

DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung
von Lebensmitteln

SKLM



**Stellungnahme zu Acetaldehyd als Aromastoff:
Aspekte der Risikobewertung**

Endfassung vom: 11. Februar 2022

Mitglieder und Gäste der DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln 2020-2022

Mitglieder:

Prof. Dr. Jan Hengstler (Vorsitzender), Prof. Dr. Patrick Diel, Prof. Dr. Karl-Heinz Engel, Prof. Dr. Tilman Grune, Prof. Dr. Dirk Haller, Dr. Ing. Volker Heinz, Prof. Dr. Thomas Henle, Prof. Dr. Hans-Ulrich Humpf, Prof. Dr. Henry Jäger, Prof. Dr. Marcel Leist, Prof. Dr. Angela Mally, Prof. Dr. Doris Marko, Prof. Dr. Ute Nöthlings, Prof. Dr. Joachim Spranger

Ständige Gäste:

Prof. Dr. Sabine Kulling, Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen, PD Dr. Elke Röhrdanz, Dr. Richard H. Stadler, Prof. Dr. Stefan Vieths

Die Kommission dankt der Arbeitsgruppe „Lebensmittelinhaltsstoffe“:

Prof. Dr. Angela Mally (AG Vorsitzende), Dr. Matthias Baum, Prof. Dr. Alexander Cartus, Prof. Dr. Patrick Diel, Prof. Dr. Gerhard Eisenbrand, Barbara Engeli, Prof. Dr. Michael Hellwig, Prof. Dr. Jan Hengstler, Prof. Dr. Hans-Ulrich Humpf, Prof. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Sabine Kulling, Dr. Dirk Lachenmeier, Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen, Prof. Dr. Doris Marko, PD Dr. Ralf Pätzold, Prof. Dr. Pablo Steinberg, Prof. Dr. Wim Wätjen und den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen des SKLM-Sekretariats Dr. Sabine Guth, Dr. Angelika Roth und Dr. María A. Villar Fernández für die wissenschaftliche Unterstützung.

SKLM Kommissionssekretariat

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), Ardeystr. 67, 44139 Dortmund,
E-Mail: SKLM@ifado.de • Tel.: +49 231 1084 349 • Fax: +49 231 1084 308

Zusammenfassung

Acetaldehyd kommt natürlicherweise in zahlreichen Lebensmitteln vor, wird aufgrund seines fruchtigen Aromas aber auch als Aromastoff eingesetzt. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) stufte Acetaldehyd als möglicherweise krebserregend sowie in Verbindung mit der oralen Aufnahme über alkoholhaltige Getränke als humanes Kanzerogen ein. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff weiterhin vertretbar ist. Die Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat die aktuelle Datenlage zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos der Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff geprüft. Die Frage, ob Acetaldehyd nach oraler Exposition *in vivo* genotoxisch und mutagen wirkt, kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Weiterhin unklar ist auch, welchen Beitrag die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff zur Gesamtexposition des Verbrauchers gegenüber Acetaldehyd leistet. Eine wissenschaftliche Bewertung des gesundheitlichen Risikos der Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff ist daher weiterhin nicht möglich. Die SKLM weist darauf hin, dass aufgrund des genotoxischen Gefährdungspotentials sowie zahlreicher Datenlücken, die für eine vollständige Risikobewertung geschlossen werden müssen, Zweifel an der Sicherheit von Acetaldehyd als Aromastoff bestehen. Nach Ansicht der SKLM sollte der gezielte Zusatz von Acetaldehyd als Aromastoff aus Gründen des vorsorgenden Verbraucherschutzes neu beurteilt werden.

Stellungnahme zu Acetaldehyd als Aromastoff: Aspekte der Risikobewertung

1 Einleitung

Acetaldehyd (Ethanal; CAS No. 75-07-0) kommt natürlicherweise in zahlreichen Lebensmitteln vor. In alkoholhaltige Getränke gelangt Acetaldehyd als Nebenprodukt der alkoholischen Gärung. Aufgrund seines fruchtigen Aromas wird Acetaldehyd auch als Aromastoff eingesetzt. Acetaldehyd ist in der Liste von Aromastoffen aufgeführt, die in der Europäischen Union (EU) in oder auf Lebensmitteln verwendet werden dürfen, in den USA besitzt die Substanz den Status "Generally Recognized as Safe" (GRAS). Das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) kam 1997 zu dem Schluss, dass es hinsichtlich der Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff keine gesundheitlichen Bedenken gibt (JECFA 1998). Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) stufte Acetaldehyd 2009 als möglicherweise krebserregend („possibly carcinogenic to humans“, Gruppe 2B) sowie in Verbindung mit der oralen Aufnahme über alkoholhaltige Getränke als humanes Kanzerogen (Gruppe 1) ein (Secretan et al. 2009). Im weltweit harmonisierten GHS-System („Globally Harmonized System“) wird Acetaldehyd als Carc. 1B¹ und Muta. 2² geführt. Im Hinblick auf die Klassifizierung durch IARC hat die Kommission für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe (LAV Kommission) des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) bereits 2010 die Frage diskutiert, ob die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff weiterhin vertretbar ist (BfR 2010a). Basierend auf der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Datenlage war es jedoch nicht möglich, die Sicherheit von Acetaldehyd als Aromastoff abschließend zu bewerten (BfR 2010a). Die DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) hat die aktuelle Datenlage zur Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff geprüft und diskutiert, ob inzwischen neue Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos der Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff ermöglichen. Vor diesem Hintergrund hat die SKLM den aktuellen Kenntnisstand zu Entstehung, Vorkommen, Exposition und Biotransformation sowie zu Gentoxizität und Kanzerogenität von Acetaldehyd zusammengefasst. Dabei wurden insbesondere Gesichtspunkte systemischer und lokaler Effekte nach oraler Aufnahme von Acetaldehyd und ein möglicher Einfluss von Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme diskutiert, sowie hinterfragt, welchen Beitrag der Einsatz von Acetaldehyd als Aromastoff zur Gesamtexposition gegenüber Acetaldehyd leistet. Ziel war es, Kenntnislücken zu identifizieren, die für eine wissenschaftlich fundierte Risikobewertung geschlossen werden müssen.

¹ Karzinogenität Kategorie 1B: kann Krebs erzeugen

² Keimzell-Mutagenität Kategorie 2: kann vermutlich genetische Defekte verursachen

2 Vorkommen

Acetaldehyd kommt sowohl aus natürlichen als auch anthropogenen Quellen ubiquitär in der Umwelt vor (Lachenmeier et al. 2010). Acetaldehyd findet sich auf der Liste von Aromastoffen, die in der EU in oder auf Lebensmitteln verwendet werden dürfen. In alkoholhaltigen Getränken ist Acetaldehyd als ein Nebenprodukt der alkoholischen Gärung in z. T. erheblichen Konzentrationen enthalten (bis zu 211 bzw. 1.159 mg/L in Wein bzw. Spirituosen; Lachenmeier und Sohnius 2008). Zum anderen entsteht Acetaldehyd im menschlichen Körper beim Abbau von Ethanol. Zu den wichtigsten Quellen der Exposition gegenüber Acetaldehyd zählen Tabakrauch, alkoholhaltige und alkoholfreie Getränke sowie Lebensmittel wie Kaffee, Brot, Früchte oder Joghurt (Uebelacker und Lachenmeier 2011).

2.1 Endogene Entstehung

Acetaldehyd entsteht endogen im Intermediärstoffwechsel des Organismus und wird auch durch Mikroorganismen gebildet (MAK 2008). Für die Bewertung durch die MAK (2008) und LAV Kommission (BfR 2010a) wurde eine kontinuierliche, lebenslange endogene Belastung mit Acetaldehyd im Blut in Höhe von $2,2 \pm 1,1 \mu\text{mol/L}$ angenommen. In der Literatur wird allerdings ein relativ breiter endogener Konzentrationsbereich im Blut von $<0,5$ bis zu $3,6 \mu\text{mol/L}$ angegeben (u.a. $3,6 \pm 1,0 \mu\text{mol/L}$ Blut (Helander and Curvall 1991); $>2,5 \mu\text{mol/L}$ Blut (Helander et al. 1993); $<0,5 \mu\text{mol/L}$ (Eriksson 2007)). Frühere Daten zur endogenen Bildung sind insbesondere vor dem Hintergrund einer Artefaktbildung von Acetaldehyd bei der Probenvorbereitung oder im gaschromatographischen System kritisch zu hinterfragen (Eriksson 2007; Eriksson und Fukunaga 1993). Neuere Daten sind nicht verfügbar.

Studien zur endogenen Hintergrundbelastung an DNA-Addukten, die für Acetaldehyd spezifisch sind (vor allem N^2 -Ethyliden-Desoxyguanosin (dG)), unterstützen die Annahme, dass eine endogene Acetaldehyd-Bildung im Organismus stattfindet, die bei der Bewertung einbezogen werden sollte (Hartwig et al. 2020). Der endogene Hintergrund an DNA-Addukten beim Menschen bewegt sich im Bereich von 13 bis 150 Addukten pro 10^8 Nukleotiden, was auf erhebliche interindividuelle Unterschiede hinweist (Hartwig et al. 2020).

Nach Ansicht der SKLM ist die Datenlage zur endogenen Acetaldehydbildung weiterhin stark limitiert, so dass derzeit keine gesicherte Abschätzung der endogenen Exposition gegenüber Acetaldehyd vorgenommen werden kann.

3 Gehalte und Exposition

Zu Acetaldehyd gibt es keine detaillierten und aktuellen Expositionsbetrachtungen, die z. B. anhand systematischer chemischer Analysen und Verzehrstudien erstellt worden wären. Außerhalb des Bereichs alkoholhaltiger Getränke stehen keine normierten Methoden zur Bestimmung von

Acetaldehyd in Lebensmitteln zur Verfügung. Nicht repräsentative Daten des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) aus der amtlichen Lebensmittelüberwachung der Jahre 2000 bis 2020 zeigen, dass in bestimmten Lebensmittelgruppen wie in PET-Flaschen (PET = Polyethylenterephthalat) abgefüllten Mineral- und Tafelwässern oder alkoholfreien Getränken wie aromatisiertem Mineralwasser die Gehalte an Acetaldehyd in der Regel unterhalb des Migrationsgrenzwertes von 6 mg/L lagen. Vereinzelt wurden aber hohe Acetaldehydgehalte gefunden, wobei ein systematischer Fehler durch die angewandte Methode oder ein Übertragungsfehler nicht ausgeschlossen werden kann. Aktuelle Daten aus der Industrie weisen darauf hin, dass die Acetaldehydgehalte in Wässern aus PET-Flaschen eher im ein- bis zweistelligen µg/L-Bereich oder in vielen Proben auch unterhalb der Nachweisgrenze (10 µg/L) liegen.

Grundsätzlich erlauben analytische Daten keine Unterscheidung, ob die gemessenen Acetaldehydgehalte auf den Einsatz als Aromastoff, auf den Übergang aus Verpackungsmaterialien oder auf ein natürliches Vorkommen zurückzuführen sind. Auch anhand der Deklaration der Lebensmittel ist keine quantitative Abschätzung möglich, da Acetaldehyd unter die Zutat "Aroma" als Sammelbezeichnung fällt und nicht separat kennzeichnungspflichtig ist. Daraus ergibt sich eine große Wissenslücke, die eine systematische Erfassung des Acetaldehydgehaltes der wichtigsten Lebensmittelgruppen erforderlich macht. Auch existieren keine Biomarker für Acetaldehyd, die eine Unterscheidung zwischen mit Lebensmitteln aufgenommenem Acetaldehyd und aus Ethanol gebildetem Acetaldehyd ermöglichen.

Die Acetaldehydexposition der Bevölkerung kann daher derzeit bestenfalls anhand von begrenzten Literaturdaten grob abgeschätzt werden. Die Exposition, die aus der Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff resultiert, wurde anhand des jährlichen Produktionsvolumens und der Einwohnerzahl von verschiedenen Gremien für Europa und die USA auf 9,6–19,2 mg pro Person und Tag (0,14–0,27 mg/kg KG/Tag) (JECFA 1998; Burdock 2004; FSC 2005) und von der LAV Kommission auf 12,9–15,4 mg/Person/Tag (0,18–0,22 mg/kg KG/Tag) geschätzt (BfR 2010a). Die Exposition über Lebensmittel insgesamt wurde anhand von begrenzten Literaturdaten und unter Einbeziehung typischer Verzehrsmengen auf 2–112 mg/Person/Tag geschätzt (0,03–1,6 mg/kg KG/Tag) (FSC 2005; Lachenmeier et al. 2010).

Insgesamt kommt die SKLM zu dem Schluss, dass die Datenlage für eine gesicherte Beurteilung der menschlichen Exposition gegenüber Acetaldehyd unzureichend ist.

3.1 Biomarker der Exposition

Grundsätzlich können zur Bestimmung der endogenen und exogenen Exposition des Menschen gegenüber Acetaldehyd die Messung von Acetaldehyd im Blut oder Speichel sowie der Nachweis von Acetaldehyd-abhängigen DNA-Addukten in Blut- oder Gewebeproben herangezogen werden. Da

Acetaldehyd nach oraler Aufnahme jedoch rasch und effizient abgebaut wird, scheint die Bestimmung von Acetaldehyd im Blut als Biomarker der Exposition gegenüber Acetaldehyd aus Lebensmitteln wenig geeignet.

Als Marker für die lokale Acetaldehydexposition der Mundhöhle (und des oberen Verdauungstraktes) wird die Bestimmung von Acetaldehyd im Speichel herangezogen. Erhöhte Acetaldehydkonzentrationen im Speichel lassen sich nach Aufnahme alkoholischer Getränke und Verwendung alkoholhaltiger Mundspülungen sowie nach Rauchen nachweisen (Lachenmeier et al. 2009). Ob der Verzehr Acetaldehyd-haltiger Lebensmittel ebenfalls zu einem Anstieg von Acetaldehyd im Speichel führt, ist bislang kaum untersucht. Die ermittelten Spitzenkonzentrationen im Speichel nach schlückchenweisem Trinken von Acetaldehyd-haltigen alkoholischen Getränken weisen jedoch auf eine erhöhte lokale Acetaldehydexposition der Mundhöhle und des oberen Verdauungstraktes bei Konsum von Lebensmitteln mit hohem Acetaldehydgehalt hin (Lachenmeier und Monakhova 2011; Linderborg et al. 2011).

Acetaldehyd-abhängige DNA-Addukte (z.B. N^2 -Ethyliden-dG) können als Biomarker der Exposition dienen. Nach Einnahme einer moderaten Dosis Alkohol (Ethanol) durch freiwillige Probanden wurde in der Mundhöhle ein signifikanter Anstieg an N^2 -Ethyliden-dG-Addukten (bis zu 100-fach des Ausgangswertes) gefunden (Balbo et al. 2012a), während die Ergebnisse zur Bildung von N^2 -Ethyliden-dG in peripheren Leukozyten widersprüchlich waren (Balbo et al. 2012b; Singh et al. 2012). In tierexperimentellen Studien an Rhesusaffen und Mäusen zeigte sich nach Ethanolgabe ein signifikanter Anstieg an N^2 -Ethyliden-dG-Addukten in der Mundschleimhaut sowie in der Leber, nicht aber in der Brustdrüse (Matsuda et al. 2007; Balbo et al. 2016). *In-vitro*-Studien an humanen Lymphoblasten-Zellen (TK6) mit isotonenmarkiertem [$^{13}\text{C}_2$]-Acetaldehyd (50 nM–2 mM), in denen die Dosis-Wirkungsbeziehung für N^2 -Ethyliden-dG als Biomarker der Exposition sowie als Effektbiomarker für Zytotoxizität und Mikrokernbildung untersucht wurde (Moeller et al. 2013), weisen auf eine nichtlineare Dosisabhängigkeit der DNA-Adduktbildung hin. Dies stellt für die Risikobewertung eine lineare Extrapolation zu niedrigen exogenen Acetaldehyd-Aufnahmemengen in Frage. *In vivo*-Studien, die die o.g. *in vitro* Befunde bestätigen, liegen derzeit nicht vor.

Nahezu alle Erkenntnisse zu potentiellen Biomarkern der Acetaldehydexposition beruhen auf der Bildung von Acetaldehyd aus Ethanol. Es fehlen Biomarker der Exposition gegenüber Acetaldehyd aus Lebensmitteln, um den Beitrag der Aufnahme über Lebensmittel von der Acetaldehydexposition durch Alkoholaufnahme sowie der endogenen Bildung abgrenzen zu können.

4 Metabolismus und Toxikokinetik

Daten zur Toxikokinetik zeigen, dass Acetaldehyd nach inhalativer und oraler Aufnahme in der Regel schnell und effizient metabolisiert wird (ECHA 2016; Mizumoto et al. 2017). Bei Nagern liegt die Halbwertszeit im Blut bei ca. 3 min (ECHA 2016). Acetaldehyd wird über die Enzymsysteme Alkoholdehydrogenase (ADH) zu Ethanol und durch Aldehyddehydrogenase 2 (ALDH2) zu Essigsäure umgewandelt. Die Gene der Isoenzyme ADH1B und ADH1C werden polymorph exprimiert und codieren für Enzyme, die unterschiedliche Mengen an Acetaldehyd aus Ethanol produzieren können (Seitz und Stickel 2010). Hauptverantwortlich für den Abbau von Acetaldehyd ist die ALDH2. Für das ALDH2-Gen sind zwei verschiedene Allele, *ALDH2*1* und *ALDH2*2*, bekannt. Das *ALDH2*2*-Allel codiert für ein weitgehend inaktives ALDH-Enzym (Seitz und Stickel 2010).

5 Gentoxizität und Mutagenität

Die Gentoxizität und Mutagenität von Acetaldehyd wurde bereits in einer aktuellen Stellungnahme einer Arbeitsgruppe der DFG-Senatskommissionen MAK und SKLM zur Risikobewertung von gentoxischen Kanzerogenen auf der Basis von Wirkmechanismen eingehend diskutiert (Hartwig et al. 2020). Acetaldehyd wirkt gentoxisch *in vitro* und *in vivo*. In Säugetierzellen wurden ohne metabolische Aktivierung in allen Tests Schwesterchromatidaustausche, DNA-Strangbrüche (Comet-Assay), DNA-Addukte (insb. *N*²-Ethyliden-dG und Methyl- γ -hydroxy-*N*²-propano-dG (CrPdG)), DNA-Protein-Crosslinks und DNA-DNA-Crosslinks nachgewiesen (MAK 2013). In bakteriellen Mutagenitätstests wurden uneinheitliche Ergebnisse erhalten, während in Gentoxizitäts- und Mutationstests an Säugerzellen ohne metabolische Aktivierung Schäden bzw. Mutationen ausgelöst wurden (MAK 2013). Im Chromosomenaberrationstest an Säugerzellen wurde eine klastogene Wirkung beobachtet (MAK 2013). In *Drosophila melanogaster* wurden nach Injektion von Acetaldehyd letale Mutationen beobachtet, nicht jedoch nach Gabe über das Futter (Woodruff et al. 1985). Nach einmaliger intraperitonealer Gabe verursachte Acetaldehyd Schwesterchromatidaustausche und die Bildung von Mikrokernen im Knochenmark von Maus und Hamster (Korte et al. 1981; Morita et al. 1997). Inhalative und orale Acetaldehydgabe über 2 Wochen induzierte Mikrokerne (Retikulozyten) und Genmutationen (T-Lymphozyten) in ALDH2-knock-out Mäusen, nicht aber in Wildtyp-Mäusen (Kunugita et al. 2008).

Acetaldehyd bildet *in vitro* DNA-Addukte mit 2'-Desoxyguanosin (dG) (MAK 2013; Hartwig et al. 2020). Das Hauptaddukt stellt hierbei *N*²-Ethyliden-dG dar, das als Nukleosid instabil ist (Chen et al. 2007). Für den analytischen Nachweis kann *N*²-Ethyliden-dG durch chemische Reduktion in das stabile *N*²-Ethyl-dG überführt werden (Brooks und Zakhari 2014). Da die basalen endogenen Gehalte an *N*²-Ethyl-dG gering sind (Fang und Vaca 1995), kann dieses Nukleosid als Biomarker genutzt werden. Human- sowie Tierstudien belegen einen lokalen Anstieg der *N*²-Ethyl-dG-Adduktzahl in der

Mundschleimhaut nach Exposition gegenüber Alkohol und Tabakrauch (Balbo et al. 2008, 2012a, 2016; Chen et al. 2007). Systemisch (Lymphozyten und Granulozyten) wurden bei Alkoholikern erhöhte N^2 -Ethyl-dG-Adduktlevel beobachtet (Balbo et al. 2012a,b). Obwohl DNA-Reparatur *in vivo* eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint, ist das mutagene Potential von N^2 -Ethyliden-dG *in vivo* noch unklar (Brooks und Zakhari 2014).

Nach Addition von zwei Molekülen Acetaldehyd an dG können das cyclische oder offenkettige α -S- und α -R-konfigurierte Methyl- γ -hydroxy- N^2 -propano-dG (CrPdG) sowie intra- und intermolekulare DNA-DNA-Crosslinks entstehen (MAK 2013). Die Bildung und somit die toxikologische Bedeutung dieses DNA-Addukts ist aus kinetischen Überlegungen (Beteiligung von zwei Molekülen Acetaldehyd) fraglich (MAK 2013).

6 Kanzerogenität

Es liegt nur eine einzige auswertbare Langzeitstudie vor, bei der Acetaldehyd auf oralem Weg (Trinkwasser) appliziert wurde (Soffritti et al. 2002). Hier wurden erhöhte Tumorraten in mehreren Organen der Ratte einschließlich der Mundhöhle beschrieben. In Pharynx und Larynx trat insgesamt nur ein Tumor bei einer mittleren Dosisgruppe auf. Bei den für die Fragestellung relevanten Tumoren in der Mundhöhle gab es in der höchsten Dosisgruppe (2500 mg Acetaldehyd/L Trinkwasser entsprechend ca. 125 mg/kg KG/Tag) begrenzte Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. Nach Einschätzung verschiedener Gremien waren die berichteten Effekte nicht dosisabhängig und ohne statistische Aussagekraft, und die Studie zudem nicht konform mit OECD Richtlinien, so dass sie für die Bewertung des Krebsrisikos nach oraler Aufnahme nicht herangezogen werden kann (BfR 2010a,b; MAK 2008, 2013; ECHA 2016; Health Council NL 2014). Das BfR war der Auffassung, dass diese Studie (Soffritti et al. 2002) keinen sicheren Beleg für eine kanzerogene Wirkung von Acetaldehyd nach oraler Exposition liefert (BfR 2010b). Die SKLM schließt sich den Beurteilungen an. Es sind keine neuen Studien verfügbar.

Im Zusammenhang mit Alkoholkonsum wurde Acetaldehyd mehrfach durch die IARC bewertet. Im Tierversuch wurde ein Zusammenhang zwischen der oralen Aufnahme von Ethanol und dem Auftreten von Krebs in verschiedenen Spezies und Organsystemen beobachtet (IARC 2012; Secretan et al. 2009). Insgesamt wurde Acetaldehyd in Verbindung mit oraler Aufnahme über alkoholhaltige Getränke durch die IARC in die Kanzerogenitätsgruppe 1³ eingestuft (IARC 2012).

³“sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of alcohol consumption and for the carcinogenicity of acetaldehyde associated with the consumption of alcoholic beverages”

Insgesamt kommt die SKLM zu dem Schluss, dass die Datenlage zur Kanzerogenität von Acetaldehyd nach oraler Aufnahme auch weiterhin limitiert ist.

6.1 Lokale Effekte

Neben den für die Aufnahme über Lebensmittel maßgeblichen oralen Toxizitätsstudien gibt es eine Reihe inhalativer Kanzerogenitätsstudien, bei denen erhöhte Tumorinzidenzen beobachtet wurden (BfR 2010a,b). Zielorgane nach inhalativer Aufnahme von Acetaldehyd waren das olfaktorische und respiratorische Epithel (Ratte) sowie Nase und Larynx (Hamster) (BfR 2010a,b).

Bei hoher inhalativer Exposition steht die lokale Reizwirkung im Vordergrund. Verantwortlich für die Entstehung der Tumoren an der Nasenschleimhaut sind – in Analogie zu Formaldehyd – chronisch lokale Gewebsschädigungen, verursacht durch die zytotoxische Wirkung von Acetaldehyd (MAK 2008). Basierend auf der Vermeidung von Reizwirkungen nach inhalativer Aufnahme wird bei Einhaltung des MAK Wertes von 50 mL/m^3 und der Annahme, dass retiniertes Acetaldehyd vollständig systemisch verfügbar ist, eine lebenslange Zusatzbelastung von $1,0 \text{ } \mu\text{mol/L}$ Blut angenommen. Dieser Worst-Case-Beitrag der beruflichen Acetaldehydexposition liegt nach MAK im Bereich der Standardabweichung der endogenen Belastung im Blut ($2,2 \pm 1,1 \text{ } \mu\text{mol/L}$; MAK 2008). Nach diesen Annahmen bleibt die zusätzliche systemische Exposition bei inhalativer Aufnahme von Konzentrationen, die unterhalb des Schwellenwertes lokaler Reizwirkung liegen, innerhalb der Standardabweichung der endogenen Exposition.

Die oben erwähnte begrenzte Datenlage zur endogenen Belastung erschwert die Sicherheitsbewertung ebenso wie eine ausschließliche Berücksichtigung der systemischen Verfügbarkeit nach oraler oder inhalativer Aufnahme, bei der mögliche lokale Effekte von Acetaldehyd im Nasen-Rachenraum sowie im Gastrointestinaltrakt (einschließlich Mundhöhle und Ösophagus) unberücksichtigt bleiben (Lachenmeier and Monakhova 2011). Darüber hinaus erfolgt im oberen Verdauungstrakt eine lokale Bildung von Acetaldehyd aus Ethanol, sowohl in den Mukosazellen als auch durch die Mikroflora im oberen Verdauungstrakt. Da dieser Körperbereich eine andere Enzymausstattung besitzt als die übrigen Organsysteme (charakterisiert durch eine sehr geringe ALDH2-Aktivität), kommt es zu einer Akkumulation von Acetaldehyd in Speichel und Magensaft (Yokoyama et al. 2008; Maejima et al. 2015).

6.2 Einfluss von Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme

Polymorphismen der beiden relevanten Enzymsysteme ADH1B und ALDH2 können zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Acetaldehydabbaus führen. So besteht bei Personen mit dem wenig aktiven Genotyp *ADH1B*1/*1* sowie bei solchen mit dem inaktiven Genotyp *ALDH2*2/*2* ein

signifikant erhöhtes Krebsrisiko im oberen Verdauungstrakt (Mizumoto et al. 2017). Bei ALDH2-defizienten Personen kommt es nach Ethanolaufnahme zu einer etwa 2-fach erhöhten Acetaldehydkonzentration im Speichel und zu einer etwa 5-fach erhöhten Konzentration im Magensaft im Vergleich zu Personen mit aktiver ALDH2 (Maejima et al. 2015; Yokoyama et al. 2008). Untersuchungen an ALDH2-knock-out-Mäusen zeigten nach oraler/inhalativer Acetaldehydgabe ebenfalls ein vermehrtes Auftreten gentoxischer Effekte (Induktion von Genmutationen und Mikronuklei) in Retikulozyten (ECHA 2016). Sie weisen darauf hin, dass das Auftreten von DNA-Addukten mit dem ALDH-Genotyp korreliert, was für die Risikobewertung von Acetaldehyd relevant sein könnte. Besonders die lokale metabolische bzw. mikrobielle Bildung von Acetaldehyd in der Mundhöhle kann bei ALDH2-defizienten Individuen ins Gewicht fallen, bei denen eine vergleichsweise geringe Detoxifizierung des Acetaldehyds über ALDH2 zu erwarten ist.

7 Schlussfolgerungen und Bewertung

Die derzeit verfügbaren Daten zur Gentoxizität und Mutagenität von Acetaldehyd deuten auf eine gentoxische Wirkung *in vitro* hin. Darüber hinaus lassen seit 2010 neu hinzugekommene Daten die Schlussfolgerung zu, dass nach oraler Ethanolexposition und inhalativer und intraperitonealer Acetaldehydexposition eine systemische gentoxische Wirkung von Acetaldehyd *in vivo* nicht ausgeschlossen werden kann. Acetaldehyd induzierte *in vivo* nach intraperitonealer Gabe Mikrokerne im Knochenmark von Mäusen; nach inhalativer und oraler Gabe nur in ALDH2-knockout Mäusen, nicht aber in Wildtyp Mäusen. DNA-Addukte (N²-Ethyliden-dG (nachgewiesen als N²-Ethyl-dG) und CrPdG) wurden im Tierversuch nach oraler Ethanolexposition sowie inhalativer und intraperitonealer Acetaldehydexposition in verschiedenen Geweben nachgewiesen, wobei ALDH2-defiziente Tiere empfindlicher waren. In verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Studien wurde ein dosisabhängiger Anstieg der DNA-Adduktspiegel beobachtet. Die biologische Bedeutung der identifizierten DNA-Addukte für die Mutagenität und Kanzerogenität von Ethanol und Acetaldehyd ist derzeit noch nicht vollständig aufgeklärt; zusätzliche Mechanismen könnten zur kanzerogenen Wirkung beitragen (Hartwig et al. 2020). Die Frage, ob Acetaldehyd nach oraler Exposition *in vivo* gentoxisch und mutagen wirkt, kann nach wie vor nicht abschließend beantwortet werden. Da Acetaldehyd nach oraler Aufnahme im Darm und in der Leber effizient metabolisiert wird, erscheint es unwahrscheinlich, dass Acetaldehyd in höheren Konzentrationen systemisch verfügbar wird. Allerdings kann eine gentoxische und kanzerogene Wirkung auf direkt exponierte Gewebe (obere Luftwege, Mundhöhle, Gastrointestinaltrakt, insbesondere Speiseröhre) – in Analogie zu Formaldehyd – zum derzeitigen Wissensstand nicht sicher ausgeschlossen werden.

Häufiger Verzehr alkoholischer Getränke in größeren Mengen geht mit einem erhöhten Risiko für lokale Tumorentstehung einher. Dieses lokoregional erhöhte Risiko kann aus dem direkten Kontakt der

Epithelien von Mundhöhle und Speiseröhre mit im Getränk vorhandenem Acetaldehyd resultieren, besonders aber aus der metabolischen Acetaldehydbildung aus Ethanol. Für diese bevorzugt lokale Acetaldehydbildung scheinen Polymorphismen von Genen, wie die für ADH1B und ALDH2, von besonderer Bedeutung zu sein, da sie für Enzyme kodieren, die Bildung und Abbau von Acetaldehyd steuern. Besonders die lokale mikrobielle Bildung von Acetaldehyd in der Mundhöhle könnte z. B. bei ALDH2-defizienten Individuen auf eine vergleichsweise geringe Detoxifizierung des Acetaldehyds über ALDH2 treffen. Daraus ergibt sich, dass für eine Risikobewertung die Betrachtung der systemischen Exposition gegenüber Acetaldehyd alleine als nicht ausreichend angesehen werden kann. Vielmehr muss das lokale Geschehen in Mundhöhle und Speiseröhre zusätzlich berücksichtigt werden. Risikobewertungen von Acetaldehyd sollten daher unter Einbeziehung neuer genetisch-epidemiologischer Erkenntnisse und Methoden besonders hinsichtlich eines erhöhten Krebsrisikos für Mundhöhle und Speiseröhre überprüft und ergänzt werden.

Bei der Bewertung der Risiken der Acetaldehydexposition aus exogenen Quellen ist zu berücksichtigen, dass Ethanol und Acetaldehyd auch endogen im Zuge des Aminosäuremetabolismus und Energiestoffwechsels gebildet werden. Die Datenlage zur endogenen Acetaldehydbildung ist limitiert. Es kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden, in welchem Bereich sich die endogenen Acetaldehydspiegel im Blut bewegen. Ältere Analysenergebnisse sollten kritisch hinterfragt und ggf. unter Einsatz nachgewiesener artefaktfreier Analysemethoden überprüft werden. Studien zeigten aber, dass sich der endogene Hintergrund an Acetaldehyd-abgeleiteten DNA-Addukten beim Menschen im Bereich von 13 bis 150 Addukten pro 10^8 Nukleotiden bewegt. Die Erfassung der DNA-Addukte ist als geeignetes Biomarker-Monitoring nach Exposition anzusehen, sowohl zur Einschätzung der Hintergrundspiegel als auch der exogenen Exposition gegenüber Acetaldehyd, da diese verlässlich und genügend empfindlich gemessen werden können. In weiteren Untersuchungen sollte dies daher in den Vordergrund gestellt werden. Zu berücksichtigen ist dabei der Beitrag durch eine Alkoholaufnahme. Die Senatskommissionen MAK und SKLM haben in einer aktuellen Veröffentlichung zur Bewertung genotoxischer Kanzerogene bereits darauf hingewiesen, dass eine Adduktbildung durch exogen aufgenommenes Acetaldehyd, die im Bereich der Abweichungen der endogenen Körperbelastung bleibt, vermutlich nur geringfügig zum Krebsrisiko beitragen wird (Hartwig et al. 2020). Diese Annahme sollte auf der Ebene der DNA-Addukte verifiziert werden, da lokale Acetaldehydkonzentrationen sowie die lokalen Spiegel an Acetaldehyd-abhängigen DNA-Addukten in den oberen Luft- und Speisewegen eine Hauptrolle bei der Entstehung von Krebs durch Ethanol und Acetaldehyd zu spielen scheinen (Hartwig et al., 2020). Ein Vergleich mit dem endogenen Hintergrund an DNA-Addukten erfordert es daher, dass alle relevanten Gewebe und Körperkompartimente berücksichtigt werden, insbesondere diejenigen des Erstkontakts, d. h. der Atemwege bei Inhalation bzw. dem oberen Gastrointestinaltrakt bei oraler Aufnahme (Hartwig et al. 2020). Über die Induktion von DNA-Schäden hinaus handelt es sich

bei Acetaldehyd um eine sehr reaktive Substanz, die zu Gewebeirritationen und dadurch zusätzlich zu einer tumorpromovierenden Aktivität führen kann (Hartwig et al. 2020).

Zu Acetaldehyd gibt es keine detaillierten und aktuellen Expositions-betrachtungen. Systematische Untersuchungen der wichtigsten Lebensmittelgruppen wären erforderlich. Es fehlen kontrollierte Studien zu Biomarkern der Exposition gegenüber Acetaldehyd aus Lebensmitteln, um den Beitrag der Aufnahme von Acetaldehyd über Lebensmittel insbesondere resultierend aus der Verwendung als Aromastoff von der Acetaldehydbelastung durch Alkohol und der endogenen Bildung abgrenzen zu können. Zusätzlich sollte die endogene Hintergrundexposition an Acetaldehyd in geeigneter Weise, z. B. durch biomarkergestützte kontrollierte und randomisierte Interventionsstudien, ermittelt werden.

Nach Ansicht der SKLM ist es auch nach Berücksichtigung der neueren Daten weiterhin nicht möglich, wissenschaftlich zuverlässig abzuschätzen, welchen Beitrag zur Gesamtexposition die Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff im Vergleich zur Aufnahme über das natürliche Vorkommen in Lebensmitteln und im Vergleich zur endogenen Hintergrundbelastung an Acetaldehyd im Organismus leistet. Ebenfalls nicht abschließend beantwortet werden kann die Frage, ob Acetaldehyd nach oraler Exposition *in vivo* gentoxisch und mutagen wirkt. Eine vollständige wissenschaftliche Bewertung des gesundheitlichen Risikos der Verwendung von Acetaldehyd als Aromastoff ist daher weiterhin nicht möglich.

Die SKLM weist darauf hin, dass auf der Grundlage aller verfügbaren Daten Bedenken hinsichtlich eines gentoxischen Gefährdungspotentials von Acetaldehyd nach oraler Aufnahme nicht ausgeschlossen werden können. Angesichts der noch vorhandenen Datenlücken, die für eine vollständige Risikobewertung geschlossen werden müssen, und den sich daraus ergebenden Unsicherheiten kommt die Kommission zu dem Schluss, dass Zweifel an der Sicherheit von Acetaldehyd als Aromastoff bestehen. Vor diesem Hintergrund und aus Gründen des vorsorgenden Verbraucherschutzes sollte der gezielte Zusatz zu Lebensmitteln als Aromastoff neu beurteilt werden.

8 Forschungsbedarf

Für eine vollständige Risikobewertung sind aus Sicht der SKLM weitere Untersuchungen erforderlich:

- Standardisierung und Normierung von analytischen Methoden zur Bestimmung von Acetaldehyd in Lebensmitteln
- Systematische chemische Analysen der Acetaldehydgehalte in den wichtigsten Lebensmittelgruppen, einschließlich aromatisierter Lebensmittel

- Etablierung von spezifischen Biomarkern der Exposition gegenüber Acetaldehyd aus Lebensmitteln, insbesondere im oberen Gastrointestinaltrakt, um lokale Effekte zu erfassen und den Beitrag der Aufnahme von Acetaldehyd über Lebensmittel von der Acetaldehydbelastung durch Alkohol und endogenen Bildung abgrenzen zu können
- Biomarkergestützte kontrollierte und randomisierte Interventionsstudien zur Erfassung der endogenen Hintergrundexposition gegenüber Acetaldehyd
- Studien zur Dosisabhängigkeit von DNA-Adduktbildung und Mutagenität
- Experimentelle *in vivo* Studien zur Genotoxizität/Mutagenität/Kanzerogenität nach oraler Aufnahme

Referenzen

- Balbo S, Hashibe M, Gundy S, Brennan P, Canova C, Simonato L, Merletti F, Richiardi L, Agudo A, Castellsague X, et al. (2008) N2-ethyldeoxyguanosine as a potential biomarker for assessing effects of alcohol consumption on DNA. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 17:3026–3032. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0117>
- Balbo S, Meng L, Bliss RL, Jensen JA, Hatsukami DK, Hecht SS (2012a) Kinetics of DNA adduct formation in the oral cavity after drinking alcohol. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(4):601-8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1175>
- Balbo S, Meng L, Bliss RL, Jensen JA, Hatsukami DK, Hecht SS (2012b) Time course of DNA adduct formation in peripheral blood granulocytes and lymphocytes after drinking alcohol. *Mutagenesis* 27(4), 485-90. <https://doi.org/10.1093/mutage/ges008>
- Balbo S, Juanes RC, Khariwala S, Baker EJ, Daunais JB, Grant KA (2016) Increased levels of the acetaldehyde-derived DNA adduct N 2-ethyldeoxyguanosine in oral mucosa DNA from Rhesus monkeys exposed to alcohol. *Mutagenesis* 31(5):553-8. <https://doi.org/10.1093/mutage/gew016>
- BfR (2010a) Statement of the BfR Committee on Food Additives, Flavours and Processing Aids (LAV) on the use of acetaldehyde as flavouring substance. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin, Germany. https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/5_sitzung_der_bfr_kommission_fuer_lebensmittelzusatzstoffe_aromastoffe_und_verarbeitungshilfsstoffe.pdf. Accessed 22 February 2022.
- BfR (2010b) Gesundheitliche Bewertung von Acetaldehyd in alkoholischen Getränken. Aktualisierte Stellungnahme Nr. 022/2010 des BfR vom 04. Mai 2010. Available online: https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitliche_bewertung_von_acetaldehyd_in_alkoholischen_getraenken.pdf. Accessed 22 February 2022.
- Brooks PJ, Zakhari S (2014) Acetaldehyde and the genome: beyond nuclear DNA adducts and carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen* 55:77-91. <https://doi.org/10.1002/em.21824>
- Burdock GA (2004) Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients. 5th ed. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Chen L, Wang M, Villalta PW, Luo X, Feuer R, Jensen J, Hatsukami DK, Hecht SS (2007) Quantitation of an acetaldehyde adduct in human leukocyte DNA and the effect of smoking cessation. *Chem Res Toxicol.* 20:108–113. <https://doi.org/10.1021/tx060232x>
- ECHA Committee for Risk Assessment (2016) Annex 1, Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of acetaldehyde, Adopted 16 September 2016. ECHA (European Chemicals Agency), Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/documents/10162/0dae8db6-8f8c-428d-b591-7e5f04fc6b08>. Accessed 22 February 2022.
- Eriksson CJ (2007) Measurement of acetaldehyde: what levels occur naturally and in response to alcohol? *Novartis Found Symp* 285:247-255.
- Eriksson CJ, Fukunaga T (1993) Human blood acetaldehyde (update 1992). *Alcohol Alcohol Suppl* 2:9-25.
- Fang JL, Vaca CE (1995) Development of a 32P-postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosine-3'-monophosphate and DNA. *Carcinogenesis* 16(9):2177-85. <https://doi.org/10.1093/carcin/16.9.2177>
- FSC (2005) Evaluation Report of Food Additives: Acetaldehyde. Japan Food Safety Commission, Tokyo, Japan. https://www.fsc.go.jp/english/evaluationreports/foodadditive/acetaldehyde_report.pdf. Accessed 22 February 2022.
- Hartwig A, Arand M, Epe B, Guth S, Jahnke G, Lampen A, Martus HJ, et al. (2020) Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogens. *Arch Toxicol* 94(6):1787-1877. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02733-2>
- Health Council NL (2014) Acetaldehyde - Re-evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Publication no. 2014/28. Health Council of the Netherlands, The Hague, The Netherlands. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2014/11/13/acetaldehyde>. Accessed 22 February 2022.
- Helander A, Curvall M (1991) Comparison of blood aldehyde dehydrogenase activities in moist snuff users, cigarette smokers and nontobacco users. *Alcohol Clin Exp Res* 15:1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb00510.x>
- Helander A, Löwenmo C, Johansson M (1993) Distribution of acetaldehyde in human blood: effects of ethanol and treatment with disulfiram. *Alcohol Alcohol* 28:461-468.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2012) Consumption of Alcoholic Beverages. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 100E:373-499. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Personal-Habits-And-Indoor-Combustions-2012>. Accessed 22 February 2022.

- JECFA (1998) Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids. WHO Food Additives Series 40. Safety evaluation of certain food additives and contaminants, World Health Organization, Geneva, Switzerland, pp 148-188. <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm>. Accessed 22 February 2022.
- Korte A, Obe G, Ingwersen I, Rückert G (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. *Mutat Res* 88: 389–395. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(81\)90030-6](https://doi.org/10.1016/0165-1218(81)90030-6)
- Kunugita N, Isse T, Oyama T, Kitagawa K, Ogawa M, Yamaguchi T, et al. (2008) Increased frequencies of micronucleated reticulocytes and T-cell receptor mutation in Aldh2 knockout mice exposed to acetaldehyde. *J Toxicol Sci*. 33(1):31-6. <https://doi.org/10.2131/jts.33.31>
- Lachenmeier DW, Sohnius EM (2008) The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food Chem Toxicol* 46:2903-2911. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.05.034>
- Lachenmeier DW, Gumbel-Mako S, Sohnius EM, Keck-Wilhelm A, Kratz E, Mildau G (2009) Salivary acetaldehyde increase due to alcohol-containing mouthwash use: a risk factor for oral cancer. *Int J Cancer* 125:730-735. <https://doi.org/10.1002/ijc.24381>
- Lachenmeier DW, Uebelacker M, Hensel K, Rehm J (2010) Acetaldehyde in the human diet: An underestimated risk factor for cancer. *Deut Lebensm Rundsch* 106:30-35. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3459148>
- Lachenmeier DW, Monakhova YB (2011) Short-term salivary acetaldehyde increase due to direct exposure to alcoholic beverages as an additional cancer risk factor beyond ethanol metabolism. *J Exp Clin Cancer Res* 30:3. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-3>
- Linderborg K, Salaspuro M, Väkeväinen S (2011) A single sip of a strong alcoholic beverage causes exposure to carcinogenic concentrations of acetaldehyde in the oral cavity. *Food Chem Toxicol*. 49(9):2103-6. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.05.024>
- Maejima R, Iijima K, Kaihovaara P, Hatta W, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T, Salaspuro M (2015) Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and L-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration. *PLoS One* 10(4):e0120397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120397>
- MAK (2008) Acetaldehyd. In: Greim H (ed) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb7507d0044>. Accessed 22 February 2022.
- MAK Commission (2013) Acetaldehyde. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations 2013, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, pp 1-59. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb7507e4413>. Accessed 22 Februar 2022.
- Matsuda T, Matsumoto A, Uchida M, et al. (2007) Increased formation of hepatic N2-ethylidene-2'-deoxyguanosine DNA adducts in aldehyde dehydrogenase 2-knockout mice treated with ethanol. *Carcinogenesis* 28(11):2363-6. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm057>
- Mizumoto A, Ohashi S, Hirohashi K, Amanuma Y, Matsuda T, Muto M (2017) Molecular Mechanisms of Acetaldehyde-Mediated Carcinogenesis in Squamous Epithelium. *Int J Mol Sci* 18(9):1943. <https://doi.org/10.3390/ijms18091943>
- Moeller BC, Recio L, Green A, et al. (2013) Biomarkers of exposure and effect in human lymphoblastoid TK6 cells following [13C2]-acetaldehyde exposure. *Toxicol Sci* 133(1):1-12. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft029>
- Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S-I, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutat Res* 389:3–122. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(96\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(96)00070-8)
- Secretan B, Straif K, Baan R, et al. (2009) A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 10(11):1033-4. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70326-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70326-2)
- Seitz KS und Stickel F (2010) Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr* 5:121–128. <https://doi.org/10.1007/s12263-009-0154-1>
- Singh R, Gromadzinska J, Mistry Y, et al. (2012) Detection of acetaldehyde derived N(2)-ethyl-2'-deoxyguanosine in human leukocyte DNA following alcohol consumption. *Mutat Res* 737(1-2):8-11. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.07.001>
- Soffritti M, Belpoggi F, Lambertin L et al. (2002). Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann N Y Acad Sci* 982:87–105. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04926.x>

- Uebelacker M, Lachenmeier DW (2011) Quantitative determination of acetaldehyde in foods using automated digestion with simulated gastric fluid followed by headspace gas chromatography. *J Autom Methods Manag Chem* 2011:907317. <https://doi.org/10.1155/2011/907317>
- Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7:677–702. <https://doi.org/10.1002/em.2860070507>
- Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, Suwa Y, Nakamura C, Mizukami T, Yokoyama T (2008) Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res* 32: 1607-14. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00739.x>