

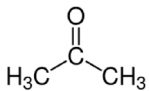


Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Aceton in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation [1, 2]

Systematischer Name:	Propan-2-on
Synonyme:	Propanon, Dime- thylketon
CLP-Index-Nr.:	606-001-00-8
EG-Nr.:	200-662-2
CAS-Nr.:	67-64-1
Summenformel:	C ₃ H ₆ O
Strukturformel:	

Physikalische und chemische Eigenschaften [1, 2]

Molekulargewicht:	58,08 (g/mol)
Schmelzpunkt:	–94,7 °C
Siedepunkt:	56,05 °C
Dichte:	0,79 g/cm ³ (bei 20 °C)
Dampfdruck:	246 hPa (bei 20 °C)
Wasserlöslichkeit:	Vollständig misch- bar
Log P _{Octanol/Wasser} :	–0,24 (bei 20 °C)
Umrechnung (bei 20 °C):	1 ppm = 2,41 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,41 ppm

Aceton ist bei Raumtemperatur eine farblose, flüchtige, mit Wasser und den meisten polaren organischen Lösemitteln vollständig und mit apolaren Lösemitteln teilweise mischbare Flüssigkeit. Der Geruch wird als charakteristisch, süßlich fruchtig und etwas stechend beschrieben [1].

Vorkommen und Anwendung

Aceton ist ein großtechnisches Produkt (Tonnageband in der EU 1.000.000 bis 10.000.000 t/Jahr) und das in der Industrie am häufigsten verwendete Keton. Es wird zur Synthese von Methacrylaten, Bisphenol A und Methylisobutylketon eingesetzt, dient als Lösemittel in unterschiedlichen industriellen Prozessen sowie in Farben, Tinten und Lacken und als Enteisungsmittel und Reiniger [1, 3, 4]. Aceton kommt auch in der Natur als Stoffwechselprodukt von Organismen vor und wurde in zahlreichen Pflanzen nachgewiesen [5]. Aceton wird in geringer Menge als Metabolit im Intermediärstoffwechsel von Säugtieren einschließlich des Menschen gebildet [6]. Die technische Herstellung erfolgt in erster Linie über das Cumolhydroperoxidverfahren, wobei Propen und Benzol als Ausgangsstoffe eingesetzt werden, in geringerem Umfang auch durch katalytische Dehydrierung von 2-Propanol.

Exposition

Innenraumluft

Zum Vorkommen von Aceton in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kindergärten in Deutschland liegen einige Angaben aus verschiedenen Untersuchungen vor (Tab. 1). Nach Angaben von Hofmann und Plieninger [7] zählt Aceton zu den häufigsten Substanzen in Innenräumen, die in etwa 90 % aller untersuchten Proben nachgewiesen werden konnte. Dies wird auch durch die Befunde der anderen in der Tab. 1 aufgeführten Untersuchun-

gen grundsätzlich bestätigt. Im Median liegen die ermittelten Konzentrationen in der Größenordnung unter 50 µg/m³. Von Ostendorp et al. [8] werden allerdings erheblich niedrigere Konzentrationen angegeben. In Einzelfällen können Spitzenwerte im Bereich um 1000 µg/m³ und darüber gemessen werden.

Andere Quellen

Aceton wurde auch in zahlreichen Früchten sowie in Lebens- und Genussmitteln wie etwa Kiwis, Nektarinen, gebackenen Kartoffeln, Blauschimmelkäse, Hähnchenfleisch, Hülsenfrüchten und Cognac nachgewiesen [5]. Eine vom kanadischen Gesundheits- und Umweltministerium vorgenommene orientierende Abschätzung der täglichen Zufuhr an Aceton über Luft, Wasser, Boden, Nahrungsmittel und Getränke ergab für Erwachsene (20–59 Jahre) einen Wert von 220 µg/(kgKG × Tag), der höchste Wert wurde für Kinder im Alter von 0,5–4 Jahren abgeschätzt (650 µg/(kgKG × Tag)). Als Hauptquellen wurden der natürliche Gehalt in Nahrungsmitteln sowie die Acetonkonzentration in der Raumluft (aus Haushalts- und Kosmetikprodukten) ausgemacht [11]. Die endogene Bildung von Aceton wurde dabei nicht berücksichtigt.

Toxikokinetik

Aceton wird inhalativ rasch aufgenommen. In toxikokinetischen Untersuchungen an Probanden wurde unabhängig von der Höhe der Exposition (84–550 ppm, 200–1325 mg/m³) eine Retention von etwa 50 % ermittelt [6]. In einer Unter-

Tab. 1 Angaben zum Vorkommen von Aceton in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Räumlichkeit	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	P95 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Referenz
Büro, Wohnung, Schule, Kita u. A.	336	1–50	293 (87,2)	51	293,8	3700	[7]
Schulen und Kindergärten	285	1	177 (62)	<2	22	300	[8]
Klassenzimmer in Schulen, Winter	91	0,1	91 (100)	47,8	195,0	910	[9]
Klassenzimmer in Schulen, Sommer	76	0,1	76 (100)	15,1	47,8	234	[9]
Schulen, Berlin, 2002–2003	38	n. a.	38 (100)	32,7	149	n. a.	[10]

n. a. nicht angegeben

suchung an 4–8 männlichen Probanden nahm bei 2 h Exposition gegenüber 700 oder 1200 mg/m^3 die Gesamtaufnahme mit steigender Konzentration und zunehmender physischer Aktivität zu. Die Retention blieb jedoch konstant und lag im Mittel bei etwa 45 % (Bereich 39–52 %) [12]. Diese Befunde wurden in weiteren Untersuchungen bei niedrigeren Konzentrationen bestätigt (5 Probanden, 200 mg/m^3 , Retention 40–44 % [13], 5 Probanden, 56–500 mg/m^3 , Retention 54 % [14]). Eine rasche inhalative Aufnahme von Aceton wurde auch in Studien an Ratten beobachtet [6].

Aceton wird oral rasch und weitgehend resorbiert. In Untersuchungen an Probanden wurden 65–93 % der verabreichten Dosis verstoffwechselt [15]. Eine dermale Aufnahme wurde ebenfalls nachgewiesen, erfolgt jedoch nur langsam und ist in der Praxis ohne Bedeutung [16]. Bedingt durch die hohe Wasserlöslichkeit und nur mäßige Fettlöslichkeit verteilt sich Aceton im Körper rasch und weitgehend vollständig in alle Organe [17]. Eine Akkumulation von ^{14}C -Kohlenstoff in braunem Fettgewebe und in der Leber wird darauf zurückgeführt, dass Aceton in diesen Geweben in starkem Maße metabolisiert und die Metaboliten im Intermediärstoffwechsel verwertet werden, wodurch es zu einer ^{14}C -Markierung zahlreicher normaler zellulärer Stoffwechselprodukte wie etwa Glucose, Acetyl-CoA und Makromolekülen kommt. Aceton passiert die Plazentaschranke und kann auch in der Muttermilch nachgewiesen werden [11].

Aceton wird in geringer Menge im Körper von Säugetieren einschließlich des Menschen als einer der drei Ketonkörper (Acetoacetat, β -Hydroxybutyrat, Aceton) gebildet. Dabei entsteht Aceton spontan in einer nicht-enzymatischen Reaktion durch die Decarboxylierung von Acetoacetat. Die endogene Bildung von Aceton ist somit eng mit der Ketogenese, d. h. der Synthese von Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat aus dem Abbau von Fettsäuren verknüpft [6]. Orientierende Abschätzungen der Acetonbildung bei gesunden Erwachsenen belaufen sich auf einen Bereich von 20–72 $\text{mg}/(\text{kgKG} \times \text{Tag})$ (ca. 1,5–5 g/Tag) [11]. Die Konzentration an Aceton im Körper kann stark variieren und hängt von einer Reihe von Faktoren wie etwa dem Ernährungszustand und der Art der Ernährung ab. Erhöhte Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und in der Ausatemluft treten beim Fasten und insbesondere bei diabetischen Patienten im Zustand der Ketoacidose auf [6]. Der Gehalt an Aceton liegt im Blut bei gesunden, nicht fastenden Erwachsenen bei < 10 mg/l , Kinder und Jugendliche weisen infolge der höheren Stoffwechselraten höhere Werte auf [18, 19]. Nach 21-tägigem Fasten wurden bei gesunden Probanden etwa 80 mg/l im Blut gemessen und damit ähnliche Werte wie bei Diabetespatienten (98 mg/l). Bei dekompensiertem Diabetes mellitus mit Entwicklung einer Ketoacidose wurden Konzentrationen von 100–700 mg/l im Blut berichtet.

Aceton kann im Körper außerdem bei Exposition mit 2-Propanol (Isopropanol) entstehen, der durch die Alkoholdehydro-

genase der Leber unter Bildung von Aceton oxidiert wird [20]. Diese Reaktion ist prinzipiell umkehrbar, eine Bildung von 2-Propanol findet jedoch vermutlich nur bei sehr hohen Acetonkonzentrationen im Blut statt [21].

Die Metabolisierung von Aceton führt in mehreren Schritten zur Bildung von Pyruvat, einem zentralen Metaboliten des Intermediärstoffwechsels, das im Organismus in zahlreichen Reaktionen weiterverwertet wird. Im ersten Schritt wird Aceton über P450-Monooxygenasen zu Hydroxyaceton (Acetol) oxidiert. Der weitere Abbau erfolgt über zwei Stoffwechselwege: Ein Weg führt über Methylglyoxal und D-Laktat zu Pyruvat, der andere nach Phosphorylierung des Acetols mittels einer spezifischen Kinase über Acetolphosphat zu Propandiol, das über L-Laktat ebenfalls zu Pyruvat verstoffwechselt wird. Letzteres wird entweder nach Decarboxylierung zu Acetyl-CoA im Citratzyklus verwertet oder nach Umwandlung zu Oxalacetat in die Gluconeogenese eingeschleust [6, 18].

Nach Exposition gegenüber höheren Konzentrationen, wie sie am Arbeitsplatz auftreten können, wird Aceton nahezu unverändert über die Lunge (ca. 20 %) und die Nieren, zu einem geringen Teil auch über die Haut ausgeschieden. Bei geringerer Expositionshöhe wird Aceton hingegen weitgehend zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert, als Nebenprodukt wurde auch Ameisensäure nachgewiesen [22]. Bei geringer Acetonexposition unterhalb von 15 ppm (36 mg/m^3) ist kein Anstieg der Acetonausscheidung im

Urin nachweisbar. Eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Aceton im Urin ist oberhalb von 300 ppm (720 mg/m³) nachweisbar, eine Akkumulation im menschlichen Körper erfolgt nicht. Die Ausscheidung von Aceton im Urin zeigt eine lineare Korrelation mit der zugehörigen TWA-Konzentration von Aceton in der Luft [14]. Die Ausscheidung von Aceton im Urin kann daher zum Biomonitoring der Acetonexposition am Arbeitsplatz herangezogen werden. Dabei ist eine Koexposition mit 2-Propanol zu berücksichtigen, da dieser zu Aceton oxidiert wird [21].

Gesundheitliche Wirkungen

Irritation

In kontrollierten Probandenstudien wurden nach akuter Exposition gegenüber Aceton Reizeffekte an Augen und Schleimhäuten beobachtet. Bei einer Selbsteinschätzung nach kurzzeitiger Exposition über wenige Minuten wurden 480 mg/m³ als „für 8 h erträglich“ bewertet, bei 720 mg/m³ wurden leichte Reizeffekte, bei 1200 mg/m³ Reizeffekte von den meisten Probanden angegeben [23]. Eine Inhalation von 240 mg/m³ für 2 h verursachte weder subjektive Symptome noch hämatologische oder klinisch-chemische Veränderungen, auch bei 1200 mg/m³ wurde in diesem Zeitraum lediglich Geruchswahrnehmung verzeichnet [24]. Auch bei Exposition bis zu 600 mg/m³ wurde in einer Studie lediglich Geruchswahrnehmung berichtet, jedoch keine erhöhten Einschätzungen von Unwohlsein oder ZNS-Effekten [25]. In Untersuchungen von Seeber et al. wurden Probanden 4 oder 8 h gegenüber 2410 mg/m³ exponiert [26–28]. In neurologischen Verhaltenstests wurden keine signifikanten Effekte festgestellt. Im Vergleich zur Expositionssituation in gefilterter Raumluft klagten die Probanden in beiden Expositionsgruppen jedoch öfter über subjektive Reizeffekte an Schleimhäuten in Mund und Rachen sowie an den Augen und über geruchliche Belästigungen. In der 8-Stunden-Exposition klangen die Effekte nach 4 h etwas ab, was auf eine gewisse Adaptation hinweist. Ähnliche Befunde wurden prinzipiell auch in Untersuchungen an acetonexpo-

nierten Beschäftigten bei durchschnittlichen Expositionen von etwa 24 mg/m³ mit Spitzenbelastungen von 7200 mg/m³ gemacht, auch hier ergaben neurologische Verhaltenstests keine expositionsbezogenen Effekte bei gleichzeitiger Angabe subjektiver Reizeffekte. Eine Kumulation über die Arbeitstage war nicht festzustellen [29, 30]. Stewart et al. [31] führten eine Reihe von Untersuchungen an erwachsenen Männern und Frauen mit kontrollierter Exposition gegenüber Aceton durch. In der ersten Untersuchungsreihe wurden männliche Probanden (22–27 Jahre) 3 oder 7,5 h/Tag an 4 Tagen/Woche gegenüber Woche zu Woche steigenden Acetonkonzentrationen exponiert: 0 (Woche 1), 480 mg/m³ (Woche 2), 2410 mg/m³ (Woche 3), 3010 mg/m³ (Woche 4), 0 (Woche 5) und 1800–3010 mg/m³ fluktuierend (in Mittel 2410 mg/m³, Woche 6). Der erste Tag jeder Woche war eine zusätzliche Kontrollexposition ohne Aceton. Alle Probanden wurden umfassend medizinisch untersucht, erfasst wurden klinische Symptome, Blutbild- und klinisch-chemische Veränderungen, Urinanalyse, Blutdruck, subjektive Befindlichkeit und Körpertemperatur. Außerdem wurde eine Reihe neurophysiologischer und -psychologischer Tests durchgeführt. Als einzige expositionsbezogene Veränderung zeigte sich bei der höchsten Konzentration von 3010 mg/m³ bei 3 der 4 Probanden eine Zunahme visuell evozierter Potenziale im EEG. Bei 2410 und 3010 mg/m³ wurden geringfügig häufiger Beschwerden über Augen- und Rachenreizung sowie Müdigkeit als bei Kontrollexpositionen geäußert. Bei den weiblichen Probanden (18–25 Jahre) zeigten sich bei denselben Untersuchungen, wie sie bei den Männern durchgeführt wurden, keine irritativen Effekte [31].

In eine Querschnittstudie wurden 110 Beschäftigte mit Acetonexposition (Produktion von Acetatfasern) und 67 Kontrollpersonen untersucht [32]. Personengebundene Messungen ergaben Acetonkonzentrationen bei Schichtende von im Mittel 864 mg/m³ (46,5–2583 mg/m³). Als Symptome wurden bei den Beschäftigten mit Acetonexposition bei Schichtende im Vergleich zur Kontrolle häufiger Augenreizung, tränende Augen und Beschwerden über den Geruch geäu-

bert. Neurologische Verhaltenstests, neuropsychologische Untersuchungen, EEG, Hämatologie und Leberfunktion zeigten keine oder keine konzentrationsabhängigen Veränderungen.

Im Tierversuch mit männlichen OF1-Mäusen wurde die sensorische Wirkung von Aceton anhand der Abnahme der Respirationsrate untersucht. Nach einer 5-minütigen Einwirkung war eine Verminderung der Atemrate um 50 % (RD50) erst bei 56.600 mg/m³ (23.480 ppm) zu verzeichnen; unter 22 untersuchten Lösemitteln war Aceton das mit der geringsten Reizwirkung [33]. In einer weiteren Studie wurde bei männlichen Swiss-Webster-Mäusen nach 10-minütiger Exposition eine deutlich höhere RD50 von ca. 187.000 mg/m³ (77.516 ppm) ermittelt. Dabei trat die Minderung der Atemrate binnen Sekunden ein und klang innerhalb weniger Minuten vollständig ab [34].

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Untersuchungen zur reprotoxischen Wirkung von Aceton am Menschen liegen kaum vor. In einer Studie wurde über eine vorzeitige Menstruation bei drei der vier Probandinnen nach Exposition mit 1000 ppm (2400 mg/m³) für 4 maximal 7,5 h/Tag über 4 Tage berichtet [31]. Wegen der geringen Teilnehmerzahl und des möglichen Einflusses anderer Faktoren ist diese Angabe nicht bewertbar. In einer weiteren Untersuchung wurden inkonsistente Veränderungen von Spermienparametern bei Beschäftigten beschrieben. Die geringe Zahl untersuchter Personen, die Koexposition mit Styrol sowie die Wahl der Vergleichsgruppe lassen auch hier keine Bewertung zu [11]. Dies gilt auch für die in einer Zusammenfassung berichteten Befunde von Untersuchungen in der ehemaligen Sowjetunion [35]. Bei Arbeiterinnen in Schuhfabriken (n=250), die gegenüber Aceton und mehreren anderen Lösemitteln exponiert waren, wurde eine reduzierte Fertilität beschrieben, gemessen an der Zeitspanne bis zum Eintreten einer Schwangerschaft [36]. Wegen Mischexposition können die Befunde keinem einzelnen Lösemittel zugeordnet werden. In einer Gruppe von 556 Laborarbeiterinnen mit Exposition gegen-

über verschiedenen Lösemitteln, darunter Aceton, konnte kein vermehrtes Auftreten von Fehlgeburten, perinataler Mortalität oder Fehlbildungen festgestellt werden [37].

In einem Screening-Test wurden 50 trächtige CD-1-Mäuse mit 3500 mg/(kgKG × Tag) Aceton per Schlundsonde vom GD 6–15 behandelt, die Dosis entsprach einer in Vorversuchen ermittelten LD10. Zwei Tiere starben, die übrigen zeigten keine klinischen Symptome oder Beeinträchtigungen des Körpergewichts. Bei den Nachkommen zeigte sich eine erhöhte Gewichtszunahme zwischen Geburt und dem 3. Tag nach der Geburt, eine Abnahme des Überlebensindex und des Geburtsgewichts, jedoch kein Einfluss auf die Wurfgröße [38]. Bei männlichen Wistar-Ratten, die über 6 Wochen Trinkwasser mit 5000 mg Aceton/l erhielten, zeigte sich nach der Verpaarung in der 5. Woche bzw. in der Nachbeobachtung nach 10 Wochen kein Effekt der Behandlung auf testikuläre Parameter. Die Untersuchung erfolgte im Zuge einer Studie zu Hexan-2,5-dion, in der mit Aceton behandelte Tiere als eine Kontrollgruppe mitgeführt wurden [36]. In der NTP-Studie mit subchronischer Exposition von Ratten und Mäusen mit Aceton im Trinkwasser wurden bei der höchsten Dosierung (50.000 mg/l, 3400 mg/(kgKG × Tag)) bei Ratten eine Abnahme der Spermienmotilität und des Nebenhodengewichts, ein erhöhtes Hodengewicht und vermehrt abnormale Spermien gefunden. Bei männlichen Mäusen wurden derartige Veränderungen nicht festgestellt. Bei weiblichen Ratten und Mäusen zeigten sich keine Veränderungen im Vaginalgewebe oder des Östruszyklus [39, 40].

Zur Entwicklungstoxizität von Aceton liegt eine Untersuchung an Ratten und Mäusen vor, die vergleichbar nach OECD-Richtlinie 414 durchgeführt wurde [41, 42]. Dazu wurden trächtige Sprague-Dawley-Ratten (Gruppe A, je 26–29/Konzentration) am GD 6–19 gegenüber 0, 440, 2200 oder 11.000 ppm Aceton 6 h/Tag ganzkörperexponiert (0, 1060, 5300, 26.500 mg/m³). Bei je 7 weiteren Tieren (Gruppe B) wurden an den GD 7, 14 und 19 jeweils 30 min und 17 h nach der Exposition die Plasmaspiegel an Ketonkörpern (Aceton, Acetoacetat, β-Hydroxybutyrat)

bestimmt. Am Ende der Exposition erfolgte dieselbe Auswertung wie in Gruppe A mit Ausnahme einer Untersuchung auf interne Fehlbildungen. In einer dritten Gruppe (C) wurden jeweils 10 nicht trächtige Tiere exponiert. Bei den trächtigen Tieren war bei der höchsten Konzentration das Körpergewicht sowie die Gewichtszunahme, das Uterusgewicht und das um das Uterusgewicht korrigierte Körpergewicht reduziert. Bei den nicht trächtigen Weibchen waren die Effekte auf die Gewichtsentwicklung nicht signifikant. Maternale Letalität trat nicht auf, alle Organgewichte zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrolle. Das Fötusgewicht war bei der höchsten Konzentration signifikant reduziert (ca. 15 %). Die Inzidenz fötaler Fehlbildungen war nicht erhöht, jedoch traten vermehrt Würfe auf, in denen zumindest ein Tier Fehlbildungen aufwies (11,5 %, Kontrolle 3,8 %). Der Plasmaspiegel an Aceton war 30 min nach der Exposition erhöht und nach 17 h auf den Normalwert zurückgegangen, nur bei der höchsten Konzentration war an allen Tagen und bei der mittleren Konzentration am GD 19 noch eine Erhöhung feststellbar. Aceton akkumulierte während der Exposition jedoch nicht, andere Ketonkörper zeigten keine Veränderung unter der Exposition. Die NOAEC in dieser Studie lag bei 5300 mg/m³, die LOAEC bei 26.500 mg/m³ [41, 42]. Bei den behandelten CD1-Mäusen (trächtige Tiere je 28–31/Konzentration, nicht trächtige je 10/Konzentration) führte die Exposition mit 26.500 mg/m³ zu tiefer Narkose und wurde daher ab dem zweiten Tag auf 6600 ppm (15.900 mg/m³) reduziert (übrige Konzentration wie bei den Ratten), die Tiere wurden 6 h/Tag vom GD 6–17 exponiert. Das mittlere absolute und relative Lebergewicht der Muttertiere war bei der höchsten Konzentration signifikant erhöht (ca. 20 %). Bei der höchsten Dosis war das Fötusgewicht signifikant vermindert, die Inzidenz später Resorptionen leicht, jedoch signifikant erhöht, die Zahl lebender Föten pro Wurf jedoch nicht vermindert. Die Zahl der Föten mit verminderter Ossifikation der Sternebrae war leicht erhöht (< 10 %), weitere Effekte wurden nicht festgestellt. Die NOAEC lag wie bei den Ratten bei 5300 mg/m³, die LOAEC jedoch bei 15.900 mg/m³.

Neurotoxizität

Nach Exposition von Ratten mit 10.000 mg Aceton/l Trinkwasser für 4 Wochen oder 5000 mg/l für 9 Wochen war in einer Functional Observation Battery (FOB) sowie in der Histologie des Gehirns als einziger Effekt eine signifikante Reduktion der Griffstärke der Hinterbeine zu verzeichnen, an den Vorderbeinen war der Effekt nicht signifikant [43]. Nach Behandlung von Ratten mit 5000 mg Aceton/l über 6 Wochen war die periphere Nervenleitgeschwindigkeit gegenüber der Kontrolle signifikant, jedoch marginal vermindert (ca. 6 %) [44]. Zugleich erreichte dieser Parameter aber bei den acetonexponierten Tieren den höchsten gemessenen Wert der Wochen 3–6, sodass ein adverser Effekt fraglich erscheint. Im Rotarod-Test zeigten sich keine Veränderungen.

Weibliche OF-1-Mäuse wurden gegenüber ca. 8000 ppm Aceton (19.300 mg/m³) an 5 Tagen/Woche für 4 Wochen exponiert [45], jede zweite Woche wurde ein Teil der Tiere getötet und das olfaktorische Epithel histologisch auf Dicke und Zelldichte untersucht und immunhistochemisch mit olfaktorischem Markerprotein und PCNA (proliferierendem Zellnukleasantigen) markiert. Bei Zellen mit olfaktorischem Markerprotein zeigte sich keine Veränderung. Die Zelldichte der PCNA-positiven Zellen war während der Behandlung und zwei Wochen danach geringer und erreichte vier Wochen nach der Behandlung wieder Kontrollniveau. Die PCNA-positiven Zellen waren vor und während der Behandlung ziemlich gleichmäßig in der Nasenschleimhaut verteilt, 4 Wochen nach der Behandlung hingegen hauptsächlich in der Basalmembran. In einer Untersuchung an männlichen Sprague-Dawley-Ratten (je 10/Gruppe) hatte die Exposition mit bis zu 4000 ppm Aceton (9640 mg/m³) 6 h/Tag an 5 Tagen/Woche für 13 Wochen keinen Einfluss auf ein vor der Exposition konditioniertes Verhalten [46].

Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

Aus verschiedenen Untersuchungen an Bakterien ergaben sich in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierenden

System in Tests mit *Salmonella typhimurium*, im SOS-Chromotest mit *Escherichia coli* und im Rekombinationsassay mit *Bacillus subtilis* keine Hinweise auf mutagene Wirkungen. Weiterhin wirkte Aceton in *Schizosaccharomyces pombe* weder mutagen noch klastogen. Aceton wirkte nicht mutagen in L5178Y-Zellen der Maus (nur in Abwesenheit von S9 geprüft) und in Lungenzellen des Chinesischen Hamsters, induzierte in CHO-Zellen und Humanlymphozyten weder Schwesterchromatidaustausche noch Chromosomenaberrationen und in Rattenhepatozyten keine DNA-Strangbrüche [1, 6]. Aceton induzierte außerdem in mehreren Tests keine Zelltransformationen [11].

In Mäusen, die 13 Wochen lang mit bis zu 2 % Aceton im Trinkwasser exponiert worden waren, fanden sich ebenso wenig Anzeichen einer klastogenen Wirkung im Knochenmark [39, 40] wie bei Chinesischen Hamstern in einem Mikronukleustest nach intraperitonealer Injektion von 865 mg/kgKG (zwei Drittel der LD50) [1].

Kanzerogenität

In einer retrospektiven Kohortenstudie zur Toxizität von Methylenchlorid dienten 948 Beschäftigte aus der Zelluloseacetatherstellung als Referenzgruppe. Diese waren gegenüber Aceton (900–2540 mg/m³, 8-Stunden-Time-Weighted-Average (TWA) für verschiedene Tätigkeitsbereiche) als einzigem Lösemittel exponiert. Das Mortalitätsrisiko für alle betrachteten Erkrankungen einschließlich unterschiedlicher Neoplasien war in dieser Referenzgruppe gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht [18, 47, 48]. Weitere bewertungsrelevante Angaben liegen nicht vor.

An Versuchstieren liegen zur kanzerogenen Wirkung von Aceton keine Untersuchungen vor, die entsprechend oder ähnlich heutigen Anforderungen durchgeführt wurden. Aceton wurde in Prüfungen zur kanzerogenen Wirkung bei dermalen Exposition von Substanzen oft als Lösemittel eingesetzt. Aus diesen Untersuchungen ergeben sich zusammengefasst keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Aceton [6, 18].

Aceton entsteht als erstes Produkt und zugleich als Hauptprodukt im Metabolismus von 2-Propanol. In einer gemäß

OECD-Richtlinie an Mäusen durchgeführten Inhalationsstudie mit 2-Propanol ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung [49]. In der entsprechenden Untersuchung an Ratten wurden als einzige neoplastische Veränderung mit erhöhter Inzidenz Adenome der Zwischenzellen (Leydigzellen) im Hoden verzeichnet, Karzinome traten nicht auf. Die Inzidenz dieser bei männlichen F344-Ratten häufigsten Neoplasie lag mit zunehmender Konzentration bei 64,9 % (Kontrolle), 77,3 %, 86,7 % und 94,7 %. Von den Autoren wurden diese Veränderungen als Hyperplasien bewertet und nicht als autonomes Wachstum. Die durchschnittliche Inzidenz dieser Veränderung lag in NTP-Studien mit F344-Ratten in den Kontrollgruppen bei 88 %, in zwei im selben Zentrum durchgeführten Studien bei 86 und 91 %. Zugleich war die Inzidenz in der 2-Propanolstudie bei der Kontrolle eher niedrig. In der Gesamtbewertung halten die Autoren einen Zusammenhang zwischen 2-Propanolexposition und dem vermehrten Auftreten der genannten Veränderung nicht für gegeben. Bei weiblichen Ratten war die Tumorzinzidenz nicht erhöht [49].

Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Ein Geruchsschwellenwert für Aceton in Höhe von 42 ppm (101 mg/m³) wurde von Nagata [50] mittels der Triangle-Bag-Methode ermittelt, bei der jeweils 6 Freiwillige nacheinander den Inhalt von 3 Luftsäcken inhalierten, von denen zwei Luft und einer die Testsubstanz enthielten. Dies wurde in 3 Replikaten für jeweils verschiedene Substanzverdünnungen durchgeführt. Diese Methode wird als verlässlich zur Bestimmung von Geruchsschwellen angesehen. Eine Zusammenstellung weiterer mit unterschiedlichen Methoden bestimmter Geruchsschwellenwerte geben Salthammer et al. [51]. Demnach variieren die berichteten Werte über mehrere Größenordnungen. Ein Wert von 31,1 mg/m³ wird von Amoore und Hautala empfohlen [52], ein sehr ähnlicher Wert von 34,7 mg/m³ als „standardisierter Geruchsschwellenwert“ von Devos et al. [53].

In der Auswertung eines umfangreichen Reviews kamen Arts et al. [54] zu dem Ergebnis, dass die Schwellenwerte von 20–400 ppm reichen (48,2–964 mg/m³). In der ISO 16000-28 von 2012 wird nach Angaben von Salthammer et al. (2016) ein Odour Detection Threshold (ODT) von 19,6 mg/m³ diskutiert. Salthammer et al. (2016) kommen zu dem Ergebnis, dass der ODT für Aceton vermutlich im Bereich zwischen 2 und 35 mg/m³ liegen dürfte.

Bewertung

Bestehende Regelungen und Bewertungen

Aceton ist nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) als stark augenreizend (H319) sowie als Schläfrigkeit und Benommenheit verursachend (H336) eingestuft. Eine Einstufung hinsichtlich reproduktionstoxischer, gentoxischer oder kanzerogener Wirkungen liegt nicht vor. Die Internationale Krebsforschungsbehörde IARC hat Aceton bislang nicht bewertet.

Das kanadische Umweltministerium [11] führt zwei Untersuchungen als kritische Studien an, anhand derer eine Bewertung des Risikos für den Menschen (über eine Betrachtung der MoE: Margin of Exposure) erfolgen kann. Genannt wird zum einen die NTP-Studie (1991) an Ratten mit subchronischer Exposition über das Trinkwasser mit einem LOAEL von 1770 mg/(kgKG × Tag) für biologisch signifikante hämatologische Veränderungen und adverse Niereneffekte (erhöhtes Nierengewicht und leichte Nephropathie) in männlichen Ratten. Letztere werden in der kanadischen Bewertung als humanrelevant angenommen, da sie als nur teilweise durch eine α₂-Nephropathie begründet angesehen werden. Als zweite Studie wird die Inhalationsstudie zur Entwicklungstoxizität an Ratten mit einer LOAEC von 26.500 mg/m³ (nach Angaben in der kanadischen Bewertung entsprechend 2300 mg/(kgKG × Tag)) angeführt [41]. In dieser traten fötotoxische Effekte erst bei maternal toxischen Konzentrationen auf. Da der LOAEL in der Trinkwasserstudie des NTP niedriger war als in der Inhalationsstudie, wird diese für die Betrachtung der MoE vordringlich herangezogen. Mit

einer im Bericht des kanadischen Ministeriums angegebenen abgeschätzten Zufuhr an Aceton über äußere Quellen (Nahrung, Wasser, Luft) in Höhe von 0,65 mg/(kgKG × Tag) für Kinder bis zu einem Alter von vier Jahren (die Gruppe mit der höchsten abgeschätzten zugeführten Exposition) ergibt sich eine MoE > 2600. Für den inhalativen Pfad ergab die Betrachtung eine MoE von 55.000, basierend auf der genannten LOAEC und einer Obergrenze der Acetonkonzentration in Luft aus personenbezogenen Messungen von 475,9 µg/m³ [11].

Die US-amerikanische Umweltbehörde EPA hat für Aceton eine Reference Dose (RfD) für orale Exposition abgeleitet, jedoch aufgrund unzureichender Datenbasis keine RfC für inhalative Exposition [55]. Der RfD beruht auf den Befunden der subchronischen NTP-Studie an Ratten mit Verabreichung von Aceton im Trinkwasser. Als Ausgangspunkt der Ableitung diente die nur bei männlichen Tieren beobachtete, bei acetonexponierten Tieren im Vergleich zur Kontrolle häufiger und etwas schwerer auftretende Nephropathie. Es ist nach Auffassung der EPA nicht mit Sicherheit klar, ob die beobachteten Effekte ein Ergebnis der geschlechts- und speziespezifischen α₂-Nephropathie sind. Nach Angaben der Studienautoren [39, 40] ähneln die beobachteten Effekte morphologisch denen, die im Zuge der spontanen chronischen Nephropathie bei alternden Ratten auftreten und werden möglicherweise durch Aceton etwas verstärkt. Zur Ableitung des RfD wurde vom NOAEL von 900 mg/(kgKG × Tag) ausgegangen und mit einem Gesamtfaktor von 1000 die RfD von 0,9 mg/(kgKG × Tag) festgelegt. Von der US-amerikanischen Behörde ATSDR wurde für die inhalative Aufnahme von Aceton ein Minimal Risk Level (MRL) für chronische Exposition in Höhe von 13 ppm (31 mg/m³) abgeleitet. Ausgangspunkt war eine LOAEC von 1250 ppm (3010 mg/m³) aus einer Probandenstudie mit subakuter Exposition (6 h/Tag, 6 Wochen) [31], von der aus mit einem Faktor 10 zur Extrapolation auf eine NOAEC und einem Intraspeziesfaktor von ebenfalls 10 das genannte MRL abgeleitet wurde [4].

In Deutschland wurde basierend auf einer Empfehlung der Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschäd-

licher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) 1200 mg Aceton/m³ (500 ppm) als Arbeitsplatzgrenzwert festgelegt [56, 57], der dem von SCOEL abgeleiteten 8-Stunden-Time-Weighted-Average (TWA) entspricht [58]. Ausgangspunkt bei der Ableitung des TWA von SCOEL waren die in Probandenstudien und bei Beschäftigten beschriebenen Reizeffekte und neurologischen Verhaltensänderungen bei 1000 ppm (2420 mg/m³), bei denen angesichts ihrer leichten Natur und der Toleranzentwicklung bei Beschäftigten ein Faktor 2 als ausreichend zur Extrapolation auf den 8-Stunden-TWA angesehen wurde [58]. Außerdem wurde basierend auf einer Empfehlung der MAK-Kommission ein Biologischer Grenzwert von 80 mg Aceton/l Urin festgelegt [56]. Wegen der bei Ratten bei nur leichter Maternaltoxizität beobachteten erhöhten Diversität an fötalen Fehlbildungen und des geringen Abstands (Faktor 4) zwischen diesem NOAEC und dem MAK-Wert wurde Aceton der Schwangerschaftsgruppe B („Ein Risiko der Fruchtschädigung kann bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht ausgeschlossen werden“) zugeordnet. Bei 200 ppm (480 mg/m³) wird ein derartiges Risiko nicht befürchtet [36]. Auch im ECHA-Registrierungsdossier gemäß REACH wird ein DNEL für Verbraucher in Höhe von 200 mg/m³ genannt, der mit einem Gesamtextrapolationsfaktor von 5 auf Basis des MAK-Wertes abgeleitet wurde.

Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Richtwert II. Als kritischen Effekt sieht der Ausschuss für Innenraumrichtwerte die nach subakuter Inhalation bei weiblichen Mäusen beobachteten fötotoxischen Effekte (verminderte Ossifikation der Sternebrae) [41, 42]. In dieser Untersuchung ergab sich als LOAEC eine Konzentration von 15.900 mg/m³. Bei der umfangreichen Datenbasis zu Humanbefunden und zur Toxikokinetik wird in Übereinstimmung mit dem fortgeschriebenen Basisschema [59] ein Interspeziesfaktor von 2,5 beibehalten. Ein Kinderfaktor ist nicht anzusetzen, da als Ausgangspunkt entwicklungstoxische Befunde herangezogen wurden. Bei der Extrapolation der

ermittelten LOAEC auf eine lebenslange Exposition auf der Grundlage des Basisschemas werden somit folgende Faktoren verwendet:

- Zeitanpassung auf eine kontinuierliche Exposition: Faktoren 24/6
- Interspeziesextrapolation entwicklungstoxischer Effekte bei Inhalationsstudien: Faktor 2,5
- Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität: Faktor 10

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 100. Daraus ergibt sich eine Konzentration von 15.900:100 = 159 mg/m³. Diese Konzentration liegt oberhalb der von Nagata [50] bestimmten Geruchsschwelle von 100 mg/m³, aber unterhalb des Bereichs von ≥ 600 mg/m³, ab der in Studien bei akuter Exposition gesunder erwachsener Personen erste mögliche Hinweise auf leichte subjektive Reizungsempfindungen und Befindlichkeitsstörungen berichtet werden.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt als Richtwert II eine Konzentration von 160 mg Aceton/m³ fest.

Richtwert I. Zur Ableitung eines Richtwerts I wird von der NOAEC der Studie zur Entwicklungstoxizität an Mäusen ausgegangen [41, 42]. Damit ergibt sich mit denselben Extrapolationsfaktoren wie beim Richtwert II ein Wert von 5300:100 = 53 mg/m³.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt einen Richtwert I von 53 mg Aceton/m³ fest. Eine angenommene zusätzliche Belastung aus der Innenraumluft in dieser Höhe trägt nicht zu einer maßgeblichen, über den Bereich der physiologischen Schwankung hinausgehenden Veränderung des endogenen Acetonspiegels bei. Der Richtwert I liegt unterhalb der von Nagata [50] bestimmten Geruchsschwelle von 100 mg/m³.

Anmerkungen

Die Mitteilung wurde auf Grundlage eines Gutachtens von Jens-Uwe Voss im Auftrag des Umweltbundesamtes (Projekt-Nr. 3716 62 205 4) mit Beiträgen von Wolfgang Schober, Madlen David, Nadja von Hahn und Katrin Bossmann erstellt. Die Literaturrecherche wurde im Oktober 2020 abgeschlossen.

Anhang

Tab. 2 Derivation of indoor air guide values ^a : key data			
Substance	Acetone		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	606-001-00-8	–	–
EC No	200-662-2	–	–
CAS No	67-64-1	–	–
CLP CMR Classification	–	–	–
Indoor Air Guide value status	Final	–	–
Guide value II (RW II – Health hazard value)	160	mg/m ³	–
Guide value I (RW I – Precautionary value)	53	mg/m ³	–
Conversion factor: 1 ml/m ³ (ppm)	2.41	mg/m ³	–
Year	2021	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	Mast et al., 1988 [41]; NTP, 1988 [42]	–	–
Species	Swiss (CD1) mice	–	–
Route/type of study	Inhalation/Developmental toxicity	–	–
Study length	Subacute	–	–
Inhalation exposure duration	6 h/d, GD 6–17	–	–
Critical endpoint	Reduced bone ossifications in fetuses	–	–
POD	LOAEC/NOAEC	–	–
POD Value	15,900/5300	mg/m ³	–
<i>Assessment factors</i>			
Dose-response assessment factor	n. a.	–	–
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	4	–	6 h/d to 24 h/d
Adjusted study length factor	n. a.	–	–
Route-to-route extrapolation factor	n. a.	–	–
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.	–	–
Interspecies factor	2.5	–	Dynamic
Intraspecies factor	10	–	General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	n. a.	–	Children factor not necessary
Other adjustment factors	n. a.	–	–
<i>Quality of whole database</i>			
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	100	–	–
POD LOAEC/TAF (RW II)	159	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value II: 160 mg/m ³
POD NOAEC/TAF (RW I)	53	mg/m ³	Calculated guide value I: 53 mg/m ³

^aReferring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values (Ad-hoc-AG [59] [in German]; Fromme et al. [60])
n. a. not applied

Literatur

1. Dissemination ECHA (2018) Acetone. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15460>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
2. Arts JH, de Heer C, Woutersen RA (2006) Local effects in the respiratory tract: relevance of subjectively measured irritation for setting occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health* 79:283–298
3. Morgott DA (1993) Acetone. In: Clayton GE, Clayton FE (Hrsg) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. John Wiley & Sons, New York, S 149–281
4. ATSDR (1994) Toxicological profile for acetone. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp21.pdf>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
5. HSDB (2015) Acetone. In: Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine
6. U.S.EPA (2005) Acetone (CAS Reg. No. 67-64-1). Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGs). United States Environmental Protection Agency (US EPA), Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT). <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-07/documents/tsd200.pdf>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
7. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V. im Auftrag des Umweltbundesamts. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
8. Ostendorp G, Riemer D, Harmel K et al (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. *Umweltmed Forsch Prax* 14:135–152
9. Fromme H, Heitmann D, Dietrich S et al (2008) Raumluftqualität in Schulen – Belastung von Klassenräumen mit Kohlendioxid (CO₂), flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), Aldehyden, Endotoxinen und Katzenallergenen. *Gesundheitswesen* 70:88–97
10. Lahrz T, Piloty M, Oddoy A et al (2003) Gesundheitlich bedenkliche Substanzen in öffentlichen Einrichtungen in Berlin. Untersuchungen zur Innenraumluftqualität in Berliner Schulen. Bericht des Instituts für Lebensmittel AuT, Fachbereich Umwelt- und Gesundheitsschutz, Berlin (Zitiert nach Fromme et al. (2008))
11. Government Canada (2014) Screening Assessment Acetone. Services ECHCMoPWaG. http://www.ec.gc.ca/ese-ees/CB62CB1D-CBDA-49F2-B617-2FBDE81465FB/FSAR_Acetone_EN.pdf. Zugegriffen: 21. Juni 2021
12. Wigaeus E, Holm S, Astrand I (1981) Exposure to acetone. Uptake and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 7:84–94
13. Jakubowski M, Wiecezorek H (1988) The effects of physical effort on pulmonary uptake of selected organic compound vapours. *Pol J Occup Med* 1:62–71
14. Pezzagno G, Imbriani M, Ghittori S et al (1986) Urinary elimination of acetone in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 12:603–608
15. Haggard HW, Greenberg LA, Turner JM (1944) The physiological principles governing the action of acetone together with the determination of toxicity. *J Ind Hyg Toxicol* 26:133–151
16. DFG (1996) Aceton. Wiley-VCH. Grenzwerte in biologischem Material. 8. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.bb6764d0008>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
17. Wigaeus E, Lof A, Nordqvist M (1982) Distribution and elimination of 2-[14C]-acetone in mice after inhalation exposure. *Scand J Work Environ Health* 8:121–128
18. Johanson G (2012) Acetone. In: Clayton GE, Clayton FE (Hrsg) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. John Wiley & Sons, New York, S 735–752
19. U.S.EPA (2003) Toxicological Review of Acetone (CAS No. 67-64-1). Agency NCFEAUSEP, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0128tr.pdf. Zugegriffen: 21. Juni 2021
20. DFG (1996) 2-Propanol. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 23. Lieferung, Ausgabe 1996. Greim H (eds). Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb6763d0006>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
21. Schaller KH, Triebig G (1996) Addendum zu Aceton (Propanon). Wiley-VCH, Weinheim, Germany
22. DFG (2016) Acetone. Wiley-VCH. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 7. Documentation (eds). Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb6764e5516>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
23. Nelson KW, Ege JF, Ross M et al (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25:282–285
24. DiVincenzo GD, Yanno FJ, Astill BD (1973) Exposure of man and dog to low concentrations of acetone vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 34:329–336
25. Ernstgard L, Gullstrand E, Johanson G et al (1999) Toxicokinetic interactions between orally ingested chlorzoxazone and inhaled acetone or toluene in male volunteers. *Toxicol Sci* 48:189–196
26. Seeber A, Kiesswetter E, Vangala M et al (1992) Combined exposure to organic solvents: An experimental approach using acetone and ethyl acetate. *Appl Psychol Int Rev* 41:281–292
27. Seeber A, Kiesswetter E (1991) Exposure to mixtures of organic solvents: Subjective symptoms as valid effects? In: Fletcher LD (Hrsg) *Proceeding of the 4th International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors*, S 71–74
28. Seeber A, Kiesswetter E, Blaszkewicz M (1992) Correlations between subjective disturbances due to acute exposure to organic solvents and internal dose. *Neurotoxicology* 13:265–269
29. Seeber A, Kiesswetter E, Giller D et al (1991) Akute Wirkungen von Aceton und Ethylacetat: Vergleich der Expositionsdauer von 4 gegenüber 8 Stunden [Acute effects of acetone and ethyl acetate: Comparison of 4 and 8 hour exposure. In: Fletcher LD (Hrsg) *Arbeitsmedizin für eine gesunde Umwelt* [Occupational Health for a healthy environment. Gentner Verlag, Stuttgart, S 145–148
30. Seeber A, Blaszkewicz M, Kiesswetter E et al (1993) Untersuchungsbericht zum Einfluss von Aceton auf das Befinden von Schichtmitarbeitern. IfAadU, Dortmund
31. Stewart RD, Hake CL, Wu A et al (1975) Acetone: Development of a Biologic Standard for the Industrial Worker by Breath Analysis. *Medicine TMCOWDoE*, Milwaukee, Wisconsin
32. Satoh T, Omae K, Nakashima H et al (1996) Relationship between acetone exposure concentration and health effects in acetate fiber plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 68:147–153
33. de Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P et al (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett* 9:137–143
34. Kane LE, Dombroske R, Alarie Y (1980) Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 41:451–455
35. Germanova AL (1986) Acetone. In: UNEP (United Nations Environment Programme)—IRPTC (International Register of Potentially Toxic Chemicals). Centre for International Projects, USSR State Committee for Science and Technology, Moscow
36. DFG (2013) Aceton. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 55. Lieferung, Ausgabe 1996. Greim H (eds). Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb6764d0055>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
37. Axelsson G, Lutz C, Rylander R (1984) Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Ind Med* 41:305–312
38. EHRT (1987) Screening of priority chemicals for reproductive hazards: benzethonium chloride (CAS No. 121-54-0); 3-ethoxy-1-propanol (CAS No. 111-35-3); acetone (CAS No. 67-64-1). Health NNIfOsA, Cincinnati, Ohio
39. NTP (1991) Toxicity Studies of Acetone in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies) (CAS No. 67-64-1). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox003.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tox003. Zugegriffen: 21. Juni 2021
40. Dietz D (1991) NTP Toxicity studies of Acetone (CAS No. 67-64-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). *Toxic Rep Ser* 3:1–38
41. Mast TJ, Evanoff JJ, Rommerein RL et al (1988) Inhalation Developmental Toxicology Studies: Teratology Study of Acetone in Mice and Rats. Pacific Northwest Laboratory. Prepared for the National Institute of Environmental Health Sciences NTPN, Richland, Washington. <https://www.osti.gov/servlets/purl/6608305>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
42. NTP (1988) Inhalation Developmental Toxicity Studies: Acetone (CAS No. 67-64-1) in Mice and Rats. <https://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/dev/abstracts/ter87036/ter87036.html>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
43. Dalgaard M, Ostergaard G, Lam HR et al (2000) Toxicity study of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in combination with acetone in rats. *Pharmacol Toxicol* 86:92–100 (Cited in ECHA Dissemination (2018))
44. Ladefoged O, Hass U, Simonsen L (1989) Neurophysiological and behavioural effects of combined exposure to 2,5-hexanedione and acetone or ethanol in rats. *Pharmacol Toxicol* 65:372–375
45. Buron G, Hacquemand R, Pourie G et al (2009) Inhalation exposure to acetone induces selective damage on olfactory neuroepithelium in mice. *Neurotoxicology* 30:114–120 (Cited in DFG (2013) and ATSDR (2011))
46. Christoph GR, Malley LA, Stadler JC (2003) Subchronic inhalation exposure to acetone vapor and scheduled controlled operant performance in male rats. *Inhal Toxicol* 15:781–798 (Cited in ECHA Dissemination (2018))
47. Ott MG, Skory LK, Holder BB et al (1983) Health evaluation of employees occupationally exposed

- to methylene chloride. General study design and environmental considerations. *Scand J Work Environ Health* 9(Suppl 1):1–7
48. Ott MG, Skory LK, Holder BB et al (1983) Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Mortality. *Scand J Work Environ Health* 9(Suppl 1):8–16
49. Burleigh-Flayer H, Garman R, Neptun D et al (1997) Isopropanol vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 36:95–111
50. Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Japanese Ministry of the Environment. http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf. Zugegriffen: 21. Juni 2021
51. Salthammer T, Schulz N, Stolte R et al (2016) Human sensory response to acetone/air mixtures. *Indoor Air* 26:796–805
52. Amore JE, Hautala E (1983) 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* 3:272–290
53. Devos M, Patte F, Rouault J et al (1990) Standardized Human Olfactory Thresholds. Oxford University Press, Oxford
54. Arts JH, Mojet J, van Gemert LJ et al (2002) An analysis of human response to the irritancy of acetone vapors. *Crit Rev Toxicol* 32:43–66
55. U.S.EPA (2003) IRIS Substance file—Acetone, CASRN 67-64-1. Agency USEP. Washington, D.C. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0128_summary.pdf. Zugegriffen: 21. Juni 2021
56. DFG (2018) MAK- und BAT-Werte-Liste. In: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley-VCH, Weinheim, Germany
57. DFG (1993) Aceton. Nachtrag 1993. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 19. Lieferung, Ausgabe 1993. Greim H (eds). Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb6764d0019>. Zugegriffen: 21. Juni 2021
58. SCOEL (1997) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Acetone. European Commission E, Social Affairs & Inclusion, Health and safety at work. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL).
59. Ad-hoc AG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsblatt* 55:279–290
60. Fromme H, Debiak M, Sagunski H et al (2019) The German approach to regulate indoor air contaminants. *Int J Hyg Environ Health* 222:347–354