

13. **Unn Arnesen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 57. Oljedimma.
14. 10th International Congress of Biomechanics. Umeå, June 15–20, 1985. Abstract Book.
15. **May Hultengren, Bengt-Olov Hallberg och Jan Rudling:**
Utvärdering av aktiva och passiva metoder för personburen mätning av kvävedioxid i industrimiljö.
16. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Bo Holmberg:**
Dödlighet och cancersjuklighet bland gummiindustriarbetare. Uppdatering av en kohortstudie.
17. **Sture Elnäs, Désirée Hagberg och Ingvar Holmér:**
Elektriskt uppvärmd modell för simulering av fotens värmebalans.
18. **Leif Aringer:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensylperoxid, cyklohexanonperoxid, dikumylperoxid, metyletylketonperoxid.
19. **Åke Swensson och Kurt Andersson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 58. Diisocyanater.
20. **Staffan Skerfving och Maths Berlin:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 59. Oorganiskt kvicksilver.
21. **Birgitta Anshelm Olson:**
Early detection of industrial solvent toxicity: The role of human performance assessment.
22. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Ulf Jonsson:**
Hälsoeffekter av yrkesmässig exponering för polyklorerade bifenyler (PCB) bland kondensatorarbetare – epidemiologisk och medicinsk undersökning.
23. **Lisbeth Ehlert Knudsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 60. Propylenoxid.
24. **Ulla Hass och Ole Ladefoged:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 61. Redestilleret petroleum (Fotogen).
25. **Jan Sundell och Lars Olander:**
Källstyrkor – Typkällor – Ventilation.
26. **Pertti Kuusisto:**
Utvärdering av mätstrategier för kontroll av kvartsexponering.
27. **Ed. Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Seventh Swedish – Yugoslavian Symposium on Occupational Health Umeå, May 20–22 1985.
28. **Jan-Olof Levin, Kurt Andersson och Carl-Axel Nilsson:**
Syntetiska porösa polymerer som adsorptionsmaterial vid provtagning av organiska ämnen i arbetsplatsluft. En översikt.
29. **Nils Lundgren och Kaj Elgstrand:**
Arbetsvetenskaplig litteratur – en kommenterad bibliografi.
30. **Per Malmberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden: Bomullsdamm.
31. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 6.
32. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. VI.
33. **Ingvar Lundberg, Ing-Mari Andersson och Gunnar Rosén:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet hos färgindustriarbetare med långvarig exponering för organiska lösningsmedel.
34. **Helgi Gudbergsson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater.
35. **Jörgen Winkel:**
On foot swelling during prolonged sedentary work and the significance of leg activity.
36. **Ed. Lena Sperling:**
Tillämpad antropometri. En seminarierapport.
37. **Christine Brulin, Bengt Jonsson och Sigvard Karlehagen:**
Besvär i rörelseorganen bland bangårdspersonal. En deskriptiv epidemiologisk studie.
38. **Ingvar Lundberg:**
Health effects from solvent exposure in the paint industry.
39. **Ingrid Nordenson, Kjell Hansson Mild, Ulf Östman och Henry Ljungberg:**
Kromosomförändringar hos 400 kV-ställverksarbetare.
40. **Bengt Järholm, Håkan Arvidsson, Björn Bake, Gunnar Hillerdal och Claes-Göran Westrin:**
Pleuraplack – asbest – ohälsa.
41. **Per Löfstedt, Kjell Englund, Asta Lindmark och Ulf Landström:**
Buller, vibrationer och vakenhet under helikopterflygning.
42. **H. Savolainen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 63. Cyklohexanon och cyklopentanon.
43. **Ed. Sture Elnäs, Ingvar Holmér och Bjarne W Olesen:**
Arbetsplatsens klimat. Mätning och bedömning.

1986:

1. **Ulla Hass och Mette Boland Prior:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 64. Mineralisk terpentin/lacknafta.
2. **Gösta Gemne, Lena Ekenvall, Jan-Erik Hansson och Ing-Marie Lidström:**
Skadlig inverkan av hand-arm-vibrationer. En försäkringsmedicinsk bedömningsmodell.

NORDISK EKSPERTGRUPPE

FOR

GRÆNSEVÆRDI DOKUMENTATION

ACETONE

Leif Simonsen

København, november 1986

ISBN 91-7464-325-8

ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

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

Nordisk Ministerråd har siden 1977 ydet bidrag til et projekt med det formål at skabe et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde er der nedsat en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet København
Bjørn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet København
Ake Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjörn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Institutionen för arbetsvetenskap KTH, Stockholm
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsætningen er med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur om muligt at opstille dosis-effekt og dosis-respons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen om en hygiejnisk grænseværdi. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til hygiejniske grænseværdier.

Litteratursøgning og indsamling af materiale foretages af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen af det indsamlede materiale og udarbejdelse af præliminære dokumentudkast, som udgør grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, udføres i de enkelte lande af personer, der er udpeget af de respektive landes deltagere i ekspertgruppen.

I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt til at være pålideligt og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i mol/l eller mg/kg: luftkoncentrationer i mg/m³. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument er udført af lic. scient. Leif Simonsen, Arbejds miljøinstituttet, København.

Referent: B. Fallentin, Arbejds miljøinstituttet, København.

Dokumentforslaget blev diskuteret med ekspertgruppen og antaget ved mødet 1986.04.09.

INDHOLDSFORTEGNELSE

	Side
BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE DATA	7
TOKSIKOLØGI	8
1. METABOLISK MODEL	8
1.1 Optagelse	8
1.1.1 Lunger	9
1.1.2 Mave-tarmkanal	10
1.1.3 Hud og slimhinder	10
1.2 Distribution	11
1.3 Biotransformation	13
1.4 Eliminering	14
1.4.1 Lunger	14
1.4.2 Nyrer	14
1.4.3 Mave-tarmkanal	15
1.4.4 Andre udskillelsesveje	15
1.5 Biologiske halveringstider	15
1.6 Faktorer, der påvirker den metaboliske model	16
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	16
3. ORGANEFFEKTER	16
3.1 Hud og slimhinder	16
3.2 Andedrætsorganer	17
3.3 Lever	18
3.4 Nyrer	19
3.5 Blod og bloddannende organer	19
3.6 Mave-tarmkanal	19
3.7 Hjerte og blodkar	19
3.8 Det centrale nervesystem	19
3.9 Det perifere nervesystem	21
3.10 Reproduktionsorganer	21
3.11 Foster	21
3.12 Øvrige organer	21
4. ALLERGI	22

5.	GENOTOKSISKE EFFEKTER	22
6.	CANCEROGENE EFFEKTER	22
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	22
7.1	Luftkoncentration	22
7.2	Biologiske indikatorer	23
8.	SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	23
8.1	Effekter af engangseksponering	23
8.1.1	Akutte forbigående effekter	23
8.1.2	Irreversible eller langvarige effekter	25
8.2	Effekter af længerevarende eksponering	25
8.2.1	Forbigående effekter	25
8.2.2	Irreversible effekter	25
9.	FORSKNINGSBEHOV	26
10.	DISKUSSION OG VURDERING	26
11.	SAMMENFATNING	27
12.	SUMMARY	28
13.	LITTERATURFORTEGNELSE	30
APPENDIX I:	Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier i luft	39
	Litteraturfortegnelse til appendix I.	
APPENDIX II:	Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe.	42

BAGGRUND

Acetone (2-Propanon) er den mest anvendte keton indenfor industrien. I Danmark anvendtes ifølge Danmarks Statistik 5.000 tons acetone i 1984.

Acetone kan fremstilles ved katalytisk dehydrogenering af isopropylalkohol eller naturgas (5).

Acetone finder anvendelse som råstof ved kemiske synteser, som opløsningsmiddel for en række naturlige og syntetiske polymerer og som bestanddel i færdige produkter.

Udsættelse for acetone forekommer især i farve-lak-industrien og i den grafiske branche samt i laboratorier og i den kemiske industri. I øvrigt anvendes acetone som affedtnings og rensemiddel, f.eks. i metalindustrien.

FYSISKE-KEMISKE EGENSKABER.

Kemisk navn:	Acetone
CAS-nummer:	67-64-1
Systematisk navn:	2-Propanon
Synonymer:	Dimethylketon; β -ketopropan
Bruttoformel:	C_3H_6O
Strukturformel:	$\begin{array}{c} CH_3-C-CH_3 \\ \\ O \end{array}$
Almen beskrivelse:	Ved 20°C en klar farveløs vandopløselig væske. Meget flygtig og letantændelig. Karakteristisk lugt. Væsken har en skarp sødlig smag.

Molekylvægt:	58,08
Kogepunkt (ved 101,3 kPa):	56,5°C
Damptryk ved 20°C:	24,0 kPa.
Massefylde ved 25°C:	0,788 g/cm ³ .
Mætningskoncentration i luft ved 25°C:	708 g/m ³ .
Omregningsfaktor ved 25°C:	1 ppm = 2,38 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,422 ppm

TOKSIKOLOGI

1. Metabolisk model

Eftersom acetone er et relativt lille molekyle der er opløseligt i både vand og fedt (60, 27, 39) vil det forholdsvis let penetrere biologiske membraner. Den vigtigste optagelsesvej for acetone ved arbejdsrelateret eksponering er med indåndingsluften via lungerne (49, 72, 74, 75).

Ved høje eksponeringsniveauer er lungerne ligeledes en vigtig udskillelsesvej (72) jævnfør 1.4.1.

1.1 Optagelse.

Ved erhvervsmæssig udsættelse for acetone er det især optagelse via lunger og gennem huden der har betydning, mens optagelse oralt over mave-tarmkanal er af mindre betydning.

1.1.1 Lunger. Nyere undersøgelser af retentionen af acetone ved indånding har givet vidt forskellige resultater hos mennesker. Nomiyama og Nomiyama (49) fandt at retentionen hos 5 mænd og 5 kvinder udsat i 4 timer for ca. 310 mg/m³ (127-131 ppm) acetone, i gennemsnit var 14,4%; 11,3% hos kvinder og 17,6% hos mænd. Desuden så de et fald i retentionen fra 25% til 15% den 1. time under den 4 timer lange eksponering. DiVincenzo et al. (14) fandt derimod at retentionen var 75-80% hos mennesker udsat i 2 timer for henholdsvis 240 og 1200 mg/m³ (100 og 500 ppm) acetone, og at retentionen var konstant i de to timer eksponeringen varede. Målinger foretaget på ansatte i en skotøjsfabrik viste at retentionen var 69-77% og at den stort set var uafhængig af eksponeringstiden i op til 4,5 timer (8).

Målinger foretaget på 8 mandlige forsøgspersoner gav en retentionsværdi for acetone på 45%. Værdien fandtes at være uafhængig af eksponeringstiden (2 timer) og uafhængig af arbejdsbelastning og åndedrætsvolumen (72).

En mulig forklaring på uoverensstemmelserne i de målte retentionsværdier kan være forskelle i den tid luften holdes i lungerne. Dette forhold kan også være forklaringen på at målinger af retentioner af komponenter i tobaksrøg giver værdier for acetone på helt op til 86% (10). Der kan ved gennemgang af de refererede artikler ikke gives nogen sikker forklaring på at målingerne giver så forskellige værdier. Noget af forskellen kan dog tillægges forskelle i måden at opsamle udåndingsluften på, samt forskelle i åndedrætsdybde.

Det er sandsynliggjort at de øvre luftvejers slimhinder kan optage store mængder acetone, så den luft der når alveolerne har nedsat acetone koncentration. Under udånding frigives en del acetone fra de øvre luftveje igen (72).

Sammenholdes den mængde acetone der kan optages i et givet tidsrum ved indånding (retention 50%) med den mængde kroppen kan rumme (beregnet udfra oplyste fordelingskoefficienter, men uden hensyntagen til biotransformationen af acetone) viser det sig at det under hvile vil tage ca. 14 timer før denne mængde er optaget. På den baggrund må det forudsiges at retentionen først vil falde efter adskillige timers eksposition for en given koncentration af acetone. Næmlig når koncentrationen i kroppens væv er blevet så stor at der sker en betydelig samtidig elimination via lungerne. Biotransformationen vil yderligere udskyde det forventede fald i retentionen.

- 1.1.2 Mave-tarmkanal. Optagelse af acetone fra mave-tarmkanalen må på baggrund af fundne værdier for fordelingskoefficient mellem vand og olie fase (60, og tabel I) forventes at foregå hurtigt.

Et rapporteret tilfælde af acetoneforgiftning i forbindelse med selvmordsforsøg (25) bekræfter dette. Indtagelse af ca. 200 ml acetone førte til alvorlig forgiftning, coma og efterfølgende hyperglykæmi selv om maven blev tømt ca. 1/2 time efter indtagelsen.

- 1.1.3 Hud og slimhinder. Parmeggiani og Sassi (51) har udført forsøg hvor forsøgspersonerne blev anbragt i en lukket box mættet med acetone dampe (hovedet frit). Huden blev fugtet med acetone. De fandt at der sker en stigning i blodets og urinens acetonekoncentration efter 90 minutters eksponering. Fukabori et al. (21) fandt at applikation af acetone på 12,5 cm² hud giver en hurtig stigning i blodets, udåndingsluftens og urinens acetonekoncentration. Hudoptagelsen kan i "særlige tilfælde" blive så omfattende, at det kan føre til alvorlige forgiftninger (28), her som følge af anvendelse af acetone ved montering af støtteforbindinger.

1.2 Distribution

På baggrund af målte værdier for fordelingskoefficienter for acetone i forskellige faser (luft - vand - blod - olie) kan der skønnes over fordelingen af optaget acetone i kroppens forskellige faser. Hallier et al. (27) finder ved brug af headspace analyse, in vitro, at fordelingskoefficienten vand/luft ved 37°C er 350. I biologiske væsker måles følgende værdier: K_{eq} urin/luft = 330 ± 25 , $n = 7$; K_{eq} blod/luft = 210 ± 20 , $n = 11$. Ved eksponering af rotter for acetone i et lukket rum findes en ligevægtskonstant rotte/luft på 220, $n = 22$.

Fordelingskoefficienter kan give oplysninger om fordelingen af et stof mellem forskellige faser i kroppen; men et repræsentativt billede over fordelingen i forskellige organer opnås bedre ved at måle fordelingen af radioaktivitet i forsøgsdyr udsat for ¹⁴C-mærket acetone. Wigeaus et al. (74) har ved brug af 2-[¹⁴C] mærket acetone i mus vist, at acetone fordeler sig hurtigt til hele kroppen, der opstår steady state på ca. 6 timer, dog sker der en fortsat accumulering af metabolitter i fedtvæv og lever i op til 24 timer.

Væv med rigelig blodgennemstrømning (lunger, lever, nyrer og hjerne) indeholdt ca. 60% mere acetone end fedtvæv. Måling af fordelingen af acetone mellem blod og alveoleluft in vivo (8) giver lavere værdier end fundet ved in vitro målinger, 114 mod 218, hvilket tyder på at der ikke er ligevægt under normale in vivo betingelser. Antagelig på grund af biotransformationen af acetone in vivo.

Dette kan være årsagen til en del af de store variationer, der er fundet for acetone retention i lungerne (se afsnit 1.1.1).

Fragmenter af acetone, ¹⁴C-mærkede methylgrupper, er efter metaboliseringen blevet genfundet i kolesterol, glycogen, fedtsyre, urinstof og adskillige aminosyrer (53).

Nyere undersøgelser af metabolisme af acetone hos rotter (38) har vist at høje koncentrationer af acetone i blodet (0,4 - 1,5 g/kg) kan føre til dannelse af isopropylalkohol (4-46 mg/kg).

1.4 Eliminering

Den del af optaget acetone, som ikke metaboliseres til andre forbindelser, udskilles især via udåndingsluften, samt med urinen.

1.4.1 Lunger. Wigeaus et al. (72) har vist, at den relative udskillelse af acetone via lungerne (i forhold til den del der metaboliseres) stiger med øget optagelse og dermed med øget blodkoncentration. De har bl.a. målt, at ved en blodkoncentration på 0,28 mmol/l (16 mg/kg) udskilles 27% af den optagne acetone med udåndingsluften.

Ved en blodkoncentration på ca. 2,6 mmol/l (150 mg/l) metaboliseres 60% af acetonen, mens resten elimineres uomdannet overvejende via lungerne. Ved koncentrationer fra 17,2 mmol/l (1000 mg/l) blod udskilles mere end 75% af acetonen uomdannet (62).

1.4.2 Nyrer. Udskillelse af acetone via nyrer til urinen er en passiv proces bestemt af stoffets fordelingskoefficient blod/urin (0,7; Tabel I). (72, Fig. 7, 14). Urinkoncentrationen vil dog i tid være bagud for blodkoncentrationen og vil afspejle integrationen af den blodkoncentration der har været siden sidste vandladning. Wigeaus et al. (72) finder ved gaschromatografisk head space analyse af urinen at den maksimale koncentration i

urinen opnås 3 - 3,5 timer efter afslutningen af eksponeringen. Denne koncentration, korrigeret med fordelingskoefficienten blod/urin, svarer til den maksimale koncentration i det venøse blod ved eksponeringens ophør. Udskillelsen via nyrerne udgør mængdemæssigt kun ca. 1% af den totale elimination af acetone.

1.4.3 Mave-tarmkanalen. Der foreligger ingen artikler der beskriver udskillelse af acetone via mave-tarmkanalen.

1.4.4 Andre udskillelsesveje. Der foreligger ingen artikler der beskriver udskillelse af acetone via andre veje f.eks. med sved.

1.5 Biologiske halveringstider.

Den metabolisme og udskillelse af acetone som er beskrevet i de foregående afsnit fører til et fald i en opnået vævskoncentration af acetone. Den tid der går før en given koncentration er faldet til det halve, kaldes den biologiske halveringstid ($t_{1/2}$). Hos mennesker er den gennemsnitlige biologiske halveringstid for acetone bestemt til ca. 5 timer (72). Koncentrationen af acetone i alveoleluft, venøst blod og urin blev målt efter udsættelse for ca. 1300 og 1700 mg/m³ acetone i 2 timer under forskellige fysiske belastninger.

Målt i alveoleluften var $t_{1/2} = 4,3$ timer $\pm 1,1$ og i blodet var $t_{1/2} = 6,1$ timer $\pm 0,7$. Da koncentrationerne 20 timer efter eksponeringen var på normalt endogent niveau (2,3-3,5 mg/l serum) konkluderedes, at gentagne udsættelser for acetone ikke fører til en accumulation (72). Nomiya & Nomiya (50) finder en tilsvarende $t_{1/2}$ for acetone. ca. 5 timer ($k_2 = 0,13 \text{ h}^{-1}$).

Måling af $t_{1/2}$ for acetone i blod foretaget af DiVincenzo et al. (14) efter 2 timers udsættelse for henholdsvis 240 og 1200 mg/m³ (100 og 500 ppm) acetone har hos mennesker givet en værdi for $t_{1/2}$ på 3 timer, men ældre målinger af acetones forsvinden fra blodet (26, Fig. 4) giver en værdi for $t_{1/2}$ på op til 8 timer hos mennesker i hvile.

1.6 Faktorer, der påvirker den metaboliske model.

Det er kendt, at diabetikere på grund af ændringerne i glucosestofskiftet kan have forhøjet endogeneret produktion af acetone og dermed forhøjet plasmakoncentration (71). Sådanne personer må forventes at være mere følsomme overfor eksterne acetonepåvirkninger. Der er dog ikke fundet undersøgelser, der belyser dette.

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER.

Acetones toksikologiske virkningsmekanisme er ikke kendt, men den må antageligt tilskrives stoffets evne til at fordele sig i samtlige væv i organismen jvf. tabel I og (74). Der er altså antagelig tale om en generel fysisk/kemisk effekt på cellemembraner og andre celle organeller, samt makromolekyler og enzymer.

Acetone forstærker den lever og nyretoksiske effekt af CCl_4 (66, 67). Det er også vist, at den potenserede effekt kommer istand ved at acetone aktiverer et eller flere af de enzymer, som er involveret i metaboliseringen af CCl_4 til den hepatotoksiske metabolit (61, 66).

Aminotriazol, som hæmmer cytochrom P-450 systemet, modvirker den potenserende effekt af acetone (66).

Mekanismen bag acetones potensering af især chlorerede opløsningsmidlers hepato- og nephro-toksiske effekt er endnu ikke klarlagt, men det antages, at acetones evne til at aktivere leverens microsomale mixed function oxidase system (Cytochrom P450) er væsentlig i denne sammenhæng (37).

3. ORGANEFFEKTER

3.1 Hud og slimhinder

Acetone har en lokal effekt på huden. Elektronmikroskopiske undersøgelser af biopsier af normal human hud før, samt efter 30

og 90 minutters udsættelse for ren acetone, har vist, at der ved udsættelse for acetone opstår omfattende ændringer i epidermis. Hurtig regeneration ses dog i løbet af 22 timer (40).

Et panel af frivillige blev udsat for stigende koncentrationer af acetone. Nogle rapporterede om irritation af næse, hals og øjne ved 700 mg/m^3 (300 ppm) alle havde disse gener ved 1200 mg/m^3 (500 ppm). Panelet konkluderede på denne baggrund at 480 mg/m^3 (200 ppm) er en tolerabel koncentration af acetone i luften (42, 46).

Forsøg udført med nøgne mus har vist at gentagen påvirkning af huden med acetone 2 gange om ugen i 18 uger førte til let hyperplasi og forøget mitosehastighed (op til 50%) i epidermis (33).

3.2 Åndedrætsorganer

Der er ikke fundet artikler som beskriver acetones effekt på åndedrætsorganerne, men en bioassay metode, der er baseret på måling af stoffers evne til at ændre (reducere) respirationsfrekvensen hos mus (et mål for sensorisk irritation af de øvre luftveje), viser, at en 50% nedsættelse af respirationsfrekvensen (RD_{50}) opnås med ca. 183.200 mg/m^3 (77.000 ppm) acetone (34). DeCaurriz et al. (11) finder ved brug af samme metode at RD_{50} for acetone er 56.000 mg/m^3 (23.480 ppm).

3.3 Lever

DiVincenzo og Krasavage (15) har undersøgt en række opløsningsmidlers hepatotoksiske effekt efter intraperitoneal injektion på rotter. Ved 3 g acetone/kg rotte, hvor 2 af 4 dyr iøvrigt døde ændredes serum ornithine carbamyl transferase-aktiviteten (OCT) ikke signifikant og histologiske undersøgelser afslørede ingen leverabnormaliteter.

Bruckner & Peterson (7) har undersøgt hvilken toksisk effekt høje gentagne koncentrationer af acetone i luften havde på rottelever. Rotterne blev udsat for luft med 45.220 mg/m^3 (19.000 ppm) acetone 3 timer om dagen, 5 dage om ugen i 8 uger. Efter 2, 4 og 8 ugers eksponering, samt 2 uger efter 8 ugers eksponerings, blev der udtaget dyr til analyse.

Efter uge 2, 4 og 8 fandtes en svag ikke signifikant stigning i serum aspartat amino transferase (ASAT) (Serum glutamin oxaleddikesyre transaminase (SGOT)). Levervægten var ikke forskellig fra kontrollerne.

Der er rapporteret om et tilfælde, hvor 14 ansatte, der til stadighed var eksponeret for isopropanol som giver øget plasmakoncentration af acetone pådrog sig uventede alvorlige lever- og nyreskader i forbindelse med engangsbrug af CCl_4 (20).

Plaa et al. (52) har vist at acetones potenserende effekt på CCl_4 er korreleret til de opnåede peak værdier af acetone i blodet, og at der hos rotter er et nul effekt niveau på 0,1 ml/kg.

Acetone potenserer også den lever og nyretoksiske effekt af en lang række andre halogenerede C_1 og C_2 forbindelser, f.eks. effekten af 1,1,2-trichlorethan og trichloroethylen, målt som øget serum glutaminpyruvat transaminase aktivitet (67).

Det er vist, at trihalomethaner BrCHCl_2 og Br_2CHCl , som alene er svagt hepatotoksiske bliver meget hepatotoksiske når de gives efter en forbehandling med acetone 15 mg/kg (31).

3.4 Nyre

Informationer om specifikke nephrotoksiske effekter forårsaget af acetone savnes, men se 3.3.

3.5 Blod og bloddannende organer

Der er ikke fundet litteratur om skadelige effekter.

3.6 Mave-tarmkanal

Der er ikke fundet litteratur om skadelige effekter.

3.7 Hjerte og blodkar

Der er ikke fundet litteratur om skadelige effekter.

3.8 Central nervesystemet

Baseret på 20 rapporterede værdier for lugttærskel for acetone har Amoore og Hautala (1) beregnet en middelværdi på $45 \pm 3,8 \text{ mg/m}^3$ ($19 \pm 1,6 \text{ ppm}$). Ifølge Amoore og Hautala betyder det, at ca. 50% af en uopmærksom population vil registrere lugten af 600 mg/m^3 (250 ppm) acetone. Ved en uopmærksom population forstås forsøgspersoner, der distraheres af andre opgaver end at registrere en pludselig forekommende lugt.

Israeli et al. (32) har foretaget målinger af reaktionstiden på fire ansatte på deres arbejdsplads, hvor acetone koncentrationen var ca. 480 mg/m^3 (200 ppm). Målingerne viste en signifikant øget reaktionstid ved udsættelse for acetone. Som kontrol anvendtes de samme personer efter en acetonefri periode på mindst 48 timer. En indlærings-effekt kan således næppe udelukkes. Matoushita et al. (42) finder forøget reaktionstid ved 1200 mg/m^3 (500 ppm), men ingen effekt ved 600 mg/m^3 (250 ppm).

Suzuki (63) har udført et forsøg omfattende 3 grupper af mænd: En kontrolgruppe på 8 personer, samt to forsøgsgrupper på hver 9 personer, der eksponeredes for henholdsvis 600-650 mg/m³ (250 - 270 ppm) acetone og 1200-1800 mg/m³ (500 - 750 ppm) acetone, 6 timer med 1 times pause midt på dagen. Af målingerne fremgik at acetone selv i lavdosisgruppen påvirkede den spontane galvaniske hudrefleks, hjerterytmen og den cerebrale aktivitet (EEG). Desuden ændredes den fysiologiske funktion mellem temperatur og aktivitet i det autonome og centrale nervesystem.

I et senere studie udført af NIOSH (47) findes derimod ingen effekt på spontan EEG ved op til 3000 mg/m³ (1250 ppm) acetone. Der påvises først en effekt på visual evoked response (VER) ved 3000 mg/m³ (1250 ppm) acetone i 7 1/2 time.

Adfærdsstudier udført på dyr viser også effekter af acetone i koncentrationer fra 240 mg/m³ (100 ppm). Garcia et al. (22) finder således at 80-240 mg/m³ (35-100 ppm) acetone (ingen sikker tidsangivelse) kan inducere ændringer i et indlært adfærdsmønster hos rotter.

Hos rotter er der set ændringer i indlært adfærd ved lave koncentrationer af acetone, Geller et al. (23) har vist at 360 mg/m³ (150 ppm) acetone inducerer transiente ændringer i "fixed ratio" og "fixed interval" response hos rotter. Ændringerne er afhængige af ekspositionstiden.

Geller et al. (24) har udført forsøg med bavianer. De blev trænet til med 90-100% effektivitet at aktivere de rigtige håndtag i en indlærings og eksponeringsbox. De rigtige håndtag kunne skelnes ud fra givne stimuli. Når den ønskede færdighed var opnået eksponeredes bavianerne for 1190 mg/m³ (500 ppm) acetone i 24 timer/dag i 7 dage. Under eksponeringen blev dyrenes præstationer fulgt. Acetone forårsagede øget responstid i denne "match to-sample" diskriminationstest.

3.9 Perifere nervesystem

Der findes ingen informationer om acetones effekt på det perifere nervesystem. Men acetone kan forstærke 2,5-hexandions effekt (38A).

3.10 Reproduktionsorganer

Ingen oplysninger fundet.

3.11 Fostre.

Undersøgelse af acetones embryotoksicitet i modelsystemer baseret på brugen af hønseæg har vist at acetone er moderat embryotoksisk 39 mg/æg reducerer udrugningsantallet med 50%. Til sammenligning giver 78 mg ethylalkohol på æg en reduktion på 40% (44). Acetone viste ingen teratogen effekt ved disse koncentrationer.

I et helfoster dyrkningsforsøg med rotter fandt Kitchin og Ebron (35) at acetone inducerede dysmorfogenese. 0,1 % acetone i mediet gav 22 % abnormale embryoner og 0,5 % acetone gav 50 %. Til sammenligning gav 0,1 % ethylalkohol 33 % abnormale embryoner og 0,5 % ethylalkohol gav 70 %.

3.12 Øvrige organer/øjne

Rengstorff et al. (55) fandt at acetone kan fremkalde cataract hos marsvin. Acetonen blev tilført cutant (0,5 ml) eller subcutant (50% eller 5% acetone i saltvand) 3 gange om ugen i 3 uger. I gruppen doseret cutant (n = 12) udviklede 17% cataract og i gruppen doseret subcutant (n = 16) fik 44% cataract.

Forsøg på at fremkalde cataract ved cutan applikation hos kaniner, som set hos marsvin, gav negativt resultat (56). Ti kaniner fik tilført 1 ml acetone på et glat barberet stykke af thorax (dorsalt) 3 gange om ugen i 3 uger. Hverken kontroldyrene behandlet med saltvand eller de doserede dyr udviklede cataract over en observationsperiode på 6 måneder efter behandlinger.

4. ALLERGI.

Der findes ingen holdepunkter for at acetone skulle fremkalde allergiske reaktioner.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER.

Acetone anvendes ofte i mutagen og carcinogentests som opløsningsmiddel for vanduopløselige kemikalier. En række kontroltests har da også vist at acetone må betragtes som et stof der ikke besidder genotoksiske effekter (2, 13, 29, 43).

6. CANCEROGENE EFFEKTER.

Der er ikke fundet nogle rapporter som tillægger acetone cancerogene effekter. Van Duuren et al. (70) påførte 0,1 ml acetone på huden af mus, 3 gange om ugen i 1 år. De fandt ingen tegn på tumorer 208 dage senere.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER.

7.1 Luftkoncentration.

En detaljeret beskrivelse af en metode til analyse for acetone i luft findes i: "NIOSH Manual of Analytical Methods "(48)".

Metoden er baseret på adsorption i kulrør og efterfølgende analyse på gaschromatograf.

Metoden er valideret for koncentrationsområdet 1200-4800 mg/m³ acetone (150 - 2000 ppm) NIOSH (1977), men er formentlig anvendelig ned til 350 mg/m³.

Metoden er siden blevet forbedret ved brug af termodesorption og andre adsorbenter (9), hvilket muliggør målinger af under 2,5 mg/m³ (1 ppm) acetone.

7.2 Biologiske eksponeringsindikatorer.

Måling af acetone i udåndingsluften med gaschromatograf anbefales af flere forfattere som en metode til bestemmelse af acetoneoptagelsen. Der er opnået gode korrelationer mellem acetone koncentration i indåndingsluften og i udåndingsluften, samt især mellem koncentrationen i blodet og i udåndingsluften (8, 14, 50, 64, 73).

Muligheden for at bruge måling af acetone i spyt, som et mål for optagelse af acetone, er blevet undersøgt (65).

Målinger på urin til bestemmelse af acetoneoptagelsen skønnes at være forbundet med en del vanskeligheder, da metodens resultater er afhængige af personens væskebalance og tiden for prøvetagningen (14, 64). Iøvrigt udskilles kun ca. 1 % af optaget acetone uomdannet med urinen.

Der findes således forskellige metoder til måling af acetone i kroppen. Men muligheden for at anvende disse til biologisk monitoring er begrænset, fordi der mangler basis for tolkning af måleresultaterne.

8. SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS.

8.1 Effekt af engangseksponering (tabel II).

8.1.1 Akutte forbigående effekter. Akut forgiftning af 8 personer med acetone i en værkstedsgrav hvor der senere målttes 29000 mg/m³ (12000 ppm) acetone førte til forbigående svimmelhed efter få minutters eksposition samt forhøjet koncentration af acetone i urinen. Tilstanden normaliseredes hurtigt og efter 7 døgn var også acetone koncentrationen i urinen normal (57). 3000 mg/m³ (1250 ppm) acetone ændrede amplituden af det målte visual evoked respons "VER" (47).

Personer udsat for 700 mg/m³ (300 ppm) acetone rapporterede om irritation af øjne, næse og hals (46).

Tabel II. Effekter af engangseksponering for acetone ved inhalation.

Eksponering/dos. mg/m ³ ppm	Tid	Art	Effekt	Reference
29.000	12.000	få min.	Homo	Svimmelhed (57)
3.000	1.250	7,5 t.	Homo	ændret VER* (47)
1.200	500	2 & 4 t.	Homo	lugt gener (14)
600- 1.800	250- 750	3 + 3 t.	Homo	ændret EEG ændret hudrefleks (63)
3.000	1.250	7,5 t.	Homo	Ingen effekt på EEG (47)
1.200	500	3-5 min.	Homo	Irritation hals, øjne, næse (46)
480	200	1 dag?	Homo	Øget reaktionstid (32)
45	19		Homo	Lugtgrænse (1)
135.000	56.600	2 t.	Rotter	Alle dyr døde (6)
30.000	12.600	3 t.	Rotter	Reduceret præstation (7)
56.000	23.500	15 min.	Mus	RD ₅₀ ** (12)
185.000	77.000	10 min.	Mus	RD ₅₀ ** (34)
6.000	2.580	4 t.	Mus	Ændret svømmeadfærd (12)
240	100	0,5-4t.	Rotte	Ændring i indlært adfærd (23)

* VER = Visual Evoked Response.

** RD₅₀: Respirationssænkning på 50%.

På en arbejdsplads medførte 480 mg/m³ (200 ppm) acetone øget reaktionstid hos 5 personer. Disse blev anvendt som egne kontroller 48 timer efter eksponeringen for acetone (32). Dette er muligt da den anvendte metode, måling af reaktion på lysstimuli, ikke udviser indlærings effekt.

Påført huden forårsager ren acetone efter 30-90 min. omfattende cellulære skader i epidermis (40).

8.1.2 Irreversible eller langvarige effekter. En time efter indtagelse af 200 ml ren acetone, maven blev tømt en halv time efter indtagelsen, havde en 24-årig mand blandt andet følgende symptomer: Bevidstløs, ingen abdominale reflekser, men normale senereflekser, rødt og opsvulmet spiserør. Efter 12 timer genvandt bevidstheden. På 6. dagen observeredes usikker gang, som rapporteredes forbedret efter 2 måneder, uden at det dog nævnes om den var normal (25).

8.2 Effekter af længerevarende eksponering.

8.2.1 Forbigående effekter.

Ansatte på en fabrik, udsat for spidsværdier af acetone i luften på op til 7.000 ppm, klagede primært over irritation af øjne, næse og hals samt over hovedpine. En ret overfladisk neurologisk undersøgelse (bl.a. iagttagelse af gang) viste ingen tegn på CNS-effekter (54).

Applikation af 100 µl acetone på huden af nøgne mus 2 gange om ugen i 18 uger fremkaldte en forbigående let hyperplasi samt forøget mitoseaktivitet (33).

8.2.2 Irreversible effekter. Marsvin, men ikke kaniner doseret med acetone udviklede cataract. Ren acetone (0,5 ml) blev påført cutant i op til 8 uger. 2 af 12 dyr udviklede cataract i løbet af 3 måneder. 5% og 50% opløsning af acetone blev injiceret subcutant (0,05 ml). 7 af 16 dyr udviklede cataract i løbet af 3 måneder (55, 56).

9. FORSKNINGSBEHOV.

Yderligere undersøgelser af acetones evne til at potensere den toksiske effekt af andre stoffer er påkrævet, idet dette omfattende område kun er delvis belyst for halogenerede hydrocarboner. Ligeledes er der behov for at få verificeret, om lave koncentrationer af acetone kan fremkalde længerevarende adfærsændringer.

Acetones effekt på reproduktionen og teratogene egenskaber er ikke tilstrækkeligt belyst. Forholdene vedrørende cataract dannelse bør undersøges nærmere.

10. DISKUSSION OG VURDERING.

Hos mennesker er et af de tidligste symptomer på udsættelse for acetone slimhindeirritation, som optræder ved koncentrationer fra 700 mg/m^3 (300 ppm).

Vurderingen af acetones skadelige effekter begrænses blandt andet af manglende undersøgelser af langtidspåvirkninger, samt undersøgelser af teratogene effekter, se afsnit 9.

Optaget acetone fordeler sig i hele kroppen og udskilles især ved metabolisme (lave blodkoncentrationer) og ved udånding (højere blodkoncentrationer). Den biologiske halveringstid for acetone er hos mennesker ca. 5 timer, afhængig af arbejdsbelastning, længst i hvile.

Acetonekoncentrationer på 480 mg/m^3 (200 ppm) og opefter virker forstyrrende på nervesystemets funktion (reaktionstid, electroencephalogram EEG og visual evoked response VER hos mennesker). Målingerne ved de laveste koncentrationer er dog behæftet med en vis usikkerhed.

Acetone er antageligt ikke nyre- og levertoksisk.

Applikeret på huden optages acetone i kroppen, men virker også lokalt, og kan fremkalde både strukturelle og kemiske forandringer i huden efter kortvarig påvirkning (30-90 min.).

Acetone virkede embryotoksisk ved injektion i hønseæg (38-75 mg/kg), men var ikke teratogent hos overlevende dyr.

Givet før eller sammen med en række andre stoffer potenserer acetone den toksiske effekt af disse stoffer. Mekanismen for denne effekt er endnu ikke fuldt klarlagt, men menes blandt andet at omfatte en aktivering af "mixed function oxygenase" (P450) aktivitet.

På baggrund af den eksisterende litteratur er det ikke muligt at vurdere effekten af langvarig/gentagen udsættelse for acetone. Dog tyder en række undersøgelser på at acetone hverken er genotoksisk eller carcinogent. CNS-funktionsforstyrrelser er rapporteret under eksponeringer ved korttidsforsøg. Men der er ikke fundet undersøgelser som viser at mennesker ved langvarig gentagen udsættelse for acetone pådrager sig varige skader eller funktionsforstyrrelser på centralnervesystemet.

Sammenholdt med en lang række andre opløsningsmidler må acetone karakteriseres som svagt-toksisk, og det er således en oplagt mulighed i forbindelse med substitutioner. Her bør man dog være opmærksom på acetones evne til at potensere andre opløsningsmidlers toksiske effekt.

11. SAMMENFATNING.

Acetone, Nordisk ekspertgruppe for grænseværdidokumentation. Arbete och Hälsa 1986:39

Kritisk gennemgang af den litteratur som er fundet relevant for fastsættelse af en grænseværdi for acetone. Ved fastlæggelse af en grænseværdi er det irritation af øvre luftveje og øjne samt især forstyrrelse af centralnervesystemets funktion der bør lægges til grund for beslutningen. Endvidere er acetones evne til at potentiere andre stoffers toksicitet et forhold der bør tages med i beslutningsprocessen.

Nøgleord: Acetone, 2-propanon, grænseværdi, toksicitet, neurotoksicitet, potentiering.

12. SUMMARY

Acetone, Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1986:39

The report presents a critical survey and evaluation of the relevant literature to be used as a basis for discussion on occupational exposure limit for acetone.

Acetone is among the most widely used ketones. Exposure to acetone takes place during use of paints, lacquers and glues containing acetone, and at processes where acetone is used.

In man the earliest symptoms are irritation of the mucous membranes and increased reaction time (concentration range 200-300 ppm). At higher concentrations effects on EEG and visually evoked potentials (VEP) have been observed. Damage to internal organs in man has not been reported.

In animal experiments the earliest effects are behavioural changes. Biochemical changes in the liver have been observed during repeated exposure to high concentrations of acetone.

Several animal experiments have documented that acetone potentiates the hepatotoxic effect of halogenated hydrocarbons.

Many experimental studies involving several species and different in vitro systems have been made on acetone mutagenicity and carcinogenicity. They have shown no such effects.

No teratogenic effect or effects on reproduction caused by acetone exposure have been registered.

There is no information of the effect of long term exposure to acetone, although such exposure must be common.

It is recommended that irritation and behavioural effects should be the biological effects used in establishing a threshold limit value.

In Danish, 75 references.

Key words: Acetone, 2-propanone, threshold limit value, toxicity, neurotoxicity, potentiation.

13. LITTERATURFORTEGNELSE.

1. Amore JE and Hautala. 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* 6 (1983) 272-289.
2. Abbondandolo A, Bonatti S, Corsi C, Corti G, Fiorio R, Leporini C, Mazzaccaro A, Nieri R, Barale R, Loprieno N. The use of organic solvents in mutagenicity testing. *Mutat Res* 79 (1980) 141-150.
3. Arbejdstilsynet/Arbejds miljøinstituttet: Prøvetagning af respirabelt støv, af totalstøv, af organiske opløsningsmiddeldampe. København 1981.
4. Bolkova A, Cejkova J. Changes in alkaline and acid phosphatases of the rabbit cornea following experimental exposure to ethanol and acetone: A biochemical and histochemical study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 220 (1983) 96-99.
5. Browning E. *Toxicity & Metabolism of Industrial Solvents*. (1965) Elsevier Publ. Co. Amsterdam.
6. Bruckner JV, Peterson RG. Evaluation of Toluene and Acetone Inhalant Abuse. I. Pharmacology and Pharmacodynamics. *Toxicol Appl Pharmacol* 61 (1981) 27-38.
7. Bruckner JV, Peterson RG. Evaluation of Toluene and Acetone Inhalant Abuse. II. Model Development and Toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 61 (1981) 302-312.
8. Brugnone F, Perbellini L, Grigolini L, Apostoli P. Solvent Exposure in a Shoe Upper Factory. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1978) 51-62.
9. 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.

10. Dalhamn T, Edfors ML, Rylander R. Retention of Cigarette Smoke Components in Human Lungs. *Arch Environ Health* 17 (1968) 746-748.
11. DeCeaurreitz J, Desiles JP, Bonnet P, Marnignac B, Muller J, Guenier JP. Concentration-Dependent Behavioral Changes in Mice following Short-Term Inhalation Exposure to Various Industrial Solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 67 (1983) 383-389.
12. DeCeaurreitz J, Micillino JC, Marnignac B, Bonnet P, Muller J, Guenier JP. Quantitative Evaluation of Sensory Irritating and Neurobehavioural Properties of Aliphatic Ketones in Mice. *Fd Chem Toxic* 22 (1984) 545-549.
13. DiPaolo JA, Donovan P, Nelson R. Quantitative Studies of In Vitro Transformation by Chemical Carcinogens. *J Nat Cancer Inst* 42 (1969) 867-876.
14. DiVincenzo GD, Yanno FJ, Astill BD. Exposure of Man and Dog to Low Concentrations of Acetone Vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 34 (1973) 329-336.
15. DiVincenzo GD, Krasavage WJ. Serum Ornithine Carbamyl Transferase as a Liver Response Test for Exposure to Organic Solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 35, (1974) 21-29.
16. Farguharson TA, Stock BH. Modified Response of Hepatic Microsomes from Rats Administered Polar Aprotic Solvents. *Aust J Pharmaceut Sci* NS 4 (1975) 111-115.
17. Filser JG, Bolt HM, Kimmich K, Bencsath FA. Exhalation of acetone by rats on exposure to trans-1,2-dichloroethylene and related compounds. *Toxicol Lett* 2 (1978) 247-252.
18. Filser JG, Bolt HM. Characteristics of Haloethylene-Induced Acetonemia in Rats. *Arch Toxicol* 45 (1980) 109-116.

19. Filser JG, Jung P, Bolt HM. Increased Acetone Exhalation Induced by Metabolites of Halogenated C₁ and C₂ Compounds. Arch Toxicol 49 (1982) 107-116.
20. Folland DS, Schaffner W, Ginn HE, Crofford OB, McMurray DR. Carbon Tetrachloride Toxicity Potentiated by Isopropyl Alcohol. JAMA 236 (1976) 1853-1856.
21. Fukabori S, Nakaaki K, Taga O. On the Cutaneous Absorption of Acetone. (Original på japansk). J Sci Lab 55 (1979) 525-532.
22. Garcia CR, Geller I, Kaplan HL. Effects of Ketones on Lever-Pressing Behavior of Rats. Proc West Pharmacol Soc 21 (1978) 433-438.
23. Geller I, Hartmann RJ, Randle SR, Gause EM. Effects of Acetone and Toluene Vapors on Multiple Schedule Performance of Rats. Pharmacol Biochem Behav 11 (1979) 395-399.
24. Geller I, Gause E, Kaplan H, Hartmann RJ. Effects of Acetone, Methyl Ethyl Ketone and Methyl Isobutyl Ketone on a Match-to Sample Task in the Baboon. Pharmacol Biochem Behav 11 (1979) 401-406.
25. Gitelson S, Werczberger A, Herman JB. Coma and Hyperglycemia Following Drinking of Acetone. Diabetes 15 (1966) 810-811.
26. Haggard HW, Greenberg LA, Turner JM. The Psychological Principles Governing the Action of Acetone Together with Determination of Toxicity. J Ind Hyg Toxicol 26 (1944) 133-151.
27. Hallier E, Filser JG, Bolt HM. Inhalation Pharmacokinetics Based on Gas Uptake Studies. II. Pharmacokinetics of Acetone in Rats. Arch Toxicol 47 (1981) 293-304.

28. Harris LC, Jackson RH. Acute Acetone Poisoning Caused by Setting Fluid for Immobilizing Casts. Br Med J 2 (1952) 1024-1026.
29. Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S. Chemical Enhancement of Viral Transformation in Syrian Hamster Embryo Cells by Gaseous and Volatile Chlorinated Methanes and Ethanes. Cancer Res 43 (1983) 1945-1950.
30. Hewitt WR, Plaa GL. Dose-Dependent Modification of 1,1-Dichloroethylene Toxicity by Acetone. Toxicol Lett 16 (1983) 145-152.
31. Hewitt WR, Brown EM, Plaa GL. Acetone-Induced Potentiation of Trihalomethane Toxicity in Male Rats. Toxicol Lett 16 (1983) 285-296.
32. Israeli Von R, Zoref Y, Tessler Z, Braver J. Reaktionszeit als Mittel zur Aceton-TLV-(MAK)-Wertbestimmung. Zbl Arbeitsmed 27 (1977) 197-199.
33. Iversen OH, Paulsen JE, Schjølberg AA. The time needed for normalization of hairless mouse epidermis after treatment with twice weekly topical skin applications of 10 nmol 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate in acetone, or acetone alone, for 18 weeks. A morphologic and cell kinetic study. Carcinogenesis 2 (1981) 1353-1358.
34. Kane LE, Dombroske R, Alarie Y. Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. Am Ind Hyg Assoc J 41 (1980) 451-455.
35. Kitchin KT, Ebron T. Further Development of Rodent Whole Embryo Culture: Solvent Toxicity and Water Insoluble Compound Delivery System. Toxicology 30 (1984) 45-57.

36. Kitada M, Kamataki T, Kitagawa H. Enhancement In Vivo of Drug Oxidations following Administration of Benzphetamine, Acetone, Metyrapone and Dimethylsulfoxide. *Japan J Pharmacol* 28 (1978) 213-221.
37. Koop DR, Crump BL, Nordblom GD, Coon MJ. Immunochemical evidence for induction of the alcohol-oxidizing cytochrome P-450 of rabbit liver microsomes by diverse agents: Ethanol, imidazole, trichloroethylene, acetone, pyrazole and isoniazid. *Proc Natl Acad Sci* 82 (1985) 4065-4069.
38. Lewis GD, Laufman AK, McAnalley BH, Garriott JC. Metabolism of Acetone to Isopropyl Alcohol in Rats and Humans. *J Forensic Sci* 29 (1984) 541-549.
- 38A Ladefoged O, Hass U, Simonsen L. Neurophysiological and behavioral effects of combined exposure to 2,5-hexandione and acetone or ethanol in rats. Prepared for publication.
39. Lindqvist T. Fördelningskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några vanliga lösningsmedel. *Arbete och Hälsa* 8 (1977).
40. Lupulescu AP, Birmingham DJ, Pinkus H. An Electron Microscopic Study of Human Epidermis after Acetone and Kerosene Administration. *J Invest Dermatol* 60 (1973) 33-45.
41. Macdonald JR, Gandolfi AJ, Sipes IG. Acetone Potentiation of 1,1,2-Trichloroethane Hepatotoxicity. *Toxicol Lett* 13 (1982) 57-69.
42. Matsushita T, Goshima E, Miyagaki H, Maeda K, Takeuchi Y, Inoue T. Experimental Studies for Determining the MAC Value of Acetone. 2. Biological Reactions in the "Six-day Exposure" to Acetone. (Original på japansk). *Jap J Ind Health* 11 (1969) 507-515.

43. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc Nat Acad Sci* 72 (1975) 5135-5139.
44. McLaughlin, jr, J, Marliac J-P, Verrett MJ, Mutchler MK, Fitzhugh OG. Toxicity of Fourteen Volatile Chemicals as Measured By the Chick Embryo Method. *Am Ind Hyg Assoc J* 24 (1964) 282-284.
45. Mourkides GA, Hobbs DC, Koeppe RE. The Metabolism of Acetone-¹⁴C by Intact Rats. *J Biol Chem* 234 (1959) 27-30.
46. Nelson KW, Ege, jr, JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory Response to Certain Industrial Solvent Vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25 (1943) 282-285.
47. NIOSH: Acetone: Development of a Biological Standard for the Industrial Worker by Breath Analysis. NIOSH (1975).
48. NIOSH. Volume 2 - NIOSH Manual of Analytical Methods, Third Edition. Ed: P.M. Eller, U.S. Department of Health and Human Services. Cincinnati Ohio, Februar (1984).
49. Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory Retention, Uptake and Excretion of Organic Solvents in Man. *Int Arch Arbeitsmed* 32 (1974) 75-83.
50. Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory Elimination of Organic Solvents in Man. *Int Arch Arbeitsmed* 32 (1974) 85-91.
51. Parmeggiani L, Sassi C. Patologia Professionale da Acetone: Manifestazioni Cliniche, Indagini Negli Ambienti di Lavoro e Ricerche Fisiopatologiche. *Med Lav* 45 (1954) 431-468.
52. Plaa GL, Hewitt WR, Souich P, Caille G, Lock S. Isopropanol and Acetone Potentiation of Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity: Single Versus Repetitive Pretreatments in Rats. *J Tox Environ Health* 9 (1982) 235-250.

53. Price TD, Rittenberg D. The Metabolism of Acetone. I. Gross Aspects of Catabolism and Excretion. *J Biol Chem* 185 (1950) 449-459.
54. Raleigh RL, McGee WA. Effects of Short, High-Concentration Exposures to Acetone as Determined by Observation in the Work Area. *J Occup Med* 14(8) (1972) 607-610.
55. Rengstorff RH, Petrali JP, Sim Van M. Cataract Induced in Guinea Pigs by Acetone, Cyclohexanone, and Dimethyl Sulfoxide. *Am J Optom* 49 (1972) 308-319.
56. Rengstorff RH, Petrali JP, Sim Van M. Attempt to Induce Cataracts in Rabbits by Cutaneous Application of Acetone. *Am J Optom* 53(1) (1976) 41-42.
57. Ross DF. Acute acetone intoxication involving eight male workers. *Ann Occup Hyg* 16 (1975) 73-75.
58. Rudney H. Propanediol Phosphate as a Possible Intermediate in the Metabolism of Acetone. *J Biol Chem* 210 (1954) 361-371.
59. Sakami W and Lafaye. Formation of Formate and Labile Methyl Groups from Acetone in the Intact Rat. *J Biol Chem* 187 (1950) 369-378.
60. Sato A, Nakajima T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Brit J Ind Med* 36 (1979) 231-234.
61. Sipes IG, Stripp B, Krishna G, Maling HM, Gillette JR. Enhanced Hepatic Microsomal Activity by Pretreatment of Rats with Acetone or Isopropanol. *Proc Soc Exp Biol Med* 142 (1973) 237-240.
62. Sulway MJ, Malins JM. Acetone in Diabetic Ketoacidosis. *Lancet* II (1970) 736-740.

63. Suzuki H. An Experimental Study on Physiological Functions of the Autonomic Nervous System of Man Exposed to Acetone Gas. (Original på japansk). *Jap J Ind Health* 15(2) (1973) 147-164.
64. Tada O, Nakaaki K, Fukabori S. An Experimental Study on Acetone and Methyl Ethyl Ketone Concentrations in Urine and Expired Air after Exposure to Those Vapors. (Original på japansk). *J Sci Lab* 48 (1972) 305-337.
65. Tomita M, Nishimura M. Using Saliva to Estimate Human Exposure to Organic Solvents. *Bull Tokyo Dent Coll* 23 (1982) 175-188.
66. Traiger GJ, Plaa GL. Effect of Aminotriazole on Isopropanol- and Acetone-Induced Potentiation of CCl_4 Hepatotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol* 51 (1973) 291-296.
67. Traiger GJ, Plaa GL. Chlorinated Hydrocarbon Toxicity. Potentiation by Isopropyl Alcohol and Acetone. *Arch Environ Health* 28 (1974) 276-278.
68. Tu Y, Peng R, Chang A-F, Yang CS. Induction of a high affinity nitrosamine demethylase in rat liver microsomes by acetone and isopropanol. *Chem Biol Interact* 44 (1983) 247-260.
69. Vainio H, Zitting A. Interaction of styrene and acetone with drug biotransformation enzymes in rat liver. *Scand J Work Environ Health* 4 (suppl. 2) (1978) 47-52.
70. Van Duuren BL, Sivak A, Katz C, Melchionne S. Cigarette smoke carcinogenesis - Importance of tumor promoters. *J Natl Cancer Inst* 47 (1971) 235-240.
71. White A, Handler P, Smith EL, Hill RL, Lehman IR. Principles of Biochemistry. McCraw-Hill Kogakusha Ltd. (1978). Tokyo.
72. Wigaeus E, Holm S, Astrand I. Exposition för acetone. Upptag och elimination hos människa. *Arbete och Hälsa* 11 (1980).

73. Wigaeus E, Holm S, Astrand I. Exposure to acetone. Uptake and elimination in man. Scand J Work Environ Health 7 (1981) 84-94.
74. Wigaeus E, Löf A, Nordqvist M. Distribution and elimination of 2-¹⁴C]-acetone in mice after inhalation exposure. Scand J Work Environ Health 8 (1982) 121-128.
75. Wigaeus E. Kinetics of acetone and styrene in inhalation exposure. Arbete och Hälsa 23 (1983).

APPENDIX I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste indhold af acetone i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm.	ref.
Australien	2400	1000	1978		11
Belgien	2400	1000	1978		17
BRD (V.tyskland)	2400	1000	1986		7
Danmark	600	250	1985		3
DDR (Ø.tyskland)	1000		1981		5
	2000			T	
Finland	1200	500	1981		15
	1500	625		15 min.	
Frankrig	1800	750	1985		16
Holland	2400 ¹⁾	1000 ¹⁾	1985		10
Island	1200	500	1978		13
Italien	1000	420	1978		11
Japan	480	200	1972		12
Jugoslavien	800	336	1971		11
Norge	590	250	1984		1
Polen	200		1976		11
Rumænien	1000		1975		11
	1500			T	
Schweiz	2400	1000	1980		18
Sovjetunionen	200		1978	G	8
Storbritanien	2400	1000	1985		6
	3000	1250		STEL	
Sverige	600	250	1985		4
	1200	500		KTV	
Tjecoslovakiet	800		1976		11
	4000			T	
Ungarn	200		1980		2
	1000			T	
USA (ACGIH)	1780	750	1986-7	14	
	2375	1000		STEL	
Østrig	2400	1000	1983		9

G = gas
 KTV = korttidsværdi
 T = loftværdi
 STEL = short-term exposure limit

1) Forventes ændret.

LITTERATURFORTEGNELSE TIL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Veiledning til Arbejds miljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1984).
2. A munkavédelemről szolo minisztertanácsi rendelet és a kapcsolodo legfontosabb elöirások. I. Táncsics Könyvkiado. Budapest, (1980).
3. Arbejdstilsynets liste over grænseværdier for stoffer og materialer København (1985). ISBN 87-7534-241-3.
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
5. DDR-Standard: Maximale zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/01, Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin (1981).
6. Guidance Note E4 40/85 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits London (1985). ISBN 0-11-883516-5.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1986. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1984). ISBN 3-527-27353-0.
8. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt Luft 39 (1979) 56-62.
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK-Werte 1983. Österreichischen Gewerkschaftsband, Gewerkschaft der Chemiarbeiter. Verlag des PGB Ges. m.b.H., Wien (1983).
10. Nationale Lijst van MAC-waarden. gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-Commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg (1985).

11. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
12. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).
13. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitufni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavik (1978).
14. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1986-1987. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1986). ISBN 0-936712-69-4.
15. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
16. Valeurs Limites pour les concentrations des substances dangereuses, ND 1505-117-84. Cahiers de Notes Documentaires No 122 p. 473-508, Paris (1985).
17. Valeurs limites tolerables. Commissariat général a la promotion du travail. Bruxelles (1978).
18. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. Lucerne (1984).

APPENDIX II. Dokument publiceret af nordisk ekspertgruppe.

1. Formaldehyd (erstattes af dokument nr. 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluen	"	1979:5
3. Trikloroetylen	"	1979:13
4. Styren	"	1979:14
5. Metylenklorid	"	1979:15
6. Uorganisk bly	"	1979:34
7. Tetrakloretylen	"	1979:25
8. Krom	"	1979:33
9. Diisocyanater	"	1979:33
10. Xylen	"	1979:35
11. Klor og klordioxid	"	1980:6
12. Kulmonoxid	"	1980:8
13. Borsyre og borax	"	1980:13
14. Etylenglycol	"	1980:14
15. Isopropanol	"	1980:18
16. Hexan	"	1980:19
17. 1-Butanol	"	1980:20
18. Kobber	"	1980:21
19. Epiklorhydrin	"	1981:10
20. Benzen	"	1981:11
21. Methylkloroform (1,1,1-triklorethan)	"	1981:12
22. Zink	"	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-methylfenoxieddikesyre)	"	1981:14
24. Organisk arsenik utom arsenikväte	"	1981:22
25. Mineraluld	"	1981:26
26. Nickel	"	1981:28
27. Kadmium	"	1981:29
28. Dioxan	"	1982:6
29. Ethylenoxid	"	1982:7
30. Mangan og methylcyclopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"	1982:10
31. Ftalater	"	1982:12
32. Kobolt	"	1982:16
33. Vanadin	"	1982:18

34. Lattergas	Arbete och Hälsa	1982:20
35. Industribenzin	"	1982:21
36. Syntetiske pyretroider: permetrin	"	1982:22
37. Formaldehyd (erstatte dokument nr. 1)	"	1982:27
38. Dimethylformamid	"	1982:28
39. Asbest	"	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"	1983:7
42. Akrylater og metakrylater	"	1983:21
43. Methylethylketon	"	1983:25
44. Propylenglykol	"	1983:27
45. Nitrose gasser	"	1983:28
46. Motorbenzin	"	1984:7
47. Halotan	"	1984:17
48. Svovldioxid	"	1984:18
49. Furfurylalkohol	"	1984:24
50. Benomyl	"	1984:28
51. Fenol	"	1984:33
52. Klormequatklorid	"	1984:36
53. Metanol	"	1984:41
54. Klorofenoler	"	1984:46
55. Akrylnitril	"	1985:4
56. Hydrazin	"	1985:6
57. Olietåge	"	1985:13
58. Diisocyanater (erstatte dokument nr. 9)	"	1985:19
59. Uorganisk kviksølv	"	1985:20
60. Propylenoxid	"	1985:23
61. Fotogen, redestilleret petroleum	"	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyletrar og deres acetater	"	1985:34
63. Cyklohexanon og cyclopentanon	"	1985:42
64. Mineralsk terpentint/lacknafta	"	1986:1
65. Allylalkohol	"	1986:8
66. Vinylchlorid	"	1986:17
67. Ethylbensen	"	1986:19
68. n-Hexan	"	1986:20
69. Acetaldehyde	"	1986:25
70. Ozon	"	1986:28
71. Ammoniak	"	1986:31

Indsendt til publicering 1986-11-05.