Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Aceton (Status: „interim“, Stand: 07/2005)

Aceton ist eine farblose Flüssigkeit mit süßlichem, leicht stechendem und fruchtigem Geruch. Die angegebenen Geruchsschwellen zeigen große Schwankungen, in neueren Studien nach standardisierten Verfahren und mit n-Butanol als Bezugssubstanz wurden Wahrnehmungsschwellen zwischen 41 und 86 ppm ermittelt.

Aceton ist mit Wasser sowie einer Reihe von organischen Lösemitteln und den meisten Ölen vollständig mischbar. Wegen der hohen Flüchtigkeit, des niedrigen Flammpunktes, der niedrigen Selbstentzündungstemperatur und des weiten Bereichs der Explosionsgrenzen (untere Grenze 2,6 Vol%, obere Grenze 12,8 Vol%), stellt Aceton einen akut feuer- und explosionsgefährlichen Stoff dar.

Aceton ist das für industrielle Zwecke meistverwendete Keton. Es dient vor allem zur Herstellung von Methacrylaten, Bisphenol A und Methylisobutylketon. Bedeutsam ist weiterhin der Gebrauch als Lösemittel in Farben, Tinten, Harzen und Lacken. Schließlich wird Aceton als Lösemittel bei der Herstellung von Celluloseacetatgarn, rauchlosem Pulver, Oberflächenbeschichtungen und zahlreichen pharmazeutischen und kosmetrischen Produkten eingesetzt.

Bei Menschen und anderen Säugern tritt Aceton als Nebenprodukt des normalen Intermediärstoffwechsels auf. Aus diesem Grund können geringe Mengen Aceton in der ausgeatmeten Luft vorkommen. Die endogene Bildung von Aceton ist eng an die beim Abbau von Fett ablaufende Ketogenese geknüpft. Im Hungerstoffwechsel, besonders aber bei diabetischen Patienten mit Ketoazidose steigt die Konzentration von Aceton in den Körpergeweben daher über das Normalmaß an.

Aceton ist wenig toxisch. Die Exposition führt in erster Linie zu Reizungen und zentralnervösen Wirkungen. Daten zur inhalativen Exposition des Menschen liegen aus kontrollierten klinischen Studien und Untersuchungen am Arbeitsplatz vor. Daneben gibt es aus Fallberichten von Vergiftungen nach oraler Aufnahme einige Angaben zu wirksamen Konzentrationen von Aceton im Blut.

Tierexperimentelle Studien wurden vor allem an Ratten, aber auch an Pavianen, Mäusen, Meerschweinchen und Katzen durchgeführt. Wie beim Menschen kommt es bei diesen Tieren nach akuter Einwirkung von Aceton zu zentralnervösen Störungen. Gentoxische Effekte wurden weder *in vitro* noch *in vivo* beobachtet, Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor. In Studien zur Entwicklungstoxizität mit wiederholter Exposition war das Körpergewicht bei Muttertieren und Feten vermindert, die Inzidenz von Missbildungen jedoch nicht signifikant erhöht.

Als Schwelle für eine deutliche Geruchswahrnehmung (level of distinct odor awareness, LOA) wurden 160 ppm berechnet (Berechnung gemäß van Doorn et al. 2001). Der LOA stellt die Konzentration dar, oberhalb derer für mehr als die Hälfte der exponierten Population die Wahrnehmung einer mindestens deutlichen Geruchsintensität und für etwa 10% der Population die Wahrnehmung einer starken Geruchsintensität vorhergesagt wird. Der LOA soll den mit Chemikalienstörfällen befassten Personen helfen, das öffentliche Bewusstsein einer Exposition aufgrund einer geruchlichen Wahrnehmung zu bewerten.

Der AEGL-1 für Aceton wurde auf Basis von Befunden aus vier Humanstudien abgeleitet, in denen Freiwillige 3-5 Minuten (Nelson et al. 1943), 2 Stunden (Ernstgard et al. 1999), 6 Stunden (Matsushita et al. 1969) oder 7,5 Stunden (Stewart et al. 1975) exponiert wurden. Bei 200 ppm traten subjektive Beschwerden (Augen- und Rachenreizung) nicht häufiger als in der Kontrollgruppe auf (Ste-

wart et al. 1975). Bei 250 ppm wurden in einer Studie weder Reizungen der Schleimhäute noch zentralnervöse Symptome (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Benommenheit, Rauschgefühl) beobachtet (Ernstgard et al. 1999), während in einer zweiten Studie leichte Reizungen und einige wenige Klagen über Unwohlsein (Spannungsgefühl, allgemeine Schwäche, schwere Augen, mangelnde Energie) geäußert wurden, die bei 500 und 1000 ppm dann von den meisten Probanden empfunden wurden (Matsushita et al. 1969). In einer weiteren Studie wird berichtet, dass bei 300 ppm leichte Reizungen auftraten und bei 500 ppm die Mehrzahl der exponierten Freiwilligen Reizungserscheinungen empfand (Nelson et al. 1943). Somit wurde ein Wert von 200 ppm als Basis zur Ableitung des AEGL-1 herangezogen. Da diese Konzentration einen NOEL (No Observed Effect Level) für lokale Wirkungen darstellt und die Wirkungen bei höheren Konzentrationen schwach ausgeprägt waren, wurde der Intraspeziesfaktor auf 1 gesetzt. Der Wert von 200 ppm gilt für alle AEGL-Zeitpunkte, da zum einen gegenüber schwachen Reizwirkungen Gewöhnung eintritt und zum anderen die bei höheren Konzentrationen berichteten leichten Beschwerden (Unwohlsein) bei Exposition für 6-7,5 Stunden nicht zunahmen.

Der AEGL-2 wurde auf Basis einer Studie (Goldberg et al. 1964) an Ratten abgeleitet, in der eine 4-stündige Exposition mit 6000 ppm bei den Tieren noch keine Ataxie auslöste (NOAEL). Reversible Ataxie wurde in dieser Studie bei der nächst höheren Konzentration von 12000 ppm beobachtet. Reversible Ataxie trat auch in einer weiteren Studie bei Ratten auf, die 3 Stunden lang 12600 ppm ausgesetzt waren, ein NOAEL wurde in dieser Untersuchung nicht ermittelt (Bruckner und Peterson 1981). Toxikokinetische Studien haben gezeigt, dass die Konzentration von Aceton im Blut nach inhalativer Exposition beim Menschen ähnlich oder niedriger als bei Ratten ist. Im Hinblick auf die Toxikodynamik zeigen sich zudem bei Substanzen wie Aceton, die eine akute unspezifische (narkotische) Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) ausüben, im Allgemeinen keine besonderen Unterschiede zwischen den Spezies. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass sich mit einem Interspeziesfaktor von 3, der bei der Ableitung von AEGL für andere flüchtige Lösemittel mit zentralnervös narkotischer Wirkung oft verwendet wird, im Fall von Aceton (zusammen mit einem Intraspeziesfaktor von 4,2, siehe unten) ein AEGL-2 von 480 ppm für 4 Stunden sowie 320 ppm für 8 Stunden ergäbe. Diese Werte werden durch Befunde kontrollierter Humanstudien nicht gestützt, in denen Exposition mit 1000-1200 ppm für bis zu 7,5 Stunden zwar zu Reizungen und leichten Kopfschmerzen, nicht aber zu schwereren Wirkungen führte. Weiterhin zeigen toxikokinetische Daten für Menschen, dass eine 4-stündige Einwirkung von 480 ppm oder eine 8-stündige von 320 ppm zu Acetonkonzentrationen im Blut unter 50 mg/l führen würden. Derartige Konzentrationen liegen noch in einem Bereich, wie er physiologisch bei gesunden Menschen bei Nahrungskarenz beobachtet werden kann. Aus den genannten Gründen wird daher ein Interspeziesfaktor von 1 verwendet. Zum Schutz besonders empfindlicher Personen wurde ein substanzspezifischer Intraspeziesfaktor von 4,2 (siehe Ableitung von AEGL-3 unten) herangezogen. Der aus den Daten ermittelte AEGL für 4 Stunden wurde für die übrigen AEGL-Zeitpunkte gemäß $c^n \times t = k$ mit $n = 1,7$ umgerechnet (siehe Ableitung des AEGL-3 unten).

Der AEGL-3 basiert auf einer Studie an Ratten, in der eine 3-stündige Exposition gegenüber 12600 ppm noch keine letale Wirkung zeigte (Bruckner und Peterson 1981). In derselben Studie wirkten auch 19000 und 25300 ppm nicht letal. Da jedoch in einer anderen Studie Exposition gegenüber 16000 ppm zum Tod von einem der sechs Versuchtiere (Smyth et al. 1962) führte, wurde der Befund der 3-ständigen Exposition gegenüber 12600 ppm als Basis für die AEGL-3-Ableitung verwendet. Der Interspeziesfaktor wurde wie im Falle des AEGL-2 auf 1 gesetzt, da dieselben toxischen Effekte (zentralnarkotische Wirkung) hier wie dort ausschlaggebend für die Bewertung sind. Außerdem würde ein Interspeziesfaktor von 3 (zusammen mit einem Intraspeziesfaktor von 4,2, siehe unten) zu einem AEGL-3 von 840 ppm für 4 Stunden und einem AEGL-3 von 560 ppm für 8 Stunden führen. Diese Werte werden durch Daten einer kontrollierten Humanstudie nicht gestützt, in der nach 8-stündiger Einwirkung von 2110 ppm keine lebensbedrohlichen Wirkungen beobachtet

wurden. Ferner werden sie auch durch eine Reihe weiterer Studien nicht gestützt, in denen keine schweren ZNS-Effekte bei Expositionen von bis zu 1000-1200 ppm über 6-7,5 Stunden festgestellt wurden. Bezüglich eines Intraspeziesfaktors wird beim Menschen beobachtet, dass Neugeborene durchgängig die empfindlichste Gruppe für flüchtige Anästhetika im Allgemeinen sind (NRC 2001). Für Aceton lagen keine Humandaten vor, die die Ableitung eines substanzspezifischen Intraspeziesfaktors erlaubt hätten. Allerdings wurde in einer Studie an Ratten unterschiedlichen Alters festgestellt, dass die letale Dosis ($LD_{50\ oral}$) für neugeborene Tiere um den Faktor 4,2 unter der für adulte Tiere lag (Kimura et al. 1971). Es wird angenommen, dass Intraspeziesunterschiede bei Menschen auch durch diesen Bereich abgedeckt werden. Daher wird zur Berücksichtigung empfindlicher Personen ein Intraspeziesfaktor von 4,2 herangezogen. Der aus den Daten ermittelte AEGL für 3 Stunden wurde für die übrigen AEGL-Zeitpunkte gemäß $c^n \times t = k$ mit einem Wert von n = 1,7 umgerechnet, der aus LC_{50}-Daten für 4 und 8 Stunden (Pozzani et al. 1959) abgeleitet wurde.

Die abgeleiteten AEGL-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR ACETON [a]						
Klassifizierung	**10-Minuten**	**30-Minuten**	**1-Stunde**	**4-Stunden**	**8-Stunden**	**Endpunkt (Quelle)**
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	200 ppm (470 mg/m³)	200 ppm (470 mg/m³)	200 ppm (470 mg/m³)	200 ppm (470 mg/m³)	200 ppm (470 mg/m³)	NOAEL für leichte Reizungen (Ernstgard et al. 1999; Matsushita et al., 1969; Nelson et al. 1943; Stewart et al. 1975)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder flucht-behindernde Wirkungen)	9300 ppm* (22000 mg/m³)	4900 ppm* (11000 mg/m³)	3200 ppm* (7700 mg/m³)	1400 ppm (3400 mg/m³)	950 ppm (2300 mg/m³)	Ataxia bei Ratten (Bruckner und Petersen 1981; Goldberg et al. 1964)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	siehe unten #	8600 ppm* (20000 mg/m³)	5700 ppm* (14000 mg/m³)	2500 ppm (6000 mg/m³)	1700 ppm (4000 mg/m³)	Keine letale Wirkung bei Ratten (Bruckner und Petersen 1981; Smyth et al. 1962)

[a] Flüssiges Aceton kann durch die Haut aufgenommen werden; da flüssiges Aceton augenreizend ist, muss der Kontakt mit dem Auge vermieden werden.
Die untere Explosionsgrenze (lower explosive limit, LEL) von Aceton in Luft liegt bei 2,6% (26000 ppm). Der AEGL-3 von 16000 ppm (39000 mg/m³) für 10 min ist höher als die Hälfte des LEL. Daher sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Explosionen erforderlich.
* Die Konzentrationen sind höher als 10% des LEL, daher sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Explosionen erforderlich.

Literatur

Bruckner, J.V. und R.G. Peterson. 1981. Evaluation of toluene and aceton inhalant abuse. I. Pharmacology und pharmacodynamics. Toxicol. Appl. Pharmacol. 61: 27-38.

Ernstgard, L., E. Gullstrand, G. Johanson, und A. Lof. 1999. Toxicokinetic interactions between orally ingested chlorzoxazone and inhaled aceton or toluene in male volunteers. Toxicol Sci. 48: 189-196.

Goldberg, M.E., H.E. Johnson, D.C. Pozzani, und H.F.Jr. Smyth. 1964. Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior. I. Evaluation of nine solvents vapors on pole-climb performance in rats. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 25: 369-375.

Kimura, E.T., D.M. Ebert, und P.W. Dodge. 1971. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. Toxicol Appl. Pharmacol. 19: 699-704.

Matsushita, T., A. Yoshimune, T. Inoue, S. Yamaka, und H. Suzuki. 1969. [Experimental studies for determining the MAC value of aceton. I. Biological reactions in the "one-day exposure" to aceton.]. Sangyo Igaku 11: 477-485. (Japanisch, englische Zusammenfassung).

Nelson, K.W., J.F. Ege, M. Ross, L.E. Woodman, und L. Silverman. 1943. Sensory response to certain industrial solvent vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25: 282-285.

NRC. 2001. Standing Operating Procedure for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals. National Research Council (NRC), Committee on Toxicology. National Academy of Science, National Academy Press, Washington, D.C. http://www.nap.edu/catalog/10122.html.

Pozzani, D.C., C.S. Weil, und C.P. Carpenter. 1959. The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 20: 364-369.

Smyth, H.F.Jr., C.P. Carpenter, C.S. Weil, D.C. Pozzani, und J.A. Striegel. 1962. Range-Finding Toxicity Data: List VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. 23: 95-107.

Stewart, R.D., C.L. Hake, A. Wu, S. Graff, D.G. Graham, H.V. Forster, W.H. Keeler, A.J. Lebrun, P.E. Newton, und R.J. Soto. 1975. Aceton: Development of a Biologic Standard for the Industrial Worker by Breath Analysis. NTIS PB82172917. The Medical College of Wisconsin Department of Environmental Medicine, Milwaukee, Wisconsin.

van Doorn, R., M.W. Ruijten, and C.J. van Leeuwen. 2001. Guidance for the Development of a Level of Odor Annoyance as a Endpoint for AEGL-1 and ERPG-1. Presented at the NAC/AEGL-meeting.