos Fischer rotterne var elastinkoncentrationen 174% og hos Dahl rotterne 162% af kontrolgruppens koncentrationer. Hydroxyprolin koncentrationen, der anvendes som mål for kollagenindholdet, var tilsvarende 137% og 126% hos Fisher og Dahl rotterne (110, 111). Hos Dahl rotterne anses eksponeringen derfor at fremkalde såvel lungeødem som et forøget indhold af bindevæv (111). Ved et lavere eksponeringsniveau (3,2 mg/m³ = 1,4 ppm) fandtes normal kollagen- og elastinkoncentration hos Dahl rotterne (111), mens Fischer rotterne havde normal elastinkoncentration og let øget kollagenkoncentration (113%) (110). De biokemiske reaktioner i næsen er omtalt under afsnittet 2. "toksiske mekanismer".

Konklusion:

De biokemiske forandringer er udtalte ved koncentrationer, der er i nærheden af dødelige eksponeringsniveauer. En let forøgelse af kollagenkoncentrationen blev

fundet hos Fischer-344 rotter eksponeret for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger, men effekten genfandtes ikke hos Dahl rotter.

4.2.3 Fysiologiske undersøgelser

4.2.3.1 Virkning på ciliemotiliteten

Trachea fra kaniner blev i et 75 ml kammer eksponeret ved tilførsel af 40 ml gas-luftblanding i 2 sek hvert minut. Ved 8 eksponeringer for 50 µg/40 ml gas-luftblanding nedsattes ciliernes transportevne til 50% (102). Eksponeringskoncentrationen var 667 mg/m³ (291 ppm), hvis det antages, at der foregår en total opblanding i eksponeringskammeret. Hvis alene de 40 ml gas-luftblanding kommer i kontakt med slimhinden er koncentrationen 1250 mg/m³ (546 ppm).

Udsættelse af trachea (dyreart formentlig får, ged eller hund) for 140 mg/m³ (61 ppm) medførte, at cilieaktiviteten ophørte efter ca 11 minutter (78). Trachea fra kaniner blev eksponeret i 1 time af Dulham og Rosengren (58). Den luftkoncentration, som netop ikke fremkalder standsning af cilieaktiviteten kan beregnes til 13 mg/m³ (5,7 ppm) fra sidstnævnte undersøgelse.

4.2.3.2 Virkning på lungefunktionen

Eksponering af mus for 100 mg/m³ (44 ppm) 2 gange 30 minutter/dag i 5 uger resulterede i en nedsættelse af compliance (190).

Marsvin eksponeret for 2,3 mg/m³ (1 ppm) i 2 timer havde øget respiratorisk modstand (205 % af kontrolværdien) og øget respirationsvolumen (126% af kontrolværdien) (141). Da respirationsfrekvensen var nedsat til 67% af kontrolværdien, kan virkningen skyldes en reflektorisk virkning via trigeminus (141).

4.2.4 Histopatologi

4.2.4.1 Næsen

Histopatologiske forandringer i næsen hos forsøgsdyr efter acroleineksponering er anført i tabel 2. De histopatologiske forandringer i næsen var udtalte ved koncentrationer, der er i nærheden af eller som indbefattede dødelige eksponeringsniveauer. Rotter var mere følsomme end hamstre og kaniner, hvor forandringerne ved 6 timers daglig eksponering for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) var minimale eller helt fraværende. Rotter havde derimod epitelforandringer ved dette koncentrationsniveau. En koncentration på 0,9 mg/m³ (0,4 ppm) gav anledning til epitelforandring hos 1 af 12 rotter. Følsomheden varierede stærkt blandt de forskellige rottestammer.

Tabel 2. Histopatologiske forandringer i næsen efter acrolein eksponering

Dyreart	Eksponering	Histopatologiske fund	Ref.
Hamstre, rotter og kaniner	11 mg/m ³ (4,9 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger	Nekroser. Det normale epitel var delvist erstattet af flerlaget pladeepitel, der kunne være keratiniseret. Infiltration af neutrofile leukocytter i mucosa. Større eksudation af neutrofile leukocytter til lumen observeredes kun hos få dyr.	69
Rotter	9,2 mg/m ³ (4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger	Næsemuslingerne fra overlevende dyr var så godt som fri for forandringer undtagen i et snit, hvor der fandtes akut inflammation.	111
Rotter	6,9 mg/m ³ (3 ppm) 6 timer/dag 5 dage/uge i 3 uger	Metaplastiske, hyperplastiske og dysplastiske forandringer i det respiratoriske epithel og lugteepithelet i næsehulen. I den bagerste del af næsehulen fandtes degenerative forandringer af slimhinden samt vævsdød. Karforandringer og inflammation fandtes i den midterste del af næsehulen.	113
Mus	3,9 mg/m ³ (1,7 ppm) 6 timer/dag i 5 dage.	Der fandtes ingen beskadigelser i den første del af næsen, der er beklædt med pladeepitel. Beskadigelse af cylinderepithelceller varierede fra tab af cilier til intracellulær dannelse af vakuoler, celleseparation, celleafstødning og til ulcerationer, hvor epitelet var erstattet af serofibrinøst eksudat med ekstensiv infiltration af leukocytter. I lugteepithelet varierede læsionerne fra et let tab af sensoriske celler til mere udbredte beskadigelser af disse celler, samt til beskadigelse af støttecellerne og den underliggende lugtnerve.	41

Hamstre, rotter og kaniner.	3,2 mg/m ³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger	Hamstre: Der fandtes minimale inflammatoriske forandringer. Kaniner: Der fandtes ingen forandringer ved sammenligning med kontrolgruppen. Rotter: Der fandtes pladecellemetaplasi samt infiltration af neutrofile leukocytter.	69
Hamstre, rotter og kaniner.	0,9 mg/m ³ (0,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger.	Hamstre og kaniner: Der fandtes ingen forandringer sammenlignet med kontrolgrupperne. Rotter: Hos 1 af 12 rotter fandtes metaplastiske og inflammatoriske forandringer.	69

4.2.4.2 Larynx og trachea

Larynx: Ved 11,2 mg/m³ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger fandtes metaplastiske forandringer hos rotter (dannelse af flerlaget keratiniseret pladeepitel), mens der hos få af de eksponerede hunhamstre, men ikke hos hannerne, fandtes en let fortykkelse af stemmebåndene og området nedenfor disse (69).

Trachea: Mus eksponeret for 13,7- 57 mg/m³ (6-25 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 2 uger havde ingen væsentlige tracheaforandringer (157). Ved 11,2 mg/m³ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger fandtes hos kaniner hyperplastisk epitel med et øget antal mukusproducerende celler. De samme eksponeringsbetingelser gav hos hamstre anledning til hyper- og metaplasi hos nogle få af hannerne og hos næsten alle hunnerne. Et almindeligt fund var dannelse af flerlaget epitel uden keratinisering. Hos Wistar rotter fandtes derimod kraftige epitelbeskadigelser (69). Dahl rotter eksponeret for 9,2 mg/m³ (4,0 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger havde varierende grader af metaplasi (keratiniseret pladecelledannelse) samt epitelafstødning. Forandringerne var ikke fremtrædende taget i betragtning, at der var en høj dødelighed på grund af beskadigelser af de nedre luftveje (111). Hos Fischer-344 rotter fandtes ødem i trachea ved de samme eksponeringsbetingelser (110). Eksponering af Sprague-Dawley rotter for 2,3-4,6 mg/m³ (1-2 ppm) i 24 timer/dag i 90 dage gav anledning til et øget antal mukusproducerende celler (79).

Hos hunde og aber eksponeret for 8,5 mg/m³ (3,7 ppm) i 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger var der pladecellemetaplasi og basalcellehyperplasi (124). Alle aber eksponeret 24 timer/dag i 90 dage havde pladecellemetaplasi og basalcellehyperplasi ved 4,1 mg/m³ (1,8 ppm) (124). Hos hamstre, Wistar rotter og kaniner eksponeret for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger fandtes ingen histopatologiske forandringer (69).

Konklusion:

Beskadigelse af larynx og trachea er set ved koncentrationer omkring dødelige eksponeringsniveauer. Trachea fandtes ikke beskadiget ved 6 timers daglig eksponering for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm).

4.2.4.3 Bronchier, bronchioler og alveoler

De histopatologiske forandringer i bronchier, bronchioler, alveoler og kapillærer hos forsøgsdyr er anført i *tabel 3*.

Virkningen af acrolein på de nedre luftveje og alveoler hos mus, hamstre og kaniner er mindre udtalt end hos rotter, hunde og aber. Følsomheden varierede stærkt indenfor de forskellige dyrestammer. Således var der ikke histologiske forandringer hos Wistar rotter ved 6 timers daglig eksponering for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm), mens der rapporteredes subtile forandringer hos Dahl rotter ved 0,92 mg/m³ (0,4 ppm). Ved eksponering i 24 timer/dag fandtes eksponeringsbetingede forandringer hos rotter og hunde ved 0,5 mg/m³ (0,22 ppm).

4.2.5 Lungemakrofager, bakterier og virus.

Mus inficeret med *Staphylococcus aureus* og derefter eksponeret i 8 timer for 6,9 mg/m³ (3 ppm) havde en signifikant nedsat evne til at eliminere bakterierne i lungerne. Der overlevede 12% af de optagne bakterier. Ved 13,7 mg/m³ (6 ppm) var overlevelsen større (34%). Eksponering med influenza A/PR834 virus gav anledning til en kraftig pneumoni. Ved en eksponering med *Staphylococcus aureus* 7 dage efter viruseksponeringen fandtes ligeledes i lungerne en nedsat evne til elimination af bakterierne. Blev bakterieeksponeringen fulgt af en 8 timers acroleineksponering (6,9 mg/m³) var kombinationseffekten tilnærmet lig med summen af effekterne af de enkelte påvirkninger. En kombinationseksponering ved 13,7 mg/m³ (6 ppm) tillod en bakterietilvækst i lungerne og kombinationseffekten var betydeligt større end summen af de to enkelte virkninger effekt (18).

Akut 6 timers eksponering af mus for 4,6 mg/m³ (2 ppm) acrolein umiddelbart fulgt af en eksponering med *Streptococcus pyogenes* gav anledning til høj dødelighed (95%) sammenlignet med kontrolgruppens (udsat for luft) dødelighed (5%). Influenza A/PR8-34 virus gav ikke anledning til en øget dødelighed hos mus udsat for 4,6 mg/m³ (2 ppm) acrolein. I et andet eksperiment fandtes en virusbetinget dødelighed på 75% i kontrolgruppen. Denne ændredes til 100% i acroleingruppen ved 9,2 mg/m³ (4 ppm). Ved gentagelse af acroleineksponeringen (4,6 mg/m³ = 2 ppm) i 7 dage fandtes ingen overdødelighed efter viruseksponering modsat bakterieeksponering, hvor dødeligheden ændredes fra 11% i kontrolgruppen til 60% i eksponeringsgruppen (42).

Tabel 3. Histopatologiske forandringer i bronchier, bronchioler, alveoler og kapillærer

Dyreart	Eksponering	Histopatologiske fund	Reference
Dahl rotter	9,2 mg/m ³ (4,0 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger	Døde eller døende dyr havde som hovedforandring nekrose af bronchie- og bronchiolepitelet med varierende grader af bronchopneumoni. Epitelfæstning, ødem og blod i alveolerne. Overlevende dyr havde hyperplastiske og metaplastiske forandringer i det terminale bronchiolepitel. Stærkt øget antal af alveolære makrofager og leukocytter.	111
Fischer rotter	9,2 mg/m ³ (4,0 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger	Døde eller døende dyr havde svær akut bronchopneumoni, men havde samtidig også helt normale områder. Der var fokalt alveolært ødem samt nekrose med afstødning af bronchie- og bronchiolepitelet, der sammen med mukopurulent eksudat resulterede i tillukning af luftvejene med hvulning til følge. Antallet af alveolære makrofager var noget forøget. Eksponeringsvirkningerne varierede stærkt: 3 af 9 dyr havde således slet ikke histologiske lungeforandringer.	110
Hamstre, Wistar rotter og kaniner	3,2 mg/m ³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger	Ingen af arterne havde forandringer i bronchier, bronchioler og alveoler.	69
Dahl rotter	3,2 mg/m ³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger	Subtile forandringer i lungeparenchymet: Lymfocytansamlinger, intraalveolære makrofager med skumagtigt cytoplasma. Makrofagerne fandtes ofte tæt ved beskadigede terminale bronchioler. Der fandtes let hyperplasi, sommetider ledsaget af pladecellemetaplasti af de terminale bronchioler.	111
Fischer-344 rotter	3,2 mg/m ³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger	Hos enkelte dyr fandtes nekrose af bronchiolepitelet med celleafstødning. Antallet af alveolære makrofager var forøget. Der fandtes type II cellehyperplasi.	110

Sprague-Dawley rotter, marsvin, hunde og aber	1,6 mg/m ³ (0,7 ppm) 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger	Der var ingen betydende forandringer i det respiratoriske epitel eller af de peribronchiolære glatte muskler. Hos alle dyrearterne, men mest udtalt hos hunde og aber, konstateredes lette kroniske inflammatoriske forandringer (fokal til diffus leukocytinfiltration) ofte omkring bronchieme. Yderligere fandtes lette og spredte emfysematøse forandringer.	124
Dahl rotter	0,92 mg/m ³ (0,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger	Subtile forandringer. Fund af samme type som ved 3,2 mg/m ³ (1,4 ppm) eksponeringen.	111
Fischer rotter	0,92 mg/m ³ (0,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger	Der fandtes ingen lungeforandringer, som kunne tilskrives acroleineksponeringen.	110
Sprague-Dawley rotter	4,6 mg/m ³ (2 ppm) kontinuert i 90 dage	Bronchiepitelets cilier var totalt destruerede, der var epitelmetaplasi, øget antal mukusproducerende celler, infiltration af inflammatoriske celler og perivaskulært ødem. Alveoleparenkymet var normalt og det samme var pneumocytproliferationen. Alveolerne var tomme, uden eksudat og med normalt antal makrofager.	79
Sprague-Dawley rotter, marsvin, hunde og aber	4,1 mg/m ³ (1,8 ppm) kontinuert i 90 dage	Der var non-specifik inflammation hos alle dyrene. Hundene havde konfluerende bronchopneumonier.	124
Sprague-Dawley rotter og marsvin	2,3 mg/m ³ (1 ppm) kontinuert i 90 dage	<i>Rotter:</i> Der fandtes jævnligt blødninger i lungerne. <i>Marsvin:</i> Der var varierende grader af inflammation i lungerne.	124
Sprague-Dawley rotter	2,3 mg/m ³ (1 ppm) kontinuert i 90 dage	Delvis destruktion af bronchiepitelets cilier, øget antal mukusproducerende celler og perivaskulært ødem. Alveolepitelet var normalt og det samme var pneumocytproliferationen. Alveolerne var tomme uden eksudat og med normalt antal makrofager.	79
Sprague-Dawley rotter og marsvin, hunde og aber.	0,5 mg/m ³ (0,22 ppm) kontinuert i 90 dage	<i>Marsvin, hunde, aber</i> havde non-specifikke inflammatoriske reaktioner i lungerne. <i>Rotter, hunde:</i> 2 af 4 dyr havde moderat emfysem, akut kongestion, fokal vakuoledannelse og øget sekretorisk aktivitet i bronchiolepitelet. Der fandtes jævnligt nogen grad af konstriktion i bronchiolepitelet.	124

Eksponering af mus for henholdsvis *Staphylococcus aureus* og *Proteus mirabilis* efterfulgt af eksponering for 2,3 mg/m³ (1 ppm) eller 4,6 mg/m³ (2 ppm) acrolein i 24 timer/dag viste en koncentrationsafhængig nedsættelse af lungernes evne til elimination af bakterierne. Hvis musene 7 dage før bakterieeksponeringen yderligere var eksponeret for Parainfluenza (Sendai) virus formåede *Staphylococcus aureus* direkte at forøges i lungerne ved 4,6 mg/m³ (2 ppm) eksponeringen. Virusinfektionen før eksponering med *Proteus mirabilis* gav anledning til en bakterietilvækst både ved 2,3 mg/m³ (1 ppm) og ved 4,6 mg/m³ (2 ppm) niveauerne. Den kraftigste vækst fandtes hos 4,6 mg/m³ (2 ppm) gruppen (96).

Efter eksponering for 6,9 mg/m³ (3 ppm) i 6 timer/dag 5 dage/uge i 5 uger hos hanrotter fandtes ingen påvirkning af lungens lokale immunsvar bedømt ved plaquedannelsen opstået ved reaktion mellem blodlegemer og celler fra lungernes lymfeknuder. Isolerede celler fra milt og lungelymfeknuder udviste normal proliferation efter udsættelse for phytohemagglutinin-p såvel som for antigen fra *Salmonella typhimurium*. In vivo resistensen efter i v tilført *Listeria monocytogenes* var ligeledes upåvirket af acroleineksponeringerne (113).

Hos rotter eksponeret for 1,3 mg/m³ (0,55 ppm) i 24 timer/dag fandtes i perioden 10.-26. dagen et signifikant lavere antal lungemakrofager ved bronchopulmonær skylning. Lungemakrofagerne udgør et vigtigt led i forsvaret mod mikroorganismer. På den 18. eksponeringsdag udsattes dyrene for en aerosol af *Salmonella enteritidis*, hvilket medførte at 15 af 16 dyr døde, modsvarende 8 ud af 15 dyr i kontrolgruppen. Lungemakrofagantallet fandtes normalt (60.-180. dagen), og der var ingen forskel i dødeligheden (10 af 16 dyr døde) ved bakterieeksponering af acrolein- og kontrolgruppen på 63. dagen (34, 35).

Mus udsat for 0,2 mg/m³ (0,1 ppm) i 3 timer/dag havde ikke øget dødelighed ved en påfølgende udsættelse for *Streptococcus zooepidemicus*. Det samme blev observeret, efter at acroleineksponeringen var gentaget i 5 på hinanden følgende dage. Lungernes bakteriedræbende effekt over for *Klebsiella pneumoniae* var upåvirket af en enkelt acroleineksponering, men let nedsat (8%) efter 5 dages eksponering (17).

Konklusion:

Acroleinpåvirkning af lungeimmunforsvaret er påvist ved koncentrationer, der er under niveauer, der giver anledning til dødsfald blandt forsøgsdyrene. Ved 24 timers daglig eksponering for 1,3 mg/m³ (0,55 ppm) fandtes forbigående nedsættelse af lungemakrofagantallet og forbigående øget følsomhed over for *Salmonella enteritidis*. En let nedsat evne til at eliminere bakterierne er fundet ved 3 timers eksponering pr dag i 5 dage med 0,2 mg/m³ (0,1 ppm).

4.3 Lever

Eksposering af hamstre for $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger fremkaldte ikke ændringer i lever-kropsvægtforholdet, og der fandtes ikke histopatologiske forandringer (69). Det samme var tilfældet hos kaniner eksponeret ved samme betingelser (69). Hos hunhamstre, men ikke hos hanhamstre, var lever-kropsvægtforholdet signifikant nedsat, når dyrene var eksponeret for $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger (68). Der fandtes ingen histopatologiske forandringer, som kunne tilskrives acroleineksponeringen (68).

Eksposering af Holtzman rotter for 19 mg/m^3 (8 ppm) i 4 timer gav anledning til en forøgelse af leverens indhold af enzymet AP (alkalisk fosfatase) og tyrosinaminotransferase. Virkningen kunne hindres ved adrenalektomi (139) og må derfor forventes, at skyldes en øget reaktion medieret via hypofyse-binyrebarksystemet. Hos Wistar rotter eksponeret for $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger (69) og hos Fischer-344 rotter eksponeret ialt 62 gange for $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge, var lever-kropsvægtforholdet normalt. Hos Wistar rotter fandtes leveren normal ved de histologiske undersøgelser (69). Hos Dahl rotter gav 62 eksponeringer med $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge anledning til forøgelse af lever-kropsvægtforholdet, mens $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm) ikke gav anledning til forandringer (111). Sprague-Dawley rotter eksponeret for $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4,0 ppm) i 4 timer/dag i 5-9 dage havde nedsat lever-kropsvægtforhold og normalt indhold af AP i leveren (140).

Sprague-Dawley rotter, marsvin, hunde og aber blev eksponeret for $8,5 \text{ mg/m}^3$ (3,7 ppm) 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger (124). Retentionen af sulfobromophthalein i serum fandtes upåvirket hos hunde. Hos rotter, marsvin, hunde og aber fandtes efter $8,5 \text{ mg/m}^3$ (3,7 ppm), at aktiviteten af såvel lever-AP som lever-tyrosinaminotransferase var normal i dette væv (124). Hos dyrene fandtes dog en non-specifik betændelse i mange væv incl. leveren (124). Serumværdierne for ASAT (serumasparataminotransferase, SGOT), ALAT (serum alaninaminotransferase, SGPT) og AP (alkalisk fosfatase), der bl.a. anvendes som indikatorer for leverskader, gav ikke anledning til en sådan mistanke, jvf. værdierne angivet i afsnittet 4.5 "blod og bloddannende organer".

Ved eksposering af Sprague-Dawley rotter for $9,4 \text{ mg/m}^3$ (4,1 ppm) uafbrudt i 20 timer og for $4,8 \text{ mg/m}^3$ (2,1 ppm) i 41 timer fandtes øget lever-kropsvægtforhold. Eksposering for $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) uafbrudt i 81 timer gav derimod ikke anledning til en ændring af vægtforholdet (140). I det samme forsøg fandtes lever-AP indholdet forøget ved $9,4 \text{ mg/m}^3$ (4,1 ppm) og ved $4,8 \text{ mg/m}^3$ (2,1 ppm) eksponeringerne, men ikke ved $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) eksponeringen (140). Ændringerne var formentlig betinget af en aktivering af "hypofyse-binyrebarksystemet", se dette.

Ved en daglig eksposering for $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) i 24 timer i 90 dage fandtes varierende grader af fokale levernekroser hos rotter, marsvin og hunde. Ved $0,5 \text{ mg/m}^3$ (0,22 ppm) fandtes alene non-specifikke inflammatoriske forandringer hos marsvin, hunde og aber (124). Hos rotter eksponeret for $1,5 \text{ mg/m}^3$ (0,66 ppm) sås fedtdegeneration samt små nekrotiske områder i leveren (81). Ved $1,3 \text{ mg/m}^3$ (0,55 ppm) fandtes på 15. dagen hos rotter forbigående nedsættelse af lever-kropsvægtforholdet. Forandringen forsvandt efter 32 dages eksposering, og leveralkoholdehydrogenase- og serum-AP aktiviteten var normal (34, 35).

Konklusion:

Ved eksposering af forsøgsdyr i omkring 6 timer/dag fandtes lever-kropsvægtforholdet kun påvirket ved eksposeringskoncentrationer i nærheden af dødelige koncentrationer. En direkte levertoksisk virkning er således ikke påvist, og forandringerne må snarere forklares ved ændring i foderindtagelse og ændring af kropsvægt. Ved eksposering i 24 timer/dag er der ikke ved luftkoncentrationer på under $1,3 \text{ mg/m}^3$ (0,55 ppm) konstateret specifikke leverpåvirkninger.

4.4 Nyrer

Hos hamstre eksponeret for $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger fandtes såvel hos hunner som hos hanner et forøget nyre-kropsvægtforhold, men uden at der samtidig fandtes histopatologiske forandringer, der kunne tilskrives acroleineksponering (69). Hamstre eksponeret for $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger viste uforandret nyre-kropsvægtforhold hos hannerne, mens forholdet var nedsat hos hunnerne. Der fandtes heller ikke ved denne undersøgelse histopatologiske forandringer, der kunne tilskrives acroleineksponering (68). Kaniner eksponeret for $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde normalt nyre-kropsvægtforhold (69).

Ved Wistar rotter eksponeret under samme betingelser fandtes for hanrotternes vedkommende normalt nyre-kropsvægtforhold, mens forholdet for hunnernes vedkommende var forøget (69). Ved de histopatologiske undersøgelser fandtes vævet normalt (69). Fischer-344 rotter havde forøget nyre-kropsvægtforhold (110), mens Dahl rotternes forhold var normalt (111). Såvel Fischer-344 (110), som Dahl rotterne (111) var eksponeret 62 gange for $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4,0 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge. Sprague-Dawley rotter, marsvin, hunde og aber eksponeret for $8,5 \text{ mg/m}^3$ (3,7 ppm) 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger havde non-specifikke inflammatoriske forandringer i nyrene. Fokale forkalkninger i det tubulære epitel fandtes hos nogle af rotterne og nogle af aberne (124). Nyre-kropsvægtforholdet var ikke påvirket ved eksposering med $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger hos hamstre, kaniner og rotter (69, 110, 111). Heller ikke de histopatologiske undersøgelser gav anledning til en formodning om en påvirkning fra acrolein (69).

Hamstre, Wistar rotter og kaniner eksponeret for $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde et let forøget indhold af amorft materiale i urinen. Hamstre og rotter havde tillige en let nedsættelse af indholdet af krystaller. Ved en eksposeringskoncentration på $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm) fandtes forholdene derimod normale (69). Eksposering i 24 timer/dag i 90 dage gav anledning til fokale inflammatoriske reaktioner i nyrene hos hunde ved en eksposeringskoncentration på $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Ved en koncentration på $0,5 \text{ mg/m}^3$ (0,22 ppm) fandtes alene non-specifikke betændelsesreaktioner i nyrene hos marsvin, hunde og aber (124).

Konklusion:

Ved eksposering i 6-7 timer/dag fandtes øgning af nyre-kropsvægtforholdet, der sandsynligvis er beroende på ændring af kropsvægten. Der fandtes ikke histopatologiske forandringer ved eksposeringsniveauer, der var nær ved eller som indbefattede niveauer, der gav anledning til dødsfald blandt forsøgsdyrene. Ændringer i nyre-kropsvægtforholdet ses ikke ved eksposeringsniveauer omkring $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm).

Ved 24 timers eksponering/dag var der ikke-specifikke nyrepåvirkninger hos forsøgsdyr eksponeret for 0,5 mg/m³ (0,22 ppm).

4.5 Blod og bloddannende organer

De hæmatologiske og klinisk-kemiske parametre er ofte påvirkede ved de eksponeringsniveauer, som er nær ved eller som giver anledning til dødsfald blandt forsøgsdyr. Ved lavere koncentrationer er der derimod få eller ingen forandringer. Hamstre udsat for 9,2 mg/m³ (4 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger, havde for hunnernes vedkommende en let nedsættelse af blodhæmoglobinindholdet og af hæmatokritværdierne. Hannernes værdier var normale. Der var ingen påvirkning hverken hos hunner eller hos hanner af antallet af erythrocyter og leukocyter, samt i fordelingen af sidstnævnte. Ligeledes upåvirket var serumprotein- og serumalbumin-koncentrationen, samt enzymaktiviteten af aspartataminotransferase (ASAT, SGOT), alaninaminotransferase (ALAT, SGPT) og alkalisk fosfatase (AP) (68).

Hos hamstre, rotter og kaniner eksponeret for 3,2 mg/m³ (1,4 ppm), 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger var blodhæmoglobinindholdet, hæmatokritværdierne og enzymværdierne for ASAT, ALAT og AP normale (69, 111). Totalantallet af erythrocyter og leukocyter, samt fordelingen af sidstnævnte er undersøgt hos hamstre og kaniner og blev fundet normale (69). Hos rotter undersøgtes blodindholdet af urinstof, kreatinin, urinsyre, calcium og fosfat. Alle værdierne blev fundet normale (111).

En daglig eksponeringslængde på 24 timer gav ikke hos rotter eksponeret for 2,3 mg/m³ (1 ppm) - 4,6 mg/m³ (2 ppm) i 13 uger anledning til påvirkning af antal erythrocyter i blodet, af hæmatokritværdierne, eller af antallet af leukocyter og deres fordeling (79).

Hos rotter, marsvin, hunde og aber konstateredes ingen forandringer i blodhæmoglobinindholdet, hæmatokritværdierne, leukocytantallet og fordelingen heraf ved en eksponering med 4,1 mg/m³ (1,8 ppm) i 90 dage. I samme undersøgelse (124) målt blodurinstof, samt enzymparametrene ALAT (SGPT) og ASAT (SGOT) hos aber. Alle parametrene var normale. Hos rotter udsat for 1,3 mg/m³ (0,55 ppm) var indholdet af serum-AP normalt, mens indholdet af sur fosfatase var signifikant lavere end hos kontrolgruppen (34, 35). Et øget indhold af sur fosfatase i blodet stammer i almindelighed fra maligne processer f.eks. i prostatakirtlen. En nedsat serumværdi af enzymet kan muligvis skyldes en nedsat kirtelaktivitet. Gusev og medarbejdere (81) angiver at finde nedsat cholinesteraseaktivitet i blodet hos rotter eksponeret for 0,51 mg/m³ (0,22 ppm), mens 0,15 mg/m³ (0,07 ppm) ikke påvirkede enzymniveauet.

Konklusion:

Eksponering af forsøgsdyr i 6 timer/dag medførte ikke påvirkning af hæmatologiske og klinisk kemiske parametre, hvis eksponeringen ikke oversteg 3,2 mg/m³ (1,4 ppm). Da påvirkning af hæmoglobinindhold, hæmatokritværdien, antal røde og hvide blodlegemer, samt fordelingen af de sidstnævnte ikke er observeret, kan dette tyde på, at acrolein ikke har haft nogen direkte påvirkning på blodlegemerne. Da acrolein er overordentlig reaktiv tyder dette endvidere på, at acrolein ikke når blodbanen og herved får mulighed for at blive transporteret rundt i organismen med en direkte påvirkning af de indre organer til følge.

4.6 Mave-tarmkanal

Ekstrapolation af virkningerne på slimhinder og hud lader formode at virkningen varierer fra irritation til ætsning, afhængig af eksponeringsbetingelser, -koncentration og -mængde.

4.7 Cirkulationsorganer

Hamstre eksponeret for 11,2 mg/m³ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger havde for hannernes vedkommende normalt hjerte-kropsvægtforhold, mens forholdet var signifikant forøget hos hunnerne. Ved et lavere eksponeringsniveau (3,2 mg/m³ = 1,4 ppm) var forholdet normalt (69). Hamstre eksponeret for 9,2 mg/m³ (4,0 ppm) i 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger havde ingen ændring i hjerte-kropsvægtforholdet (68). Hos kaniner eksponeret for 11,2 mg/m³ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge var forholdet normalt (69).

Wistar rotter eksponeret ved de samme betingelser havde forøget hjerte-kropsvægtforhold både hos hanner og hos hunner (69). Hos Fischer-344 rotter eksponeret 62 gange ved 9,2 mg/m³ (4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge fandtes også forøget hjerte-kropsvægtforhold (110). Hos Dahl (DR og DS) rotter eksponeret ved tilsvarende betingelser var forholdet ligeledes forhøjet. Hos Wistar rotter, Fischer-344 rotter og Dahl rotter var forholdet normalt ved 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i ca 13 uger (69, 110, 111). Der observeredes ingen histopatologiske forandringer på grund af acroleineksponeringen hos hamstre, kaniner og rotter (68, 69).

Ved 24 timers eksponering pr dag observeredes non-specifikke inflammatoriske forandringer i hjertet ved 4,1 mg/m³ (1,8 ppm) i 90 dage hos rotter, marsvin, hunde og aber (124). Ved 1,52 mg/m³ (0,66 ppm) i 24 dage fandtes lipiddegeneration med små nekrotiske områder i myocardiet hos rotter. Eksponeringen gav samtidig anledning til et højt antal dødsfald (70%) blandt forsøgsdyrene (81).

Akut eksponering i 1 minut for 10 mg/m³ (4,4 ppm) gav anledning til en let blodtryksforhøjelse hos Wistar rotter (65). Dahl (DS) rotter udvikler hypertension ved høj natriumchloridtilførsel modsat Dahl (DR) rotterne. Den hypertensiogene effekt ses også hos DS rotterne ved stresspåvirkninger, men ikke hos DR rotterne. Ved eksponering 62 gange, 6 timer/dag, 5 dage/uge for 0, 0,9, 3,2, og 9,2 mg/m³ (ppm: 0, 0,4, 1,4, og 4,0) var blodtryksændringerne hos DS rotterne uafhængig af acroleineksponeringerne (111).

Konklusion:

Ved eksponering af forsøgsdyr i 6-7 timer/dag fandtes hjerte-kropsvægtforholdet forøget, antagelig på grund af nedsat kropsvægt, ved koncentrationeniveauer i nærheden af eller som direkte indbefattede dødelige eksponeringsniveauer. Hos hamstre, kaniner og rotter var hjerte-kropsvægtforholdet upåvirket ved 3,2 mg/m³ (1,4 ppm) ligesom der ikke var tegn på histopatologiske forandringer. Ved 24 timers daglig eksponering er cirkulationsorganernes nul-effektniveau muligvis lavere.

4.8 Centralnervesystemet

Ved eksponering af hamstre for $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/ uge i 52 uger fandtes forøget hjerne-kropsvægtforhold. Centralnervesystemet (CNS) blev fundet normalt ved de histopatologiske undersøgelser og virkningen skyldes påvirkningen af kropsvægten (68). Ved eksponering af hamstre og kaniner for $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm) 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger fandtes forholdet mellem hjernevægt og kropsvægt at være upåvirket. Hos Wistar rotter eksponeret under de samme betingelser fandtes den relative hjernevægt forøget, hvilket angives at skyldes den lavere kropsvægt (69). Der fandtes ingen histologiske forandringer i CNS hos hamstrene, kaninerne eller rotterne (69). Fischer-344 rotter og Dahl rotter eksponeret ved samme betingelser havde uforandret hjerne-kropsvægtforhold (110, 111). Normal CNS funktion fandtes også hos Dahl rotterne, når de undersøgte med adfærdstestene for "exploratory behavior" og "locomotor activity" (111). Derimod gav eksponering af hunde for $4,1 \text{ mg/m}^3$ (1,8 ppm) i 24 timer/dag i 90 dage alene anledning til non-specifikke inflammatoriske reaktioner i CNS (124).

Konklusion:

Påvirkning af CNS ved eksponering i 6-7 timer/dag ses alene ved koncentrationer omkring niveauer, hvor der observeres dødsfald hos forsøgsdyrene. Virkningerne skyldes snarere en indirekte virkning via nedsat kropsvægt end en direkte virkning på CNS.

4.9 Det perifere nervesystem

Specifikke virkninger på den I. og V. hjernenerve er beskrevet under afsnittet 4.10 "sanseorganer".

Mus eksponeret for $3,9 \text{ mg/m}^3$ (1,7 ppm) i 6 timer/dag i 5 dage havde beskadiget lugtepitel, varierende fra et let tab til et ekstensivt tab af sensoriske celler, samt beskadigelse af støtteceller og den underliggende nerve (41). Da der i næseepitelet fandtes degeneration af cilier og afstødning af epitel (41) er den nervebeskadigende effekt ikke specifik.

Aktiviteten af det sympatiske nervesystem ved kontinuert eksponering af rotter med $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) og $4,9 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) i 90 dage undersøgte ved at følge urinudskillelsen af vanillinmandelsyre, der er et nedbrydningsprodukt af adrenalin og noradrenalin. Da udskillelsen var lavere end hos kontrolgruppen kunne en øget aktivitet således ikke påvises (79).

Konklusion:

Der er ikke fundet andre specifikke påvirkninger af det perifere nervesystem ved acroleineksponering end dem, der er beskrevet under afsnittet 4.10 "sanseorganer".

4.10 Sanseorganer

4.10.1 Lugt

Lugtindtrykket opstår på grund af kemisk aktivering af frie nerveender fra den I. hjernenerve (n. olfactorius) øverst i næsehulen. Gennemsnittet af lugttærsklen for en række undersøgelser blev fundet til $0,37 \text{ mg/m}^3$ (0,16 ppm) (11). Hos et erfarent lugtpanel var genkendelsestærsklen $0,48 \text{ mg/m}^3$ (0,21 ppm) (117).

4.10.2 Trigeminusirritation

"The common chemical sense" er et system af frie nerveender fra den V. hjernenerve (n. trigeminus), som findes i næsen og øjets slimhinder. En kemisk aktivering af nerveceller giver anledning til irritation "sensory irritation", der ved kraftigere påvirkning kan karakteriseres som en smertefuld brændende reaktion (7). Trigeminuspåvirkningen udløser en række reflektoriske forandringer, f.eks. øget sekretion af tårevæske, påvirkning af respirationsfrekvensen samt kardiovaskulære reflekser (7).

Virkningen hos mennesker af acrolein på n. trigeminus, samt heraf afledede virkninger er anført i tabel 4. Fire markante forhold fremstår ved sammenligning af eksponeringskoncentrationer, eksponeringsvarighederne og de tilsvarende irritations-effekter. For det første, ved samme eksponeringsniveau ses øjenirritationen at være kraftigere end næseirritationen. For det andet, en forlængelse af eksponeringens varighed øger såvel øjen- som næseirritationen. For det tredje, irritationseffekterne er blandt de mest følsomme eksponeringsindikationer og for det fjerde, toksiske eksponeringsniveauer er forbundet med meget stærk eller intolerabel irritation.

Den luftkoncentration, som nedsatte respirationsfrekvensen til 50% (RD-50) fandtes for Swiss-Webster mus til henholdsvis $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1,0 ppm) og $3,9 \text{ mg/m}^3$ (1,7 ppm) (97, 183), for B6C3F1 mus til $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm) (183) og for Ssc: CF-1 mus til $6,6 \text{ mg/m}^3$ (2,9 ppm) (145).

For grænseværdier (TLV) for irriterende stoffer er der fundet en lineær sammenhæng med RD-50 værdierne: $TLV = 0,03 \cdot RD_{50}$ (8). På basis af irritation hos mus forventes grænseværdien derfor højest at være omkring $0,2 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm) (145, 183).

Irritationseffekter hos mus eksponeret 3 timer/dag for henholdsvis $1,2 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) og $3,9 \text{ mg/m}^3$ (1,7 ppm) i 4 på hinanden følgende dage viste, at irritationseffekten forøgedes ved lave eksponeringsniveauer (97).

Tabel 4. Irritation hos mennesker efter acrolein eksponering.

Koncentration	Eksponeringsperiode	Irritationseffekter	Reference
0,21 mg/m ³ (0,09 ppm)	ca 5 minutter	Begyndende følelse af dårlig rumluft og begyndende øjenirritation.	191
0,34 mg/m ³ (0,15 ppm)	ca 5 minutter	Begyndende næseirritation.	191
0,69 mg/m ³ (0,3 ppm)	ca 20 minutter	Fordobling af blinkfrekvensen.	191
-	60 minutter	Ingen til let halsirritation.	191
-	60 minutter	Middelsvær øjenirritation og let næseirritation.	191
1,1 mg/m ³ (0,5 ppm)	5 minutter	Øjenirritation hos 19-35 %.	184
-	12 minutter	Øjenirritation hos 91 %.	184
1,4 mg/m ³ (0,6 ppm)	1 1/2 minut	Ingen eller let øjen- og næseirritation.	191
-	ca 40 minutter	Nedgang i respirationsfrekvensen med ca 25 %.	191
-	ca 40 minutter	Let til middelsvær næseirritation og middelsvær til stærk øjenirritation.	191
1,88 mg/m ³ (0,81 ppm)	20 sekunder	Tåreflod.	169
-	10 minutter	Ekstrem slimhindeirritation. Eksponeringen er den maksimale, der netop kan udholdes.	169
2,29 mg/m ³ (1 ppm)	1 minut	Let næseirritation.	15
-	1 minut	Let næseirritation.	9
-	2-3 minutter	Let næseirritation og moderat øjenirritation.	9
-	4-5 minutter	Moderat næseirritation og næsten intolerabel øjenirritation	9
-	5 minutter	Øjenirritation hos 82 %.	184
-	5 minutter	Moderat næseirritation og næsten intolerabel øjenirritation samt tåreflod.	15

2,80 mg/m ³ (1,22 ppm)	5 minutter	Ekstrem slimhindeirritation. Eksponeringen er den maksimale, der netop kan udholdes.	169
4,1 mg/m ³ (1,8 ppm)	30 sekunder	Lugt af acrolein.	9
-	1 minut	Let øjenirritation.	9
-	3-4 minutter	Udtalt tåreflod. Eksponeringen er praktisk taget intolerabel.	9
4,6 mg/m ³ (2 ppm)	5 minutter	Øjenirritation hos 87 %.	184
11,5 mg/m ³ (5 ppm)	1 minut	Moderat næseirritation og praktisk taget intolerabel øjenirritation med tåreflod.	15
12,6 mg/m ³ (5,5 ppm)	5 sekunder	Let lugt af acrolein. Moderat næse- og øjenirritation.	9
-	20 sekunder	Smertefuld øjen- og næseirritation.	9
-	60 sekunder	Kraftig tåreflod. Eksponeringen er praktisk taget intolerabel.	9

Inddrypning af acrolein i øjet hos universelt bedøvede kaniner gav anledning til tachycardi (22) modsat forventet en bradykardi (7). Reaktionen skyldes muligvis, at smertepåvirkningen er så kraftig, at der sker en aktivering af det sympatiske nervesystem (22), som så bliver den dominerende faktor. Suppleredes den universelle bedøvelse med en lokal bedøvelse af øjet observeredes bradykardi (22), en effekt, der også kan forekomme efter påvirkning af receptorer i de nedre lungeafsnit (7). Rammes øjet af stænk af flydende acrolein, må det derfor forventes, at der opstår stærke øjensmerter.

Konklusion:

Hos mennesker begynder øjenirritationen omkring 0,21 mg/m³ (0,09 ppm) og næseirritationen omkring 0,34 mg/m³ (0,15 ppm). Ved 1,4 mg/m³ (0,6 ppm) opstod der ved 40 minutters eksponering let til middelsvær næseirritation og middelsvær til stærk øjenirritation. En koncentration på 2,29 mg/m³ (1 ppm) giver i løbet af 5 minutter anledning til moderat næseirritation, næsten intolerabel øjenirritation og tåreflod. Såvel hos mennesker som hos mus øgedes irritationsgraden ved forlængelse af eksponeringsperioderne. Da de humane eksponeringer maksimalt varede 1 time behøver irritationseffekterne ikke at have nået maksimum. Om der forekommer toleranceudvikling ved lave eksponeringsniveauer hos mennesker vides ikke. Toleranceudvikling hos forsøgsdyr ses ved eksponeringsniveauer, hvor der kan foreligge direkte beskadigelse af nerveenderne. En beskadigelse er set ved eksponering af mus for 3,9 mg/m³ (1,7 ppm) 6 timer/dag i 5 dage (41).

4.11 Reproduktionsorganer og hormonproducerende organer

4.11.1 Testikler og ovarier

Testikel-kropsvægtforholdet og ovarie-kropsvægtforholdet var forøget hos hamstre eksponeret for $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger (69), men fandtes normalt ved $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4,0 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger (68). Det forøgede organ-kropsvægtforhold skyldes antageligt nedsat kropsvægt. Hos rotter var forholdet ændret ved eksponeringsniveauer, der medførte dødsfald blandt dyrene (69, 124). Forholdet var ikke påvirket ved 62 eksponeringer med $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm) 6 timer/ dag, 5 dage/uge (69, 110). Der fandtes ingen acroleinbetingede histopatologiske forandringer (69).

4.11.2 Hypofyse-binyrebarksystemet

Binyrer-kropsvægtforholdet hos hamstre var normalt såvel hos hunner som hos hanner ved eksponering for $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger (69). Det samme var tilfældet ved $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4,0 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger (68). Hos Wistar rotter, hunner såvel som hanner, var forholdet forøget ved $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) i 6 timer/ dag, 5 dage/uge i 13 uger. Ved det ikke dødelige eksponeringsniveau ($3,2 \text{ mg/m}^3 = 1,4 \text{ ppm}$) var forholdet derimod normalt (69). Der var ingen acroleinbetingede histopatologiske forandringer hos Wistar rotter (69). Sprague-Dawley rotter eksponeret for ca 9 mg/m^3 (4 ppm) i 4 timer/dag i 5-9 dage havde normal binyrevægt (140).

Kontinuert eksponering af Sprague-Dawley rotter for $9,4 \text{ mg/m}^3$ (4,1 ppm) i 20 timer eller $4,8 \text{ mg/m}^3$ (2,1 ppm) i 41 timer gav anledning til en forøgelse af binyrevægten, modsat eksponering for $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) i 81 timer (140).

4.11.3 Skjoldbruskkirtlen

Hos hamstre, rotter og kaniner fandtes ikke histopatologiske forandringer ved $11,2 \text{ mg/m}^3$ (4,9 ppm) i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 13 uger (69). Det samme var tilfældet ved hamstre eksponeret for $9,2 \text{ mg/m}^3$ (4,0 ppm) 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger (68).

5. Allergiske effekter

Der findes ingen oplysninger om allergi mod acrolein.

6. Genotoksicitet

6.1 Biokemisk modelsystem

DNA-cellebindings (DCB) assay: En blanding bestående af acrolein, E. coli og radioaktivt mærket DNA gav ikke anledning til en signifikant sammenkobling (1% DNA binding) ved en koncentration på $10 \mu\text{M}$ (ligevægtskoncentration: 1,9 ppm) og $50 \mu\text{M}$ (9,7 ppm). Tilsattes yderligere leverekstrakt til blandingen fandtes sammenkoblingen ved $10 \mu\text{M}$ at inddrage 3% af DNA-mængden, mens $50 \mu\text{M}$ gav anledning til binding af 38% af DNA-mængden (109). Ved sammenligning med dyreforsøg fandtes, at 86-95% af de stoffer der gav tumorer hos forsøgsdyrene også gav anledning til en øget sammenkobling mellem stofferne, E. coli og mærket DNA (109).

6.2 Pro-karyotiske modelsystemer

Histidinkrævende Salmonella mutanter anvendes som testsystem til påvisning af stoffer, der kan give anledning til opståen af punktmutationer. Den mutationsfremkaldende effekt vises ved, at bakterierne muterer tilbage til en ikke-histidinkrævende form. I en række undersøgelser, hvor mutagentestene blev udført både med og uden metabolisk aktivering, fandtes acrolein ikke mutagen (120, 162, 166). Enkelte undersøgelser viste, at acrolein kunne have mutagen effekt overfor enkelte stammer indenfor et snævert dosisområde (27, 63, 119, 123). Acrolein var stærkt toksisk overfor teststammerne, hvilket kan have vanskeliggjort påvisning af en mutagen effekt (119).

En DNA beskadigende effekt er påvist hos E. coli ved sammenligning mellem de toksiske effekter hos stammer med intakt DNA polymerase og hos stammer, der mangler polymerasen (28).

E. coli K 12/343/113 blev anvendt til test for tre forskellige punktmutationer. I disse tests fandtes ingen mutagen effekt af acrolein (66). Acrolein havde en direkte, men svag mutagen effekt hos E. coli WP2 uvrA (85).

6.3 Eukaryotiske modelsystemer

6.3.1 Alger

Hos *Dunaliella bioculata* fremkaldte acroleintilsætning til dyrkningsmediet morfologiske ændringer af kulturen (21, 93, 159). Elektronmikroskopiske undersøgelser viste, at ændringer i cellekernerne var inkluderet i de tidligste forandringer (159). Forfatterne bedømmer ændringerne til at være et resultat af mutationer (93, 159), evt opstået under mitosen (21).

6.3.2 Svampe

Saccharomyces cerevisiae N123 anvendtes til undersøgelse af acroleins evne til at fremkalde "petit" mutationer (skyldes ofte ændring i det genetiske materiale i mitokondrierne). Acrolein var stærkt toksisk overfor teststammerne og gav i et forsøg ikke anledning til et øget antal "petit" kolonier. I et andet forsøg fandtes et let forøget antal af kolonierne (94). Begge forsøg blev udført uden metabolisk aktivering.

Acrolein gav ikke anledning til punktmutationer ("back mutations") hos *Saccharomyces cerevisiae* S211 og *Saccharomyces cerevisiae* S138 i testsystemer, hvor der ikke blev anvendt metabolisk aktivering (94). Der konstateredes heller ikke opståen af punktmutationer hos *Aspergillus nidulans* (27).

Aspergillus nidulans er anvendt til undersøgelse af rekombinationer af typen "crossing over" samt til undersøgelse af opståen af aneuploidi (non-disjunctions). Der blev ikke fundet kromosomforandringer af disse typer (27).

6.3.3 Chinese Hamster Ovaricellelinie (CHO)

CHO cellelinien blev anvendt til undersøgelse af acroleins evne til at fremkalde kromosombrud ved eksponering af cellerne i 5 timer i serumholdigt medium. En koncentration på 10 μM (ligevægtskoncentration: 1,9 ppm) gav ikke anledning til et forøget antal kromosombrud, uanset om der var tilsat leverfraktion (S9) eller ej. Ved 40 μM (ligevægtskoncentration: 7,7 ppm) uden S9 tilsætning gav acrolein anledning til kromosomsammenfiltring (toksisk effekt), mens der ved S9 tilsætning fandtes et øget antal kromosombrud (19). Cellelinien CHO-W-B1 blev eksponeret for acrolein (2-20 μM) i 2 timer såvel med som uden S9 mix tilsat. Den højeste koncentration var valgt således, at cellevæksten reduceredes med 50%. Der observeredes ikke et øget antal kromosombrud (74).

Acroleins evne til at fremkalde "sister chromatid exchange" (SCE) hos CHO celleme var stærkt afhængig af, om der var tilsat S9 leverfraktion. Cellerne eksponeredes i 1 time for acrolein. I kontrolgruppen observeredes 6,9 SCE pr metafase. Ved 5 μM (ligevægtskoncentration: 1 ppm), 10 μM (ligevægtskoncentration: 1,9 ppm), og 20 μM (ligevægtskoncentration: 3,9 ppm) fandtes antallet af SCE pr metafase til henholdsvis 9,0, 13,9 og 18,2, når der ikke var tilsat S9 fraktion. Ved tilsætning af S9 fraktion fandtes ikke forøgelse af SCE antallet ved koncentrationer på indtil 20 μM (19).

I undersøgelsen af Galloway et al (74) fandtes ved eksponering med 20 μM uden tilsætning af S9 fraktion antallet af SCE til 10,4 SCE/metafase i den eksponerede gruppe mod 8,1 i kontrolgruppen. Den svage forøgelse var statistisk signifikant, men forfatterne anfører, at resultatet bør efterkræves. Ved tilsætning af S9 mix konstateredes ingen forøgelse. Eksponeringsperioden var ca 25 timer uden S9 fraktion tilsat og 2 timer med S9 tilsat.

Acrolein må karakteriseres som clastogent ved moderat høje eksponeringsniveauer.

6.3.4 Kønsbundet recessiv letal test med *Drosophila*

Kønsbundet recessiv letal test hos *Drosophila* er følsom for såvel recessive letale punktmutationer, som recessive letale kromosomforandringer opstået ved tab af kromosomdele, eller ved omfordeling af kromosomdele ("rearrangement"). Acrolein-eksponeringen af hannerne blev udført på to måder. En gruppe fik acrolein tilført med næringsmediet i en koncentration, som gav anledning til 10% dødelighed. En anden gruppe fik acrolein tilført ved injektion (dødelighed: 19%). Der observeredes ikke induktion af recessive letale mutationer hos de overlevende hanner (196).

6.3.5 In vitro tests med humane fibroblastceller

Acroleins genotoksiske effekt undersøgtes i fibroblastcellelinier fra patienter med xeroderma pigmentosum (XP) og fra normale kontrolpersoner. XP-fibroblasterne har en enzymdefekt, som hindrer regeneration af DNA efter bestrålingsskader. Acrolein havde en meget høj toksicitet overfor XP cellerne, hvor kun 37% overlevede en times eksponering for 0,3 μM (ligevægtskoncentration 0,06 ppm, formodet dyrkningstemperatur: 37°C). XP-cellerne var stærkt følsomme for acroleininducerede mutationer i thio-guaningenet. Acrolein var således stærkt mutagen i koncentrationsintervallet 0,2-0,8 μM (ligevægtskoncentration 0,04-0,15 ppm). Effekten var dosisrelateret. Acrolein reducerede overlevelsen af normale fibroblaster til 37% ved 0,8 μM . Acrolein inducerede ikke mutationer i disse celler, hvor den højeste koncentration var 2 μM (ligevægtskoncentration: 0,39 ppm). Forskellen i cellernes følsomhed formodedes ikke at kunne forklares ved forskelle i GSH indhold, idet koncentrationen i XP cellerne er det dobbelte af de normale fibroblastceller (56).

Efter at normale humane bronchie-epithelceller var blevet eksponeret for 30 μM (ligevægtskoncentration: 5,8 ppm, formodet temperatur: 37°C) acrolein i 1 time fandtes en lav, men signifikant forøgelse af DNA enkelt-strengsbrud og DNA-protein tværbindinger. Ved samme dosisniveau fandtes en kraftig cytotoksisk effekt. Acroleinkoncentration 10-30 gange lavere gav anledning til et nedsat indhold af frie thiol-grupper og nedsat cellevækst. Der fandtes en dosisrelateret forøgelse af begge typer af DNA-skader ved koncentrationer fra 30 μM og opefter. Acroleins effekt på thiolniveauet i cellerne fandtes ved koncentrationer, der er væsentligt under dem, der medførte DNA beskadigelser (77).

6.3.6 "Dominant lethal assay" hos mus

"Dominant lethal assay" giver oplysning, om et stof kan passere blod-testesbarrieren, samt om det derpå kan påvirke det genetiske materiale fortrinsvist ved induktion af strukturelle (translokationer) og numeriske kromosomanomalier (aneupoloidi). Hanmus fik en i.p. injektion af acrolein, hvor højeste dosis (2,2 mg/kg lgv) gav anledning til et dødsfald (14%) blandt 7 dyr, mens laveste dosis (1,5 mg/kg lgv) ikke gav anledning til dødsfald blandt 5 dyr. Hver han parredes med tre hunner, som ugentligt udskiftedes med nye ikke-behandlede hunner. Hunnerne undersøgte ca 13 dage efter parringen. Det totale antal drægtige hunner, såvel som det totale antal implantationer og antallet af tidlig føtal dødsfald bestemtes. Ved denne test fandtes der ingen acroleinbetinget mutagen effekt (67).

Konklusion:

Acrolein er fundet mutagen i enkelte prokaryotiske modelsystemer (Salmonella og E. coli teststammer). Den mutagene virkning synes begrænset til et snævert koncentrationsområde, hvilket formentligt skyldes, at acrolein har en høj toksicitet overfor teststammerne. Hos en Chinese Hamster Ovariecellelinie gav acrolein i moderat høje koncentrationer (20-40 µM, ligevægtskoncentration 3,9-7,7 ppm) anledning til en clastogen effekt (kromosombrud) og til kromosomsammenfiltring (toksisk effekt)

Acrolein har en høj toksicitet overfor humane fibroblaster fra normale personer (reduceret overlevelse til 37% ved 0,8 µM, ligevægtskoncentration 0,15 ppm). Ved dette eksponeringsniveau var der ingen genotoksisk effekt. I modsætning hertil var der en kraftig mutationshyppighed i thio-guaningenet hos patienter med xeroderma pigmentosum (0,2-0,8 µM). Disse patienter udgør derfor en mulig risikogruppe. Acrolein havde en høj toksicitet overfor humane tracheobronchiale celler, men kun en ringe genotoksisk effekt ved høje koncentrationer.

7. Carcinogen effekt

Acrolein indeholder en aldehydgruppe, som for formaldehyds og acetaldehyds vedkommende er vist at kunne give anledning til krydsbinding af DNA strengene (75). Aldehyder har været foreslået som årsag til den høje cancerhyppighed fundet i en aldehydproducerende virksomhed (30). Procesblandingen af aldehyder indeholdt spor af acrolein. Luftkoncentrationen må have været høj, da de ansatte havde irritation af øjne og øvre luftveje (30). Acrolein har gentagne gange været foreslået som en mulig carcinogen forbindelse i det ydre miljø (72, 142).

Acrolein 0,2 mg (1/5 af dødelig dosis) opløst i sesamololie injiceredes s.c. hos mus 1 gang pr uge i 24 uger. Ingen af de 15 dyr i gruppen fik sarkomer på injektionsstedet (182).

Hanstre, 18 hunner og 18 hanner, eksponeredes for 9,2 mg/m³ (4 ppm) i 7 timer/dag, 5 dage/uge i 52 uger. Hos en tilsvarende gruppe blev der yderligere foretaget instillation af 0,9% natriumchlorid i trachea. Der blev udtaget 3 dyr af hvert køn efter 52 uger til en ekstensiv undersøgelse. Overlevende dyr undersøgte efter 81 uger for virkninger af luftvejene. Acroleineksponeringen ændrede ikke dyrenes livslængde sammenlignet med kontrolgruppens. Der blev ikke fundet tegn på, at acrolein var carcinogent. Der blev således ikke fundet tumorer i luftvejene udover et lille papillom i trachea hos en moribund hunnhamster. Undersøgelse af kombinationseffekten mellem benzo(a)pyren (BP) og acrolein gav anledning til en formodning om, at acrolein kan være co-carcinogent. Kombinationen af BP og acrolein gav i nogle af grupperne anledning til en let forøgelse af antallet af tumorer samt en kortere induktionstid sammenlignet alene med den intratracheale instillation af BP. Den co-carcinogene virkning kunne ikke påvises ved en kombinationseksponering mellem diethylnitrosamin og acrolein (68). Det skal påpeges, at hamstre er en ret ufølsom dyreart, når det drejer sig om induktion af lungecancer (156).

Rotter, 20 dyr i hver gruppe, eksponeret for 18,3 mg/m³ (8 ppm), 1 time/dag, 5 dage/uge i 10 henholdsvis 18 måneder havde ingen lungetumorer (33). Rotter er følsomme over for stoffer, der har en carcinogen virkning i næsen og er anset for at være et godt modeldyr m h b på at vise om et stof kan give anledning til lungecancer hos mennesker (156).

På huden af mus appliceredes 0,3 ml af en opløsning indeholdende 0,5% v/v acrolein i acetone en gang ugentlig i 10 uger. Femogtyve dage efter den første acroleinapplikation påbegyndtes også applikation af crotonolie (0,0085 - 0,17%) en gang ugentlig. Crotonoliebehandlingen blev foretaget ialt 18 gange. Der observeredes ikke udvikling af adenomer i lungerne. Antallet af papillomer i huden hos acroleingruppen (2 af 15 dyr havde ialt 3 tumorer) var ikke signifikant forskellig fra antallet i kontrolgruppen (4 af 19 dyr havde ialt 4 tumorer), der alene var behandlet med crotonolieopløsningen. Der blev således ikke fundet tumorinitierende egenskaber hos acrolein (163).

Glycidaldehyd, der er en mulig metabolit af acrolein, er fundet carcinogen i dyreforsøg (24).

Konklusion:

Selv om der savnes data til en definitiv afgørelse af, om acrolein er carcinogen eller ej (188), så viser de foreliggende dyreeksperimentelle undersøgelser, at det kan udelukkes, at acrolein er et stærkt carcinogent stof. Sammenholdt med den lave biokemiske reaktivitet overfor nucleinsyrer (jvf. afsnittet om "toksiske mekanismer") tyder alt på, at det for luftkoncentrationer på $0,2 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 \text{ ppm}$) eller herunder vil være umuligt, at en eventuel carcinogen egenskab ville kunne komme til udtryk. Næsen, der modtager den højeste dosis af acrolein, havde kun en ringe nedsættelse af GSH niveauet ved dette eksponeringsniveau. GSH indholdet i cellerne må derfor forventes at virke som en effektiv barriere således, at acrolein ikke reagerer med nucleinsyrerne i cellekernen. Selv ved et eksponeringsniveau på $18,3 \text{ mg/m}^3$ (8 ppm) fandtes der ikke tumorer hos rotter.

8. Teratogen effekt

Acroleins virkning på præimplantationsstadierne er undersøgt hos mus (178, 179). Fire-cellestadiet og 8-cellestadiet kultiveredes i 48 timer *in vitro* under samtidig tilsætning af acrolein. Efter medieskift fortsattes kultivering for at følge virkningerne på blastocyststadiet. Embryoblastcellernes udvikling til den bilaminare kimskeive var det mest følsomme udviklingstrin. En koncentration på $1 \text{ }\mu\text{M}$ (ligevægtskoncentration: $0,2 \text{ ppm}$) gav anledning til en hæmning af dette udviklingstrin (179).

Virksomheden på organogenesen er undersøgt i mange testsystemer, incl. befrugtede hønseæg. Acrolein indført i luftkammeret eller i blommesækken i doser over $0,6 \text{ }\mu\text{g/æg}$ gav anledning til en øget embryonal dødelighed hos 3 dage gamle embryoner (99). Følsomheden var størst hos 48 timer gamle embryoner sammenlignet med 72 timers embryonerne (49). Indgift af $3-10 \text{ }\mu\text{g}$ acrolein/æg hos 2-3 dage gamle embryoner resulterede i en dødelighed på omkring 50% (49, 99, 107). Ved doser over $1 \text{ }\mu\text{g/æg}$ fandtes misdannelser af skelet, indvolde, øjne og hjerte, samt indre blødninger (49). Den dosis, der gav anledning til en reaktion (misdannelse eller død) hos 50% af embryonerne var $3-6 \text{ }\mu\text{g/æg}$ (106, 107).

Ved injektion af acrolein i blommesækken hos kaniner på den 9. gestationsdag medførte $20 \text{ }\mu\text{l}$ /embryo en signifikant forøgelse af antallet af resorptioner og af antallet af misdannelser, mens en dosis på $10 \text{ }\mu\text{l}$ /embryo ikke gav anledning til signifikante effekter (51). Injektion på den 13. gestationsdag direkte i amnion hos rotter gav anledning til et øget antal resorptioner ved $0,1 \text{ }\mu\text{g/embryo}$ (171), mens antallet af resorptioner først fandtes øget ved $1 \text{ }\mu\text{g/embryo}$ i en anden undersøgelse (82). Ved $1 \text{ }\mu\text{g/embryo}$ observeredes misdannelser (ødem, hydrocephalus, åbne øjne, ganespalte, navlebrok, samt ekstremitets- og haleanomalier) (82). Misdannelsernes antal fandtes i et dosisområde $1-10 \text{ }\mu\text{g/embryo}$ at have maksimum ved $5 \text{ }\mu\text{g/embryo}$ (171). Ved sammenligning med allylalkohol og propionaldehyd vist, at såvel aldehydgruppen som C=C dobbeltbindingen var nødvendig for den embryotoksiske og teratogene virkning (171).

I ekstremitetskulturer med isolerede forlemmer fra 11 til 12 dage gamle embryoner fandtes nedsat vækst ved en koncentration på $53 \text{ }\mu\text{M}$ (ligevægtskoncentration: 10 ppm) acrolein i et vækstmedium, som udskiftedes efter 3 dage. En eksponering af 12 dage gamle embryoner ved en koncentration på $178 \text{ }\mu\text{M}$ (ligevægtskoncentration: 34 ppm) hæmmede udviklingen, hvis eksponeringen varede over 10 minutter. Tilsattes acroleinantagonisten, natrium 2-mercaptoethansulfonat, til ekstremitetskulturer indeholdende $178 \text{ }\mu\text{M}$ acrolein kunne acroleinvirkningen ophæves eller nedsættes inden for en periode på 10-40 minutter efter acroleintilsætningen. Virkningen kunne ikke antagoniseres ud over en periode på 40 minutter (181).

Eksponeredes embryoner på 10. gestationsdag i 2 timer i Hank's medium (opløsning af uorganiske salte og glukose) tilsat acrolein var den påfølgende vækst ikke påvirket ved $0,45 \text{ }\mu\text{M}$ (ligevægtskoncentration: $0,09 \text{ ppm}$), mens $0,89 \text{ }\mu\text{M}$ (ligevægtskoncentration: $0,17 \text{ ppm}$) gav anledning til nedsat hoved-halelængde, nedsat somitalantal, nedsat proteinindhold, nedsat antal overlevende dyr, samt et øget antal misdannelser (130). Kultiveredes embryoner i serum i 48 timer tilsat acrolein fandtes ingen forandringer, før acroleinkoncentrationen nåede $100 \text{ }\mu\text{M}$ (ligevægtskoncentration: 19 ppm), hvor totalindholdet af DNA, antallet af somiten og blommesækkens diameter alle var

let nedsat sammenlignet med kontrolgruppens værdier. Ved en koncentration på 250 µM (ligevægtskoncentration: 48 ppm) var der total ophør af differentieringen og væksten. Forfatterne konkluderede, at acrolein var embryoletal inden for et snævert koncentrationsområde, men at acrolein ikke var teratogen (167). Et medium bestående af serum blandet med Waymouth's medium (indeholder bl a svovlholdige aminosyrer, GSH og vitaminer) tilsat acrolein svarende til en koncentration på 89 µM (ligevægtskoncentration: 17 ppm) gav ikke anledning til en signifikant ændring i proteinindholdet, hovedhalelængden og somitantallet (129).

Ved in vitro forsøg med føtale rotteleverceller fandtes ved eksponering for 0,7 mM (ligevægtskoncentration: 82 ppm) acrolein en 50% nedsættelse af enzymaktiviteten af et for føtale leverceller specifikt glutathion-s-transferase isoenzym. Isoenzymet har også en høj glutathion peroxidase aktivitet. Isoenzymet har muligvis en specifik funktion i levercellerne ved at beskytte fosteret mod peroxider. En mulig forklaring på acroleins in vitro fostertoksiske effekt kan derfor også være, at inhibering af GSH-s-transferase giver mulighed for lipid peroxidation af de subcellulære membraner (168). Effekten på leveren kan ikke formodes at være af relevans i forbindelse med udsættelse for acroleindampe, men kan muligvis være af betydning i forbindelse med stoffer, der endogent danner acrolein (jvf afsnittet 9.2 "biologiske prøver").

Intravenøs injektion hos kaniner af 3 mg/kg lgv på 9. gestationsdag gav anledning til toksiske virkninger hos de drægtige hunner, men ikke til en signifikant ændring i antal resorptioner og antal misdannelser (51). Rotter (hanner og hunner) eksponeredes for 1,3 mg/m³ (0,55 ppm) i 24 timer/dag. På den 4. eksponeringsdag parredes 21 hunrotter med 3 hanrotter. På 22. dagen aflivedes hunnerne og antallet af drægtige dyr, antal fostre og deres middelvægt sammenlignedes med kontrolgruppens. Der var ikke signifikante forskelle mellem de to grupper (34, 35).

Konklusion:

Acrolein har i embryokulturer og i organkulturer vist sig teratogent og stærkt embryotoksisk. Så snart kulturene indeholdt serum hæmmedes acroleins effekt. Indåndet acrolein optages formentlig fuldstændig i lungerne. Det centrale blodcompartments komponenter incl. serum, må yderligere forventes at reagere med acrolein, hvis denne skulle nå dertil. Acroleins fosterbeskadigende egenskaber kan derfor ikke komme til udtryk ved indånding, hvilket er i overensstemmelse med, at der ikke er set fosterskader efter indånding af 1,3 mg/m³ (0,55 ppm).

9. Eksponeringsindikatorer

9.1 Luftprøver

Acrolein kan bestemmes efter opsamling i væskeflaske efterfulgt af en direkte måling af absorption i det ultraviolette område. Metoden tillader bestemmelse af ned til 0,08 mg/m³ (0,034 ppm) i en luftprøve på 28 liter (14). Den opsamlede acroleinmængde kan også bestemmes kolorimetrisk efter reaktion med 4-hexylresorcinol (52, 84, 127, 172) - en metode, der er såvel amerikansk (147) som svensk standardmetode (185). Acroleinkoncentrationen i luften kan bestemmes ned til 0,02 mg/m³ (0,01 ppm) i en luftprøve på 50 l (147, 172).

Der foreligger flere undersøgelser af muligheden for at bestemme luftkoncentrationer af acrolein ved opsamling på fast adsorbent (13, 43, 89). Acrolein kunne således opsamles på hydroquinonbehandlet aktivt kul, desorberes med ethyldichlorid og bestemmes gaschromatografisk. Acrolein kunne bestemmes i koncentrationsområdet 0,11 - 11 mg/m³ (0,05 - 5 ppm) i en luftprøve på 5 liter (89). Adsorption på Porapak-N efterfulgt af termisk desorption og bestemmelse ved hjælp af gaschromatografi er en anden beskrevet metode (42). Acrolein kan adsorberes på 2,4-dinitrofenylhydrazin-behandlet Amberlite XAD-2, desorberes med diethylether og bestemmes ved hjælp af væskrokromatografi. Metoden tillader bestemmelse af ned til 0,01 mg/m³ (0,004 ppm) i en luftprøve på 5 liter (13).

9.2 Biologiske prøver

Der fandtes en lineær sammenhæng mellem intraperitonealt administreret acrolein til rotter og urinudskillelsen af acroleinmetaboliten MCA S-(3-hydroxypropyl)mercaptursyre. Denne metabolit findes også efter cyclophosphamidindgift til mennesker, se afsnittet 1.4 "elimination". Det er derfor teoretisk muligt, at acroleineksponering kan følges ved biologisk monitoring. Der foreligger imidlertid en række interferensmuligheder.

Industrikemikalier som allylalkohol (148, 149, 151, 152, 153, 155), allylamin (32, 146) og en række 3-substituerede propylaminer (100) kan metaboliseres til acrolein. Dette er af betydning med hensyn til muligheden for at udvikle en metode til biologisk monitoring ved måling af koncentrationen af urinmetabolitter (165).

Allylalkohol omdannes til acrolein ved oxidation via alkoholdehydrogenasen, mens allylamins omdannelse kræves medvirken af en aminooxidase. Fordelingen af forbindelserne i organismen sammen med den forskellige forekomst af de metaboliserende enzymer gør, at sådanne forbindelser har en høj grad af organspecifik toksicitet. Aminosyrer som methionin, homoserin og homocystein nedbrydes ved 100°C under dannelse af acrolein (5). Dette kan være forklaringen på, at acrolein forekommer i levnedsmidler (134).

Acrolein er det toksiske omdannelsesprodukt af miserotoxin (16). Acrolein dannes endogent ved nedbrydning af lægemidler som pargylin (83) og antineoplastiske stoffer som cyclophosphamid, isophosphamid og beslægtede forbindelser (4, 6, 39, 40, 54,

55, 121, 122, 125, 150, 195). Endeligt kan de i organismen naturligt forekommende forbindelser, spermin og spermidin (1, 2, 3, 104) nedbrydes til acrolein via en plasma-aminoxidase.

10. Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons.

10.1 Effekter af engangseksponering

Udsættelse af mennesker for luftbåren acrolein viser, at slimhindeirritation er den erkendte effekt. Irritationen i øjne og næse begynder omkring $0,2 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm) og stiger til en meget svær grad ved en koncentration på omkring $2,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm). Højere koncentrationer er uudholdelige i længere tid, jvf *tabel 4*. Hos forsøgsdyr begynder der at optræde dødsfald ved 18 mg/m^3 (8 ppm), jvf *tabel 1*.

10.2 Effekter af langvarig eksponering

Hos forsøgsdyr fandtes, at luftvejene havde den største følsomhed "mål-organet". Gentagen eksponering 6 timer/dag ved $0,9 \text{ mg/m}^3$ (0,4 ppm) gav anledning til subtile histopatologiske forandringer i lungerne og i sjældne tilfælde til ændringer i næsen hos rotter (henholdsvis *tabel 3* og *tabel 2*).

11. Forskningsbehov

Der savnes nyere undersøgelser med hensyn til acroleineksponeringer i industrien. Undersøgelser af denne art bør samtidigt belyse hvilke andre stoffer og i hvilken koncentration disse stoffer forekommer med i arbejdsluften.

Der foreligger mange undersøgelser over acroleins toksikologiske egenskaber. De nyere undersøgelser har en høj standard, mens en del af de ældre undersøgelser er mindre informative på grund af et ofte højt eksponeringsniveau og anvendelse af mindre sensitive "end points". Sammenholdes imidlertid alle undersøgelserne, opnåes et sammenstemt billede, at acroleins virkninger primært skyldes en virkning på luftvejene. Undersøgelser bør derfor først og fremmest fokusere på dette system.

Optagelse af acrolein i de forskellige afsnit af luftvejene bør belyses i større udstrækning. Omdannelse i og udskillelse af acrolein og dets metabolitter fra systemet bør have høj prioritet, idet der er næsten total mangel på viden på dette punkt.

Acrolein er på grund af den -SH depriverende egenskab et stof, der kan anvendes til at sænke GSH niveauet lokalt i luftvejene. Acrolein kan derfor anvendes som modelstof i forbindelse med undersøgelse af samspilseffekter mellem SH-depriverende stoffer og andre stoffer.

12. Diskussion og vurdering

Hos mennesker giver 0,21 mg/m³ (0,09 ppm) anledning til begyndende irritation af øjnene. Irritation af næsen begynder ved 0,34 mg/m³ (0,15 ppm). En koncentration på 0,69 mg/m³ (0,3 ppm) giver efter 60 minutters eksponering anledning til middelsvær øjenirritation og let næseirritation (jvf tabel 4). Acroleins stærkt irriterende egenskaber må således forventes at hindre, at personer frivilligt udsættes for høje akutte eksponeringsniveauer.

Målorganet hos forsøgsdyr er luftvejene. Hos mus medførte 3 timers eksponering ved 0,2 mg/m³ (0,1 ppm), at GSH indholdet i næsen fandtes nedsat med ca 20% (112). Eksponering af mus for 0,2 mg/m³ (0,1 ppm) i 3 timer/dag i 5 dage efterfulgt af en eksponering for *Klebsiella pneumoniae* viste, at den baktericide effekt i lungerne var nedsat med 8% sammenlignet med kontrolgruppen, der ikke var eksponeret med acrolein (17). Ved gentagen eksponering af forsøgsdyr for 0,9 mg/m³ (0,4 ppm) i 6 timer/dag fandtes ingen histologiske forandringer i luftvejene, bortset fra metaplastiske og inflammatoriske forandringer hos 1 af 12 forsøgsdyr. Ved samme koncentrationsniveau er der også beskrevet subtile forandringer i lungerne hos Dahl rotter (111).

Acrolein er fundet mutagen i enkelte prokaryotiske modelsystemer. Den mutagene virkning synes begrænset til et snævert koncentrationsområde, hvilket formentligt skyldes, at acrolein har en høj toksicitet overfor teststammerne. Hos en hamstercellelinie gav acrolein i moderat høje koncentrationer anledning til kromosomsammenfiltring og kromosombrud (clastogen effekt). Acrolein er ikke fundet carcinogen, hvilket muligvis skyldes, at acrolein reagerer overordentligt hurtigt med GSH indholdet i cellerne. En nedsættelse af GSH indholdet i en længere periode vil føre til cellernes død, hvilket vil forhindre, at en mulig genotokisk effekt kan komme til udtryk. Acrolein har latent fostertoksisk og teratogen effekt, men disse effekter kan ikke komme til udtryk ved udsættelse for luftbåren acrolein. Indåndet acrolein kan ikke nå ud til fostret.

13. Sammenfatning

Acrolein. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa.

Der er foretaget en gennemgang og vurdering af litteraturen om acrolein. Den del af litteraturen, som er fundet relevant for fastsættelse af en grænseværdi for acrolein er refereret evt efter en bearbejdning af opgivne data i referencerne.

Grænseværdien bør fastsættes på baggrund af den slimhindeirriterende virkning hos mennesker, den thioldepriverende effekt samt effekten på lungernes immunforsvar.

Nøgleord: Acrolein - grænseværdi - biokemi - akut toksicitet - kronisk toksicitet - slimhindeirritation - mutagen effekt - carcinogen effekt - teratogen effekt.

På dansk.

Antal referencer: 197

14. Engelsk summary

Acrolein. Nordic Expert Group for Documentation of Threshold Limit Values. Arbete och Hälsa.

The acrolein-literature has been examined and evaluated. Literature which is relevant for the setting of a threshold limit value (TLV) is adapted and referred to. In humans 0,21 mg/m³ (0,09 ppm) of acrolein in the air gives rise to a slight irritation of the eyes. Irritation of the nose arises at about 0,34 mg/m³ (0,15 ppm). When exposed to 0,69 mg/m³ (0,3 ppm) for 60 minutes a moderate eye irritation and a slight irritation of the nose are observed. The strong irritating capacity of acrolein may be expected to prevent workplace exposures giving rise to threat to health effects.

In animal studies the respiratory system was found to be the target organ. In mice exposed to 0,2 mg/m³ (0,1 ppm) for 3 hours the GSH content in the nose was decreased by 20%. Mice exposed to 0,2 mg/m³ (0,1 ppm) for 3 hours/day on 5 consecutive days followed by a single challenge to *Klebsiella pneumonia* revealed that the bactericidal effect of the lungs was decreased by 8% when compared to the effect in the control group. The latter group was exposed to air followed by a challenge by the bacteria. Repeated exposure of rats to 0,9 mg/m³ (0,4 ppm), 6 hours/day, did not give rise to histopathological changes in the respiratory system, except for metaplastic and inflammatory changes in the nasal cavity in 1 of 12 animals. At the same exposure-level subtle histopathological changes were also observed in the lungs.

A mutagenic effect was found in some of the tests in the procaryotic model systems. The effect was limited to a narrow range of concentrations. The high toxicity of acrolein to the test-strains may explain these findings. In a Chinese hamster ovary cell line acrolein in moderately high concentrations caused chromosome tangling and chromosome breakage (clastogenic effect). Acrolein is not found to be a carcinogen. The explanation may be that acrolein at first react with GSH in the cells. A prolonged decrease in GSH content causes cell death and thereby prevent the expression of a possible genotoxic effect. If acrolein reaches the embryo or the foetus a teratotoxic as well as a teratogenic effect may be observed. However, inhaled acrolein reacts already with the tissue in the respiratory system and is therefore not able to reach the placenta and thereby give rise to a direct teratotoxic or teratogenic effect.

The irritation of the mucous membranes (sensory irritation) in humans, as well as the thiol deprivation and the effect on the immune system in the lungs revealed in animal studies, should be taken into account when setting a TLV value for acrolein.

In danish. References: 197

Keywords: Acrolein - threshold limit value - biochemistry - acute toxicity - chronic toxicity - sensory irritation - mutagenic effect - carcinogenic effect - teratogenic effect.

Referencer

1. Alarcon RA. Isolation of acrolein from incubated mixtures of spermine with calf serum and its effects on mammalian cells. *Arch Biochem Biophys* 106 (1964) 240-242.
2. Alarcon RA. Acrolein. II. Studies on the fluorescences produced by acrolein, spermine, and related compounds with resorcinol plus calf serum. *Arch Biochem Biophys* 113 (1966) 281-287.
3. Alarcon RA. Acrolein. IV. Evidence for the formation of the cytotoxic aldehyde acrolein from enzymatically oxidized spermine or spermidine. *Arch Biochem Biophys* 137 (1970) 365-372.
4. Alarcon RA. Studies on the in vivo formation of acrolein: 3-hydroxy-propylmercapturic acid as an index of cyclophosphamide (NSC-26271) activation. *Cancer Treat Rep* 60 (1976) 327-335.
5. Alarcon RA. Formation of acrolein from various amino-acids and polyamines under degradation at 100°C. *Environ Res* 12 (1976) 317-326.
6. Alarcon RA, Meienhofer J, Atherton E. Isophosphamide as a new acrolein-producing antineoplastic isomer of cyclophosphamide. *Cancer Res* 32 (1972) 2519-2523.
7. Alarie Y. Sensory irritation by airborne chemicals. *Crit Rev Toxicol* 2 (1973) 299-363.
8. Alarie Y. Dose-response analysis in animal studies: prediction of human responses. *Environ Health Perspect* 42 (1981) 9-13.
9. Albin TB. Handling and Toxicology. In: Smith CW (Eds). *Acrolein*. John Wiley & Sons, New York (1962) 234-239.
10. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of threshold limit values: Acrolein. Cincinnati. 4 ed. Cincinnati 8 (1980).
11. Amoore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3 (1983) 272-90.
12. Anderson EA, Hood GC. Physical Properties. In: Smith CW (Eds). *Acrolein*. John Wiley & Sons, New York (1962) 7-50.
13. Andersson K, Hallgren C, Levin JO, Nilsson CA. Provtagning och analys av organiska ämnen på gränsvärdeslistan. VII. Kemosorption av Acrolein och Glutaraldehyd. Undersökningsrapport 1980:31. Umeå. Arbetsarkivstyrelsen Arbetsmedicinska avdelingen Kemiska enheten i Umeå (1980) 4-17.
14. Anonymous. Acrolein CH₂:CHCHO. Ultraviolet absorption method. *Am Ind Hyg Assoc J* 33/3 (1972) 198.
15. Anonymous. Acrolein. *Am Ind Hyg Assoc J* 24 (3) (1963) 286-87.
16. Anonymous. Conversion of 3-nitro-1-propanol (miserotxinaglycone) to cytotoxic acrolein by alcohol dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 30 (1981) 2719-2720.
17. Aranyl C, O'Shea WJ, Graham JA, Miller FJ. The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fund Appl Toxicol* 6 (1986) 713-720.

18. Astry CL, Jakab GJ. The effects of acrolein exposure on pulmonary antibacterial defenses. *Toxicol Appl Pharmacol* 67 (1983) 49-54.
19. Au W, Sokova OI, Kopnin B, Arrighi FE. Cytogenetic toxicity of cyclophosphamide and its metabolites in vitro. *Cytogenet Cell Genet* 26 (1980) 108-116.
20. Babiuk C, Steinhagen WH, Barrow CS. Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 79 (1985) 143-149.
21. Le Baron-Marano F, Izard C. Cytologie experimentale. Observation d'anomalies ultrastructurales dans la descendance d'algues traitées par l'acroléine. *C R Acad Sci (Paris)* 267 (1968) 2137-2139.
22. Basu PK, Lusia G, Dhurandhar R. The effect of air pollutants on the eye. II. A study on their effect on the oculo-cardiac reflex. *Can J Ophthalmol* 6 (1971) 136-138.
23. Beall JR, Ulsamer AG. Toxicité de volatiles organiques presentes indoors. *Bull NY Acad Med* 57 (1981) 978-996.
24. Beauchamp RO, Andjelkovich DA, Kligerman AD, Morgan KT, Heck H. A critical review of the literature on acrolein toxicity. *Crit Rev Toxicol* 14 (1985) 309-380.
25. Berrigan MJ, Gurtoo HL, Sharma SD, Struck RF, Marinello AJ. Protection by n-acetylcysteine of cyclophosphamide metabolism-related in vivo depression of mixed function oxidase activity and in vitro denaturation of cytochrome p-450. *Biochem Biophys Res Commun* 93 (1980) 797-803.
26. Bielicki L, Voelcker G, Hohorst HJ. Activated cyclophosphamide: an enzyme-mechanism-based suicide inactivator of DNA polymerase/3'-5' exonuclease. *J Cancer Res Clin Oncol* 107 (1984) 195-198.
27. Bignami M, Cardamone G, Comba P, Ortali VA, Morpurgo G, Carere A. Relationship between chemical structure and mutagenic activity in some pesticides: the use of *Salmonella typhimurium* and *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 46 (1977) 243-244.
28. Bilimoria MH. The detection of mutagenic activity of chemicals and tobacco smoke in a bacterial system. *Mutat Res* 31 (1975) 328.
29. Bilimoria MH, Nisbet MA. The effect of acrolein on l-asparaginase 2 from *Escherichia coli*. *Proc Soc Exp Biol Med* 136 (1971) 698-700.
30. Bittersohl G. Epidemiological research on cancer risk by aldehyde and aliphatic aldehydes. *Environ Qual Saf* 4 (1975) 235-238.
31. Boettner EA, Ball GL. Thermal degradation products from PVC film in food-wrapping operations. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 513-522.
32. Boor PJ, Nelson TJ. Biotransformation of the cardiovascular toxin, allylamine, by rat and human cardiovascular tissue. *J Mol Cell Cardiol* 14 (1982) 679-682.
33. Le Bouffant L, Martin JC, Daniel H, Henin JP, Normand C. Action of intensive cigarette smoke inhalations on the rat lung. Role of particulate and gaseous cofactors. *J Nat Cancer Inst* 64 (1980) 273-284.
34. Bouley G, Dubreuil A, Godin J, Boudéne CL. Effets, chez le Rat, d'une faible dose d'acroléine inhalée en continu. *Eur J Toxicol* 8 (1975) 291-297.
35. Bouley G, Dubreuil A, Godin J, Boisset M, Boudéne CL. Phenomena of adaptation in rats continuously exposed to low concentrations of acrolein. *Ann Occup Hyg* 19 (1976) 27-32.
36. Bowmer KH, Lang ARG, Higgins ML, Pillay AR, Tchan YT. Loss of acrolein from water by volatilization and degradation. *Weed Research* 14 (1975) 325-328.
37. Boyland E. Experiments on the chemotherapy of cancer. Further experiments with aldehydes and their derivatives. *Biochem J* 34 (1940) 1196-1201.
38. Boyland E, Chasseaud LF. Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with unsaturated compounds. *Biochem J* 104 (1967) 95-102.
39. Brock N, Stekar J, Pohl J, Niemeyer U, Scheffler G. Acrolein, the causative factor of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sufosfamide. *Arzneim Forsch* 29 (1979) 659-661.
40. Bryant BM, Jarman M, Ford HT, Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (Mesnum) in patients with advanced carcinoma. *Lancet* (1980) 657-659.
41. Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 74 (1984) 417-429.
42. Campbell KI, George EL, Washington IS Jr. Enhanced susceptibility to infection in mice after exposure to dilute exhaust from light duty diesel engines. *Environ Int* 5 (1981) 377-382.
43. Campbell DN, Moore RH. The quantitative determination of acrylonitrile, acrolein, acetonitrile and acetone in workplace air. *Am Ind Hyg Assoc J* 40 (1979) 904-909.
44. Carpenter CP, Smyth HF, Pozzani UC. The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 31 (1949) 343-346.
45. Catilina P, Champeix J, Andraud G. Expérimentation des toxiques pulmonaires: l'exemple de l'acroléine. *Poumon Cœur* 26/3 (1970) 869-76.
46. Catilina P, Thieblot L, Champeix J. Essai de traitement des manifestations respiratoires obtenues expérimentalement chez le rat par inhalation d'acroléine. *Arch Maladies Prof* 10-11 (1966a) 797-803.
47. Catilina P, Thieblot L, Champeix J. Lésions respiratoires expérimentales par inhalation d'acroléine chez le rat. *Arch Maladies Prof* 27 (1966b) 857-868.
48. Champeix J, Courtial L, Perche E, Catalina P. Broncho-pneumopathie aiguë par vapeurs d'acroléine. *Arch Maladies Prof* 10-11 (1966) 794-796.
49. Chibber G, Gilani SH. Acrolein and embryogenesis: An experimental study. *Environ Res* 39 (1986) 44-49.
50. Chung FL, Young R, Hecht SS. Formation of cyclic 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts in DNA upon reaction with acrolein or crotonaldehyde. *Cancer Res* 44 (1984) 990-995.
51. Claussen U, Hellmann W, Pache G. The embryotoxicity of the cyclophosphamide metabolite acrolein in rabbits, tested in vivo by i.v injection and by the yolk-sac method. *Arzneim Forsch/Drog Res* 30 (1980) 2080-2083.

52. Cohen IR, Altshuler AP. A new spectrophotometric method for the determination of acrolein in combustion gases and in the atmosphere. *Anal Chem* 33 (1961) 726-733.
53. Community Air Quality Guides. Aldehydes. *Am Ind Hyg Assoc J* 29 (1968) 505-512.
54. Cox PJ, Farmer PB, Foster AB, Gilby ED, Jarman M. The use of deuterated analogs in qualitative and quantitative investigations of the metabolism of cyclophosphamide (NSC-26271). *Cancer Treat Rep* 60 (1976) 483-491.
55. Cox PJ, Phillips BJ, Thomas P. Studies on the selective action of cyclophosphamide (NSC-26271): inactivation of the hydroxylated metabolite by tissue-soluble enzymes. *Cancer Treat Rep* 60 (1976) 321-326.
56. Curren RD, Yang LL, Conklin PM, Grafström RC, Harris CC. Mutagenesis of xeroderma pigmentosum fibroblasts by acrolein. *Mutat Res* 209 (1988) 17-22.
57. Dalhamn T. Some factors influencing the respiratory toxicity of cigarette smoke. *J Nat Cancer Inst* 48 (1972) 1821-1824.
58. Dalhamn T, Rosengren A. Effect of different aldehydes on tracheal mucosa. *Arch Otolaryng* 93 (1971) 496-500.
59. Dawson JR, Norbeck K, Anundi I, Moldéus P. The effectiveness of n-acetylcysteine in isolated hepatocytes, against the toxicity of paracetamol, acrolein, and paraquat. *Arch Toxicol* 55 (1984) 11-15.
60. Descroix H, Puisieux-Dao S, Suard M. Biologie cellulaire. Mise en évidence par spectrophotométrie ultraviolette d'une interaction entre l'acroléine et le cytidine monophosphate en solution aqueuse. *C R Acad Sci (Paris)* 272 (1971) 2472-2475.
61. Dore M, Atzori L, Congiu L. Effect of acrolein on isolated rat hepatocytes. *IRCS Med Sci* 13 (1985) 1139-1140.
62. Draminski W, Eder E, Henschler D. A new pathway of acrolein metabolism in rats. *Arch Toxicol* 52 (1983) 243-247.
63. Eder E, Henschler D, Neudecker T. Mutagenic properties of allylic and, α , β -unsaturated compounds: consideration of alkylating mechanisms. *Xenobiotica* 12 (1982) 831-848.
64. Egle JL. Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. *Arch Environ Health* 25 (1972) 119-124.
65. Egle JL, Hudgins PM. Dose-dependent sympathomimetic and cardioinhibitory effects of acrolein and formaldehyde in the anesthetized rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 28 (1974) 358-366.
66. Ellenberger J, Mohr GR. Mutagenic activity of major mammalian metabolites of cyclophosphamide toward several genes of *Escherichia coli*. *J Toxicol Environ Health* 3 (1977) 637-650.
67. Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y. Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 23 (1972) 288-325.
68. Feron VJ, Krusysse A. Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with benzo(a)-pyrene or diethylnitrosamine. *J Toxicol Environ Health* 3 (1977) 379-394.
69. Feron VJ, Krusysse A, Til HP, Immel HR. Repeated exposure to acrolein vapour: subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicology* 9 (1978) 47-57.
70. Fleer R, Brendel M. Toxicity, interstrand cross-links and DNA fragmentation induced by 'activated' cyclophosphamide in yeast: comparative studies on 4-hydroperoxy-cyclophosphamide, its monofunctional analog, acrolein, phosphoramidate mustard, and nor-nitrogen mustard. *Chem Biol Interact* 39 (1982) 1-15.
71. Fodor G, Arnold R, Mohacs T, Karle I, Flippin-Anderson J. A new role for l-ascorbic acid: Michael donor to α , β -unsaturated carbonyl compounds. *Tetrahedron* 39 (1983) 2137-2145.
72. Friberg L, Cederlöf R. Late effects of air pollution with special reference to lung cancer. *Environ Health Perspect* 22 (1978) 45-66.
73. Fritz-Sheridan RP. Impact of the herbicide Magnacide-h (2-propenal) on algae. *Bull Environ Contam Toxicol* 28 (1982) 245-249.
74. Galloway SM, Armstrong MI, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon, C et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10 (1987) 1-175.
75. Goldschmidt BM. Role of aldehydes in carcinogenesis. *J Environ Sci Health* 2 (1984) 231-249.
76. Gosselin B, Wattel F, Chopin C, Degand P, Fruchart JC, Van der Loo D, Crasquin O. A case of acute acrolein poisoning. *Nouv Presse Med* 8 (1979) 2469-2472.
77. Grafström RC, Dybukt JM, Willey JC, Sundqvist K, Edman C, Atzori L, Harris CC. Pathobiological effects of acrolein in cultured human bronchial epithelial cells. *Cancer Res* 48 (1988) 1717-1721.
78. Guillerme R, Badré R, Vignon B. Effets inhibiteurs de la fumée de tabac sur l'activité ciliaire de l'épithélium respiratoire et nature des composants responsables. *Bull Acad Nat Med (Paris)* 145 (1961) 416-423.
79. Guillerme R, Hee J, Bourdin M, Burnet H, Siou G. Contribution à la détermination de la valeur limite de concentration de l'acroléine. *Cahiers de notes documentaires - sécurité et hygiène du travail* 77 (1974) 527-535.
80. Gurtoo HL, Hipkens JH, Sharma SD. Role of glutathione in the metabolism-dependent toxicity and chemotherapy of cyclophosphamide. *Cancer Res* 41 (1981) 3584-3591.
81. Gusev MI, Svechnikova AI, Dronov IS, Grebenskova MD, Golovina AI. Determination of the daily average maximum permissible concentration of acrolein in the atmosphere. *Gig Sanit* (31) (1966) 8-13.
82. Hales BF. Comparison of the mutagenicity and teratogenicity of cyclophosphamide and its active metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramidate mustard, and acrolein. *Cancer Res* 42 (1982) 3016-3021.
83. Hallström G, Lindeke B, Khuthier AH, Al-Iraq MA. Microsomal formation and chemical decomposition of pargyline n-oxide. *Chem-Biol Inter* 34 (1981) 185-200.
84. Hemenway DR, Costanza MC, MacAskill SM. Review of the 4-hexylresorcinol procedure for acrolein analysis. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 305-308.
85. Hemminki K, Falck K, Vainio H. Comparison of alkylation sites and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. Epoxides, glycidyl ethers, methylating and ethylating agents, halogenated hydrocarbons, hydrazine derivatives, aldehydes, thiuram and dithiocarbamate derivatives. *Arch Toxicol* 46 (1980) 277-285.

86. Henson EV. The toxicology of some aliphatic aldehydes. *J Occup Med* 1 (1959) 457-462.
87. Hess LG, Kurtz AN, Stanton DB. Acrolein and derivatives. In Kirk-Othmer (Eds). *Encyclopedia of chemical technology*. John Wiley & Sons, New York, 3rd ed Vol 1 (1978) 277-297.
88. Hoshika Y, Takata Y. Gas chromatographic separation of carbonyl compounds as their 2,4-dinitrophenylhydrazones using glass capillary columns. *J Chromatogr* 120 (1976) 379-389.
89. Hurley GF, Ketcham NH. A solid sorbent personal sampling method for the determination of acrolein in air. *Am Ind Hyg Assoc J* 39 (1978) 615-619.
90. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 19. Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1979) 479-494.
91. Ivanetich KM, Lucas S, Marsh JA, Ziman MR, Katz ID, Bradshaw JJ. Organic compounds. Their interaction with and degradation of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in vitro. *Drug Metab Disposition* 6 (1978) 218-225.
92. Iwanoff N. Experimentelle studien über den einfluss technisch und hygienisch wichtiger gase und dämpfe auf den organismus. Teil XVI, XVII, XVIII: Über einige praktisch wichtige aldehyde (formaldehyd, acetaldehyd, akrolein). *Arch Hyg (Berlin)* 73 (1911) 307-340.
93. Izard C. Biologie végétale. Sur la multiplication du *Dunaliella bioculata* en présence de phase gazeuse de fumée de cigarette et sur l'obtention de mutations en présence d'acroléine. *C R Acad Sci (Paris)* 265 (1967) 1799-1802.
94. Izard C. Génétique. Recherches sur les effets mutagènes de l'acroléine et de ses deux époxydes: le glycidol et le glycidal, sur *Saccharomyces cerevisiae*. *C R Acad Sci (Paris)* 276 (1973) 3037-3040.
95. Izard C, Liebermann C. Acrolein. *Mutat Res* 47 (1978) 115-138.
96. Jakab GJ. Adverse effects of a cigarette smoke component, acrolein, on pulmonary antibacterial defenses and on viral-bacterial interactions in the lung. *Amer Rev Resp Dis* 115 (1977) 33-38.
97. Kane LE, Alarie Y. Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice. *Am Ind Hyg Assoc J* 38 (1977) 509-522.
98. Kane LE, Alarie Y. Evaluation of sensory irritation from acrolein-formaldehyde mixtures. *Am Ind Hyg Assoc J* 39 (1978) 270-274.
99. Kankaanpää J, Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. Embryotoxicity of acrolein, acrylonitrile and acrylamide in developing chick embryos. *Toxicol Lett* 4 (1979) 93-96.
100. Kawase M, Samejima K, Okada M. Mode of action of 3-substituted propylamine cytotoxicity in culture cells. *Biochem Pharmacol* 31 (1982) 2983-2988.
101. Kaye CM. Biosynthesis of mercapturic acids from allyl alcohol, allyl esters and acrolein. *Biochem J* 134 (1973) 1093-1101.
102. Kensler CJ, Battista SP. Components of cigarette smoke with ciliary-depressant activity. *N Engl J Med*. 269 (1963) 1161-1166.
103. Ketterer B, Coles B, Meyer DJ. The role of glutathione in detoxication. *Environ Health Perspect* 49 (1983) 59-69.
104. Kimes BW, Morris DR. Preparation and stability of oxidized polyamines. *Biochim Biophys Acta* 228 (1971) 223-234.
105. Kodama JK, Hine CH. Pharmacodynamic aspects of allyl alcohol toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 124 (1958) 97-107.
106. Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Toxicity of rubber chemicals towards three-day chicken embryos. *Scand J Work Environ Health* 9 (1983) 115-119.
107. Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Embryotoxic effects of acrolein, methacrylates, guanidines and resorcinol on three day chicken embryos. *Acta Pharmacol Toxicol* 52 (1983) 95-99.
108. Krokan H, Grafström RC, Sundqvist K, Esterbauer H, Harris CC. Cytotoxicity, thiol depletion and inhibition of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase by various aldehydes in cultured human bronchial fibroblasts. *Carcinogenesis* 6 (1985) 1755-1759.
109. Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO. DNA-cell-binding (DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. *Mutat Res* 89 (1981) 95-136.
110. Kutzman RS, Popenoe EA, Schmaeler M, Drew RT. Changes in rat lung structure and composition as a result of subchronic exposure to acrolein. *Toxicology* 34 (1985) 139-151.
111. Kutzman RS, Wehner RW, Haber SB. Selected responses of hypertension-sensitive and -resistant rats to inhaled acrolein. *Toxicology* 31 (1984) 53-65.
112. Lam CW, Casanova M, Heck H. Depletion of nasal mucosal glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinking by simultaneous exposure to acrolein. *Arch Toxicol* 58 (1985) 67-71.
113. Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Gerhart JM. The pathologic and immunologic effects of inhaled acrolein in rats. *Toxicol Lett* 39 (1987) 189-198.
114. Leffingwell CM, Low RB. Cigarette smoke components and alveolar macrophage protein synthesis. *Arch Environ Health* 34 (1979) 97-102.
115. Leibman KC, Kolmstetter C, Patel JM. Selective inactivation of rat lung microsomal NADPH-cytochrome c reductase by acrolein. *Fed Proc* 43 (1984) 361.
116. Leibman KC, Patel JM. Metabolism and biochemical toxicology of acrolein. *Toxicol Lett S I* No 1, 216 (1980)
117. Leonardos G, Kendall D, Barnard N. Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J Air Pollut Control Assoc* 19 (1969) 91-95.
118. Lewis RJ, Tatken RJ (Eds). Acrolein. Registry of toxic effects of chemical substances. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati 61 (1980).
119. Lijinsky W, Andrews AW. Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogen Carcin Mut* 1 (1980) 259-267.
120. Loquet C, Toussaint G, LeTalaer JY. Studies on mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in western France, a high incidence area for oesophageal cancer. *Mutat Res* 88 (1981) 155-164.

121. Low JE, Borch RF, Sladek NE. Conversion of 4-hydroperoxycyclophosphamide and 4-hydrocyclophosphamide to phosphoramidate mustard and acrolein mediated by bifunctional catalysts. *Cancer Res* 42 (1982) 830-837.
122. Low JE, Borch RF, Sladek NE. Further studies on the conversion of 4-hydroxyoxazaphosphorines to reactive mustards and acrolein in inorganic buffers. *Cancer Res* 43 (1983) 5815-5820.
123. Lutz D, Eder E, Neudecker T, Henschler D. Structure-mutagenicity relationship in α , β -unsaturated carbonylic compounds and their corresponding allylic alcohols. *Mutat Res* 93 (1982) 305-315.
124. Lyon JP, Jenkins LJ, Jones RA, Coon RA, Siegel J. Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol* 17 (1970) 726-732.
125. Marinello AJ, Bansal SK, Paul B, Koser PL, Love J, Struck RF, Gurtoo HL. Metabolism and binding of cyclophosphamide and its metabolite acrolein to rat hepatic microsomal cytochrome p-450. *Cancer Res* 44 (1984) 4615-4621.
126. Marnett LJ, Hurd HK, Hollstein MC, Levin DE, Esterbauer H, Ames BN. Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat Res* 148 (1985) 25-34.
127. Masek VV. Quantitative aldehyd-bestimmungen in der luft der arbeitsplätze. *Zbl Arbeitsmed* 21 (1971) 144-149.
128. Mettier SR, Böyer HK, Hine CH, McEwen WK. A study of the effects of air pollutants on the eye. *AMA Arch Ind Health* 21 (1960) 1-6.
129. Mirkes PE, Fantel AG, Greenaway JC, Shepard TH. Teratogenicity of cyclophosphamide metabolites: phosphoramidate mustard, acrolein, and 4-ketocyclophosphamide in rat embryos cultured in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 58 (1981) 322-330.
130. Mirkes PE, Greenaway JC, Rogers JG, Brundrett RB. Role of acrolein in cyclophosphamide teratogenicity in rat embryos in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 72 (1984) 281-291.
131. Morikawa T. Toxic hazards of acrolein and carbon monoxide during combustion. *J Fire Sci* 2 (1984) 142-152.
132. Morris RC. Reaction with alcohols, mercaptans, and phenols. In Smith CW (Eds). *Acrolein*. John Wiley & Sons, New York, (1962) 110-35.
133. Moulé Y, Frayssinet C, Rousseau N. Effects of acrolein on transcription in vitro. *Febs Lett* 16 (1971) 216-218.
134. Mulders EJ, Dhont JH. The odour of white bread. III. Identification of volatile carbonyl compounds and fatty acids. *Z Lebensm Unters Forsch* 150 (1972) 228-231.
135. Munsch N, Frayssinet C. Action de l'acroléine sur les synthèses d'acides nucléiques in vivo. *Biochimie* 53 (1971) 243-248.
136. Munsch N, Marano F, Frayssinet C. Incorporation d'acroléine ^3H dans le foie du rat et chez *Dunaliella bioculata*. *Biochimie* 56 (1974) 1433-1436.
137. Munsch N, Recondo AM, Frayssinet C. Effects of acrolein on DNA synthesis in vitro. *Febs Lett* 3 (1973) 286-290.

138. Munsch N, Recondo AM, Frayssinet C. In vitro binding of ^3H -acrolein to regenerating rat liver DNA polymerase. *Experientia* 30 (1974) 1234-1236.
139. Murphy SD. Mechanism of the effect of acrolein on rat liver enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 7 (1965) 833-843.
140. Murphy SD, Davis HV, Zaratzian VL. Biochemical effects in rats from irritating air contaminants. *Toxicol Appl Pharmacol* 6 (1964) 520-528.
141. Murphy SD, Davis HV, Ulrich CE. Functional effects of acrolein exposure. *Fed Proc* 21 (1962) 157.
142. Natusch DFS. Potentially carcinogenic species emitted to the atmosphere by fossil-fueled power plants. *Environ Health Perspect* 22 (1978) 79-90.
143. Nielsen GD, Bakko JC. Sensory irritating effects of allyl halides and a role for hydrogen bonding as a likely feature at the receptor site. *Acta Pharmacol Toxicol* 57 (1985) 106-116.
144. Nielsen GD, Bakko JC. Exposure limits for irritants. *Ann Am Conf Ind Hyg* 12 (1985) 119-133.
145. Nielsen GD, Bakko JC, Holst E. Sensory irritation and pulmonary irritation by airborne allyl acetate, allyl alcohol, and allyl ether compared to acrolein. *Acta Pharmacol Toxicol* 54 (1984) 292-298.
146. Nelson TJ, Boor PJ. Allylamine cardiotoxicity IV. Metabolism to acrolein by cardiovascular tissues. *Biochem Pharmacol* 31 (1982) 509-514.
147. NIOSH. Manual of analytical methods. 118-1/118-6. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1977
148. Nizze H, Lapis K, Kovács L. Allyl alcohol-induced changes in the rat exocrine pancreas. *Digestion* 19 (1979) 359-369.
149. Ohno Y, Jones TW, Ormstad K. Allyl alcohol toxicity in isolated renal epithelial cells: protective effects of low molecular weight thiols. *Chem-Biol Inter* 52 (1985) 289-299.
150. Ohno Y, Ormstad K. Formation, toxicity and inactivation of acrolein during biotransformation of cyclophosphamide as studied in freshly isolated cells from rat liver and kidney. *Arch Toxicol* 57 (1985) 99-103.
151. Ohno Y, Ormstad K, Ross D, Orrenius S. Mechanism of allyl alcohol toxicity and prospective effects of low molecular-weight thiols studied with isolated rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 78 (1985) 169-179.
152. Pagella PG, Faini D, Turba C. Effect of arginine thiazolidinecarboxylate on allyl alcohol hepatotoxicity in the Rat. *Arzneim-Forsch-Drug Res* 31 (1981) 1448-1449.
153. Patel JM, Gordon WP, Nelson SD, Leibman KC. Comparison of hepatic biotransformation and toxicity of allyl alcohol and (1,1- $^2\text{H}_2$) allyl alcohol in rats. *Drug Metab Disposition* 1 (1983) 164-166.
154. Patel JM, Ortiz E, Kolmstetter C, Leibman KC. Selective inactivation of rat lung and liver microsomal NADPH-cytochrome-c reductase by acrolein. *Drug Metab Disposition* 12 (1984) 460-463.

155. Patel JM, Wood JC, Leibman KC. The biotransformation of allyl alcohol and acrolein in rat liver and lung preparations. *Drug Metab Disposition* 8 (1980) 305-308.
156. Pepelko WE. Experimental respiratory carcinogenesis in small laboratory animals. *Environ Res* 33 (1984) 144-188.
157. Philippin C, Gilgen A, Grandjean E. Etude toxicologique et physiologique de l'acroléine chez la souris. *Int Arch Arbeitsmed* 26 (1970) 281-305.
158. Potts WJ, Lederer TS, Quast JF. A study of the inhalation toxicity of smoke produced upon pyrolysis and combustion of polyethylene foams. Part I. Laboratory studies. *J Combust Toxicol* 5 (1978) 408-433.
159. Puiseux-Dao S, Izard C. Biologie. Les effets de l'acroléine et de la phase gazeuse de la fumée de cigarette, sur l'ultrastructure cellulaire du *Dunaliella bioculata*. *C R Acad Sci (Paris)* 267 (1968) 74-75.
160. Rando RR. Allyl alcohol-induced irreversible inhibition of yeast alcohol dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 23 (1974) 2328-2331.
161. Rickert WS, Robinson JC, Young JC. Estimating the hazards of "less hazardous" cigarettes. I. Tar, nicotine, carbon monoxide, acrolein, hydrogen cyanide, and total aldehyde deliveries of canadian cigarettes. *J Toxicol Environ Health* 6 (1980) 351-365.
162. Rosen JD, Segall Y, Casida JE. Mutagenic potency of haloacroleins and related compounds. *Mutat Res* 78 (1980) 113-199.
163. Salaman MH, Roe FJC. Further tests for tumour-initiating activity: N,N-di-(2-chloroethyl)-p-aminophenylbutyric acid (CB1348) as an initiator of skin tumour formation in the mouse. *Brit J Cancer* 10 (1956) 363-378.
164. Salem H, Cullumbine H. Inhalation toxicities of some aldehydes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2 (1960) 183-187.
165. Sanduja R, Ansari GAS, Boor PJ. 3-hydroxypropylmercapturic acid: a biological marker of exposure to allylic and related compounds. *J Appl Toxicol* 9 (1989) 235-238.
166. Sasaki Y, Endo R. Mutagenicity of aldehydes in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 54 (1978) 251-252.
167. Schmid BP, Goulding E, Kitchin K, Sanyal MK. Assessment of the teratogenic potential of acrolein and cyclophosphamide in a rat embryo culture system. *Toxicology* 22 (1981) 235-243.
168. Scott TR, Kirsch RE. Inhibition of rat liver glutathione-S-transferase isoenzymes by acrolein. *Biochem Int* 16 (1988) 439-442.
169. Sim Van M, Pattle RE. Effect of possible smog irritants on human subjects. *J A M A* 165 (1957) 1908-1913.
170. Skog E. A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. Toxicity of formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde and butyraldehyde; as well as of acrolein and crotonaldehyde. *Acta Pharmacol* 6 (1950) 299-318.
171. Slott VL, Hales BF. Teratogenicity and embryoletality of acrolein and structurally related compounds in rats. *Teratology* 32 (1985) 65-72.
172. Smith RG, Bryan RJ, Feldstein M, Levaie B, Miller FA, Stephens ER, White NG. Tentative method of analysis for acrolein content of the atmosphere (colorimetric). *Health Lab Sci* 7 (1970) 179-181.
173. Smyth HF. Improved communication. Hygienic standards for daily inhalation. *Amer Ind Hyg Assoc Quart* 17 (1956) 129-185.
174. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data, list III. *J Ind Hyg Toxicol* 31 (1949) 60-62.
175. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data, list IV. *Arch Ind Hyg Occup Med* 4 (1951) 119-122.
176. Smythe RJ, Karasek FW. The analysis of diesel engine exhausts for low-molecular-weight carbonyl compounds. *J Chromatogr* 86 (1973) 228-231.
177. Soriano M. Asthme expérimental par l'acroléine. Pathogénie de l'asthme acroléinique et son application possible à l'asthme humain. *Sem Hop Paris* 60 (1958) 3213-3219.
178. Spielmann H, Eibs HG, Jacob-Müller U. In vitro methods for the study of teratogens on preimplantation embryos. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 28 (1980) 205-215.
179. Spielmann H, Jacob-Müller U. Investigations on cyclophosphamide treatment during the preimplantation period. II. In vitro studies on the effects of cyclophosphamide and its metabolites 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramidate mustard, and acrolein on blastulation of four-cell and eight-cell mouse embryos and on their subsequent development during implantation. *Teratology* 23 (1981) 7-13.
180. Sprince H, Parker CM, Smith GG. Comparison of protection by l-ascorbic acid, l-cysteine, and adrenergic-blocking agents against acetaldehyde, acrolein, and formaldehyde toxicity: implications in smoking. *Agent Actions* 9 (1979) 407-414.
181. Stahlmann R, Bluth U, Neubert D. Effects of the cyclophosphamide metabolite acrolein in mammalian limb bud cultures. *Arch Toxicol* 57 (1985) 163-167.
182. Steiner PE, Steele R, Koch FC. The possible carcinogenicity of overcooked meats, heated cholesterol, acrolein, and heated sesame oil. *Cancer Res* 3 (1943) 100-107.
183. Steinhagen WH, Barrow CS. Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and swiss-webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 72 (1984) 495-503.
184. Stephens ER, Darley EF, Taylor OC, Scott WE. Photochemical reaction products in air pollution. *Int J Air Water Poll* 4 (1961) 79-100.
185. Svensk Standard. Luftundersökningar - arbetsplatsluft - akroleinhalt i luft - kolorimetrisk metod. SIS-Standardiseringskommission i Sverige, Stockholm (1980) 1-6.
186. Tillian HM, Schauenstein E, Ertl A, Esterbauer H. Therapeutic effects of cysteine adducts of alpha,beta-unsaturated aldehydes on ehrlich ascites tumor of mice. *Eur J Cancer* 12 (1976) 989-9993.
- 187a. Toraason M, Luken ME, Breitenstein M, Krueger JA, Biagini RE. Comparative toxicity of allylamine and acrolein in cultured myocytes and fibroblasts from neonatal rat heart. *Toxicology* 56 (1989) 107-117.
- 187b. Treitman RD, Burgess WA, Gold A. Air contaminants encountered by firefighters. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 796-802.

188. Vainio H, Hemminki K, Wilbourn J. Data on the carcinogenicity of chemicals in the IARC monographs programme. *Carcinogenesis* 6 (1985) 1653-1665.
189. Warholm M, Holmberg B, Högberg J, Kronevi T, Götharson A. The acute effects of single and repeated injections of acrolein and other aldehydes. *Int J Tissue React* 6 (1984) 61-70.
190. Watanabe T, Aviado DM. Functional and biochemical effects on the lung following inhalation of cigarette smoke and constituents. II. Skatole, acrolein, and acetaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 30 (1974) 201-209.
191. Weber-Tschopp A, Fischer T, Gierer R, Grandjean E. Experimentelle reizwirkungen von akrolein auf den menschen. *Int Arch Occup Envir Health* 40 (1977) 117-130.
192. White ER. Reaction with organic acids and anhydrides. In Smith CW (Eds). *Acrolein*. John Wiley & sons, New York (1962) 136-139.
193. Whitehouse MW, Beck FWJ. Irritancy of cyclophosphamide-derived aldehydes (acrolein, chloroacetaldehyde) and their effect on lymphocyte distribution in vivo: protective effect of thiols and bisulphite ions. *Agent Actions* 5 (1975) 541-548.
194. Wildenauer DB, Oehlmann CE. Interaction of cyclophosphamide metabolites with membrane proteins: an In Vitro study with rabbit liver microsomes and human red blood cells. Effects of thiols. *Biochem Pharmacol* 31 (1982) 3535-3541.
195. Wrabetz E, Peter G, Hohorst HJ. Does acrolein contribute to the cytotoxicity of cyclophosphamide? *J Cancer Res Clin Oncol* 98 (1980) 119-126.
196. Zimmering S, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. II. Results of 20 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ Mut* 7 (1985) 87-100.

Insänt för publicering 1991-11-19

Appendix 1.

Beregning af damptrykket - efter Andersen og Hood (22).

Damptrykket (p mmHg) af acrolein kan beregnes ved forskellige temperaturer (t°C) efter Antoine ligningen:

$$\log p = 7,22570 - \frac{1262,635}{237,912 + t}$$

Ligevægtsdamptrykket (p mmHg) over vandige opløsninger kan beregnes ved hjælp af Henry's lov:

$$p = K * X$$

hvor K er Henry's lovs konstant og X er molbrøken af acrolein i vand. Henry's lovs konstant kan beregnes ved forskellige temperaturer (t°C) ved hjælp af ligningen:

$$\log (K * 10^{-2}) = 5,561 - \frac{781}{177} + t$$

Ønskes sammenhængen mellem ligevægtsdamptrykket p (ppm) og koncentrationen i vand (c mol/l) kan den findes fra ligningen:

$$p \text{ (ppm)} = 23,70 * K * C$$

Denne formel muliggør sammenligning af de koncentrationer, der er anvendt i f.eks. isolerede systemer i vandig opløsning med de luftkoncentrationer, der vil være tilstede ved ligevægt. Herved kan der opnåes grove skøn over, om de undersøgte processer i de anvendte koncentrationer i de vandige opløsninger kan forventes at være relateret til processer, der vil forløbe ved normale arbejdspladseksponeringer. I teksten er de beregnede luftkoncentrationer angivet som "ligevægtskoncentrationen" i mg/m³ og/eller i ppm.

Appendix 2. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av akrolein i luft enligt senaste gränsvärdeslista

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm	Ref.
Danmark	0,25	0,1	1988	15 min	(1)
Finland	0,25	0,1	1987		(2)
Island	0,25	0,1	1978		(3)
Nederländerna	0,25	0,1	1989		(4)
Norge	0,25	0,1	1989		(5)
Sverige	0,2	0,1	1990	NGV	(6)
	0,7	0,3	1990-91	KTV	
USA (ACGIH)	0,23	0,1		NGV	(7)
	0,69	0,3		KTV	
(NIOSH)	0,25	0,1	1990-91	NGV	(8)
	0,8	0,3		KTV	

NGV = nivågränsvärde
KTV = kortidsvärde

Referenser till Appendix 2

1. Gränsvärddier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet - Anvisning Nr.3.1.0.2. København (1988).
2. HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere (1988). ISBN 951-860-861-X.
3. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk), fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
4. De nationale MAC-lijst 1989. Arbejdsinspectie P 145, Voorburg. ISSN 0166-8935.
5. Administrative normer for forurensinger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1989).
6. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1990:13, Liber Tryck, Stockholm (1990). ISBN 91-7930-046-4.
7. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1990-91. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, USA (1990). ISBN 0-936712-78-3.
8. Rules and Regulations. Fed. Reg. 54 (1990) 2329-2984.