

Addendum zu Aceton (Propanon)

BAT 80 mg Aceton/l Harn
Probenahmezeitpunkt:
Expositions- bzw. Schichtende

Datum der Festsetzung 1995

10 Reevaluierung des BAT-Wertes

Im Jahre 1993 wurde von der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der Arbeitsstoffkommission für die Acetonausscheidung im Harn ein BAT-Wert von 40 mg/l festgelegt. Als Probenahmezeitpunkt wurde das Expositions- bzw. Schichtende angegeben.

Die BAT-Wert-Evaluierung basierte auf der Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung. Zu dem 1993 festgelegten MAK-Wert von 500 ppm (1200 mg/m³) korrelierte eine Acetonausscheidung im Harn von 40 mg/l. Die Korrelationen wurden aus experimentellen Studien sowie Felduntersuchungen evaluiert. In erster Linie handelt es sich um Untersuchungen italienischer Arbeitsgruppen.

In der Zwischenzeit liegen neue Erkenntnisse vor sowohl aus der wissenschaftlichen Literatur als auch aus zwei unveröffentlichten internen Firmenunterlagen. Letztere Feldstudien behandeln speziell Beziehungen zwischen äußerer Acetonexposition und renaler Acetonausscheidung. Die vollständigen Unterlagen dieser Studien wurden der Kommission zur Verfügung gestellt und sind im wissenschaftlichen Sekretariat niedergelegt (Rhône-Poulenc Rhodia AG, Nr. FO-C 151/93 v. 28. 01. 1994, Nr. FO-C 107/94 v. 06. 06. 1995 und FE-TA1/95 v. 16. 06. 1995).

Diese neuen Erkenntnisse machen eine Reevaluierung des BAT-Wertes für die Acetonausscheidung im Harn notwendig. Die wichtigsten Daten zu Metabolismus und Kinetik von Aceton, kritischer Toxizität sowie Auswahl der Indikatoren und Untersuchungsmethoden sind aus der BAT-Wert-Begründung von 1993 ersichtlich.

10.1 Belastung und Beanspruchung

10.1.1 Beziehungen zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Wie in der BAT-Wert-Begründung ausgeführt, gibt es nur wenige Studien zur Bewertung der Belastung und Beanspruchung. Als Beanspruchungsbefunde gelten Schleimhautreaktionen und neurotoxische Reaktionen. Eine ausführliche Bewertung dieser Befunde findet sich im Nachtrag 1993 zur arbeitsmedizinisch-toxikologischen Begründung des MAK-Wertes von Aceton von 500 ppm (19).

Aus den vorhandenen Studien läßt sich auf der Basis einer Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung kein BAT-Wert evaluieren (siehe BAT-Wert-Begründung 1993).

Die Ergebnisse der Studien stimmen im wesentlichen dahingehend überein, daß bei einer inneren Acetonbelastung von bis zu 100 mg/l Harn keine neurotoxischen Beanspruchungsreaktionen festzustellen sind.

10.1.2 Beziehungen zwischen externer und interner Exposition

a) Laborexperimentelle Studien an Freiwilligen

Von einigen Arbeitsgruppen wurden Laborstudien mit experimenteller Acetonexposition, meist bei definierter körperlicher Belastung durchgeführt. Es handelt sich um die Studien von Wigaeus et al. (14), Pezzagno et al. (6, 7), Blaszkewicz et al. (2) sowie Satoh et al. (8). Ein Teil dieser Studien wurde bereits in der alten BAT-Wert-Begründung berücksichtigt. Wesentlich erschien die experimentelle Studie von Blaszkewicz et al. (2): Einer äußeren Belastung von 500 ppm Aceton in der Luft entsprachen ca. 40 mg Aceton/l Harn. 15 Stunden nach Expositionsende waren die physiologischen Werte für Aceton im Harn noch nicht wieder vollständig erreicht. Im Rahmen dieser Studie wurden auch Untersuchungen zu Lästigkeitsempfindungen und Schleimhautirritationen durchgeführt (10, 11). Bei einer äußeren Belastung von 100 ppm wurden bei Reaktionszeitmessungen, Wahlreaktionstests und Kurzzeitgedächtnismessungen keine signifikanten Acetoneffekte festgestellt. Bei der Erfassung von Schleimhautreizungen wurden Anstiege negativer Einschätzungen für Irritationen (Summenwert für Augen, Mund, Rachen, Nase) gefunden. Einschätzungen erlebter Befindlichkeitsstörungen stiegen ebenfalls an. Bei einer Belastung gegenüber 500 ppm waren diese Irritations- und Befindlichkeitsreaktionen schwach und reversibel und traten nicht bei allen Personen auf. Diese Befunde wurden im wesentlichen bei der Begründung des derzeit gültigen MAK-Wertes von 500 ppm herangezogen. In einer Studie von Satoh et al. (8) entsprachen jedoch, bei einer äußeren Acetonbelastung von 100 bis 400 ppm über zwei Stunden und wechselnden

Ergometerbelastungen, nach linearer Extrapolation 500 ppm Aceton in der Luft einer Acetonausscheidung von ca. 28 mg/l.

b) Feldstudie an beruflich belasteten Personen

Tabelle 1 faßt die Daten der für die BAT-Wert-Evaluierung relevanten Studien zusammen. Es werden Angaben zur äußeren und inneren Exposition gegeben. Der Regressionskoeffizient bezieht sich auf die vereinfachte Regression $c_u \text{ (mg/l)} = a \times c_{\text{Luft}} \text{ (mg/m}^3\text{)}$. Mit diesem Wert wurden die in der letzten Spalte für eine äußere Exposition von 500 ppm durch lineare Extrapolation erhaltenen entsprechenden Acetonausscheidungen im Harn berechnet. Es handelt sich dabei um einen mittleren Wert, der sowohl in den höheren als auch in den niedrigeren Konzentrationsbereichen z. T. beträchtlich variieren kann.

Die ersten sechs in der Tabelle aufgeführten Feldstudien wurden in der BAT-Wert-Begründung von 1993 für die Acetonausscheidung im Harn berücksichtigt. Die Studien von Wang et al. (13) sowie von Mizunuma et al. (5) sind für eine Evaluierung eines BAT-Wertes wenig hilfreich, da die äußeren mittleren Belastungen mit 140 bzw. 11 ppm relativ gering sind. Die Extrapolation vom niedrigen Belastungsbereich zum MAK-Wert von 500 ppm ist mit erheblichen Fehlern behaftet. Hinzu kommt, daß die Werte in der Studie von Wang et al. (13) beträchtlich variieren.

In der Studie von Satoh et al. (9) wurden 110 Arbeiter einer Acetatfaser herstellenden Firma untersucht. Die Acetonkonzentrationen in der Luft variierten von 0 bis ca. 1200 ppm, die Harnausscheidungen zwischen < Nachweisgrenze und 150 mg/l. Die äußere Belastung wurde dabei personenbezogen durch Passivsammler erfaßt. Die Harnprobengewinnung erfolgte entweder am ersten Tag der Woche nach Exposition oder am zweiten Tag nach Schichtende. Die Korrelationskoeffizienten zwischen äußerer und innerer Belastung betragen 0,713 bzw. 0,757. Einer äußeren Belastung von 500 ppm entsprach eine renale Elimination von Aceton im Mittel von 50 bis 53 mg/l. Die Acetonausscheidungen variierten bei Luftacetonkonzentrationen in der Höhe des MAK-Wertes von ca. 30 bis 70 mg/l. Ein weiterer Befund dieser Studie war, daß bei der ermittelten äußeren Belastung die Acetonausscheidungen im Harn in der Vorschicht-Harnprobe, d. h. nach einem ca. 16 Stunden expositionsfreien Intervall, nicht die Basiswerte erreichten. Dieser etwas erhöhte Basislevel beeinflusste jedoch nicht signifikant die Urinausscheidung am Schichtende des nächsten Tages.

Aus der industriellen Forschung liegen zwei Berichte über Untersuchungen aus der Acetatfaser-Herstellung vor (Rhône-Poulenc Rhodia AG, Nr. FO-C 151/53 und Nr. FO-C 107/94). Bei der Herstellung von Zellulose-2,5-Acetat-Garnen nach dem Trockenspinnverfahren wird die Spinnlösung (Kollodium: Ca. 30 % acetonische Lösung von Zellulose-2,5-Acetat) in Kammerfiltern intensiv filtriert. Die wesentliche Acetonexposition tritt beim Wechseln der aufgebrauchten, noch mit Kollodium getränkten Filterplatten auf. Der Ausbau dieser verklebten Filterplatten erfordert einen

Tab. 1: Feldstudien

Autoren	Herstellungsbereich	n	Exposition ppm	Urinprobenahme	Acetonkonz. im Urin (mg/l)	Korrelation Regressionskoeffizient ¹	Acetonkonz. im Urin (mg/l) bei Exposition gegen 500 ppm
Grampella, D. et al. (16)	Acetatfaserherstellung	30	520-640	4 h	62 ± 13	0,044	53
		30	930-1030		93 ± 15	0,039	47
Ghittori, S. et al. (17)	diverse Fa. u.a. Acetatfaserherstellung	74	10-300	4 h	<35	0,033	40
		30	600-1400		40-150	0,027-0,045	32-54
Satoh, T. et al. (8)	Acetatfaserherstellung	11	190-500	8 (10 h)		0,042	50
Fujino A. et al. (18)	Acetatfaserherstellung	200 davon ca. 20	0-1200 >600-1200	8 h	10?-160	0,042 (0,062) ²	50 75
Blaszkwicz, M. et al. (2)	Acetatfaserherstellung	68	950 (Mittelwert)	8 h		0,036 (0,026-0,047) ³	43 (31-56)
Wang, G. et al. (13)	Kunststoffverarbeitung u.a.	44	140 (Mittelwert) max. 300	8 h	22 (Mittelwert) bis 90	0,045; ? von 0,015 bis 0,075	54
Mizunuma, K. et al. (5)	Reinigung	41	11 (Mittelwert) max. 165	8 h	1-50	0,087	104
Rhône-Poulenc Rhodia AG 1995	Acetatfaserherstellung Filterwechsel	20	Löserei 1: 250-500 Löserei 2: 500-750	8 h	20-200	0,072	86
Satoh et al. (1995)	Acetatfaserherstellung	110	0-1200 ⁵	8 h	0-160 ⁵	0,043	53

1 Vereinfachte Regression c_u (mg/l) = a c_{Luft} (mg/m³)
 2 Bei Berücksichtigung nur der hohen Exposition (>500 ppm)
 3 Koeffizienten aus den individuellen Mittelwerten von 6 Personen
 4 Nur die Untersuchung in der Kunststoffverarbeitung ist berücksichtigt
 5 Bereich aus den Graphiken entnommen

gewissen körperlichen Einsatz und wird von sogenannten Filterwechslern vorgenommen.

Für die Studien wurden die wiederkehrenden Überwachungen der Acetonkonzentration am Arbeitsplatz kombiniert mit der Messung der renalen Acetonausscheidung. Im Rahmen der Untersuchungen wurden die Mitarbeiter gebeten, keinen Atemschutz zu verwenden. Die zwei Meßreihen wurden im Dezember 1993 und im Dezember 1994 durchgeführt.

In der ersten Studie wurde bei 15 Personen die äußere Belastung mittels Passivmonitoren erfaßt, die Acetonbestimmungen im Harn erfolgten mit der Dampfraumgaschromatographie. Die 8-Stunden-Mittelwerte für die äußere Belastung variierten von ca. 250 bis 1500 mg/m³. In den Harnproben, die 5 bis 6,5 Stunden nach Schichtbeginn abgegeben wurden, variierten die Acetonausscheidungen zwischen 26 und 120 mg/l. Die Regression für die Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung errechnete sich mit Acetonausscheidung im Urin (mg/l) = 0,08 × Acetonkonzentration in der Luft (mg/m³). Daraus läßt sich für eine Exposition von 500 ppm eine Konzentration von 96 mg Aceton/l Urin ableiten (Rhône-Poulenc Rhodia AG Nr. FO-C 151/53).

In der zweiten Studie wurden ca. 20 Personen analog untersucht. Für die Erfassung der äußeren Acetonexposition wurden zu der Messung mit Passivsammlern noch eine parallele aktive Sammlung, jeweils personenbezogen, durchgeführt. Mit den Passivsammlern wurden um 10 % niedrigere Atemluftkonzentrationen ermittelt im Vergleich zu Daten aus Aktivsammlern. Die Werte aus der aktiven personenbezogenen Probenahme wurden für die Berechnungen verwendet. Es ergab sich eine Regression für die Abhängigkeit der Konzentration im Urin vom 8-Stunden-Mittelwert der äußeren Exposition mit 0,072 × Acetonkonzentration in der Luft (mg/m³). Gruppierungen von Einzelwerten weichen hiervon jedoch um mehr als 20 % in beide Richtungen ab. Für eine Exposition von 500 ppm läßt sich eine Acetonkonzentration in den am Schichtende gewonnenen Harnproben vom 86 mg/l Urin ableiten (Rhône-Poulenc Rhodia AG Nr. FO-C 107/94).

In einer zusammenfassenden Auswertung der beiden Studien konnte auf der Basis von 35 Wertepaaren eine Regression von Acetonausscheidung im Urin (mg/l) = 0,073 × Acetonkonzentration in der Luft (mg/m³) errechnet werden. Einer äußeren Belastung von 500 ppm entspricht somit eine Acetonausscheidung von 88 mg/l, wobei die Einzelwerte um mehr als 20 % hiervon abweichen können (Rhône-Poulenc Rhodia AG FE-TA 1/95).

c) Simulationsstudien – Pharmakokinetisches Modelling

10.1.3 Hintergrundbelastungen

Tabelle 2 faßt die Acetonausscheidungen in Harnproben von beruflich nicht belasteten Personen nach Angaben der Literatur in verschiedenen Ländern zusammen. In der Regel liegen die physiologischen Ausscheidungsmengen unterhalb von 3 mg/l. Es können jedoch auch höhere Acetonkonzentrationen im Harn beobachtet werden. Als wesentliche Ursachen für erhöhte Hintergrundbelastungen kommen schlecht eingestellte Diabetiker oder stark fastende Personen in Frage (1, 4). Es können dabei Acetonausscheidungen in der Größenordnung von 30 bis 40 mg/l vorkommen.

Tab. 2: Acetonausscheidung in Harnproben von beruflich nicht belasteten Personen

n	Mittelwert	Bereich	Dimension	Literaturstelle	Herkunftsland
15	0,76 ± 0,64		mg/l	Pezzagno et al. (6)	Italien
994	2,4	<0,5–19	mg/l	Lewalter (15)	Deutschland
8	1,4 ± 11,1		mg/l	Wigaeus et al. (14)	Schweden
66	1,3 ± 2,4	<NWG–40,3	mg/l	Satoh et al. (9)	Japan
89	0,84 ± 1,5	0,13–9,4	mg/l	Wang et al. (13)	Italien

Zu erwähnen ist auch eine konkurrierende Belastung durch 2-Propanol. Dieses Lösungsmittel wird zum Aceton verstoffwechselt und über den Harn ausgeschieden (siehe BAT-Wert-Begründung für 2-Propanol).

Aceton kann auch als Inhaltsstoff verschiedener Haushaltsprodukte, wie Farben, Farbentferner, Nagellackentferner und in Faserschreibern nachgewiesen werden. Ähnliches gilt für 2-Propanol, das in Kosmetika und Haushaltsreinigungsmitteln enthalten sein kann.

10.2 Evaluierung des BAT-Wertes

Aufgrund der derzeitigen Datenlage läßt sich ein BAT-Wert für Aceton auf der Basis von Beziehungen zwischen innerer Belastung und relevanten Beanspruchungsgrößen nicht erstellen. Eine Evaluierung muß deshalb weiterhin auf Bezie-

hungen zwischen externer und interner Exposition erfolgen. Als Korrelat dient dabei der aktuelle MAK-Wert von 500 ppm (1200 mg/m³). Als biologischer Parameter wird die Acetonausscheidung im Harn verwendet.

Für die Reevaluierung des BAT-Wertes stehen sowohl experimentelle Untersuchungen an Freiwilligen, Feldstudien und Simulationsstudien zur Verfügung. Diese Studien sind in Abschnitt 10.1 dieses Addendums sowie die älteren Studien in der Begründung des BAT-Wertes von 1993 aufgeführt. Im Vordergrund der jetzigen Evaluierung stehen Feldstudien (Tabelle 1) sowie die Simulationsstudien der BEI-Gruppe (12) sowie von Kumagai und Matsunaga (3). Die aufgrund von Korrelationen und Extrapolationen für den MAK-Wert von 500 ppm abgeleiteten renalen Acetonausscheidungen liegen im Bereich von 50 bis 100 mg/l Harn. Dies trifft insbesondere für die neueren Untersuchungen zu. Als Parameter für beide Korrelationsgrößen werden die mittleren über die Schicht gemessenen Raumluftkonzentrationen und die am Ende der Arbeitsschicht im Harn gemessenen Acetonspiegel herangezogen.

Unter diesen Aspekten ist der BAT-Wert gegenüber dem alten Wert höher anzusetzen.

Der BAT-Wert für die Ausscheidung von Aceton im Harn in der Nachschichtprobe wird deshalb auf

80 mg Aceton/l Harn

festgelegt.

Nach der Definition des BAT-Wertes besagt diese Angabe, daß die Acetonausscheidung im Harn für den Einzelfall maximal diese Konzentration erreichen darf, die einer achtstündigen inhalativen äußeren Belastung durch Aceton von der durchschnittlichen Höhe des MAK-Wertes (500 ppm) equivalent ist.

10.3 Literatur

1. Bales, J. R., Bell, J. D., Nicholson, J. K., Sadler, P. J.: H NMR Studies of Urine during Fasting: Excretion of Ketone Bodies and Acetylcarnitine, *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), 849–856
2. Blaszkewicz, M., Golka, K., Vangala, R. R., Kiesswetter E. et al.: Biologische Überwachung bei Aceton- und Ethylacetatexposition unter simulierten MAK-Bedingungen. 31. Jahrestagung der DGAM, Berlin 11.–14. 03. 1991, in: G. Schäcke, K. Ruppe, C. Vogel-Sühlig (Hrsg.), *Verhandlg. der DGAM*, Gentner Verlag Stuttgart (1991), S. 141
3. Kumagai und Matsunaga: Physiologically based pharmacokinetic model for acetone, *Occup. Environ. Med.* 52 (1995), 344
4. Levey, S., Balchum, O. J., Medraxy, V., Jung, R.: Studies of metabolic products in expired air. II. Acetone, *J. Lab. Clin. Med.* 63 (1964), 574–584
5. Mizunuma, K., Yasugi, T., Kawai, T., Horiguchi, S., Ikeda, M.: Exposure-Excretion Relationship of Styrene and Acetone in Factory Workers: A Comparison of a Lipophilic Solvent and a Hydrophilic Solvent, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 25 (1993), 129–133

6. Pezzagno, G., Imbriani, M., Ghittori, S., Capodaglio, E., Huang, J.: Urinary elimination of acetone in experimental and occupational exposure, *Scand. J. Work. Environ. Health* 12 (1986), 603–608
7. Pezzagno, G., Imbriani, M., Ghittori, S., Capodaglio, E.: Urinary Concentration, Environmental Concentration, and Respiratory Uptake of Some Solvents: Effect of the Work Load, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 49 (1988), 546–552
8. Satoh, T., Omae, K., Sakurai, H., Nakashima, H., Takebayashi, T., Kawai, T., Higashi, T.: Involvement of pulmonary ventilation in the determination of exposure to acetone: Relationship to urinary excretion of acetone, 23rd International congress on Occupational Health – Montreal, Canada 22.–28. September 1990 (1992)
9. Satoh, T., Omae, K., Takebayashi, T., Nakashima, H., Higashi, T., Sakurai, H.: Acetone excretion into urine of workers exposed to acetone in acetate fiber plants, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67 (1995), 131–134
10. Seeber, A., Kiesswetter, E., Giller, D., Blaszkewicz, M. et al.: Akute Wirkungen von Aceton und Ethylacetat: Vergleich der Expositionsdauer von 4 gegenüber 8 Stunden, in: G. Schäcke, K. Ruppe, C. Vogel-Sühlig (Hrsg.), *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin* (31. Jahrestagung), Gentner Verlag Stuttgart (1992), S. 145–148
11. Seeber, A., Kiesswetter, E., Vangala, R. R., Blaszkewicz, M., Golka, K.: Combined exposure to organic solvents: an experimental approach using acetone and ethyl acetate. *Appl. Psychol. Int. Rev.* 41 (1992), 281–292
12. BEI: Notice of intent to establish – Acetone, *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 8 (5) (1993), 505–509
13. Wang, G., Maranelli, G., Perbellini, L., Raineri, E., Brugnone, F.: Blood acetone concentration in “normal people” and in exposed workers 16 h after the end of the workshift, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65 (1994), 285–289
14. Wigaeus, E., Hom, S., Astrand, I.: Exposure to acetone. *Scand. J. Work. Environ. Health* 8 (1981), 84–94
15. Lewalter, J.: persönl. Mitteilung (1990)
16. Grampella, D., Garavaglia, L., Pezzagno, G., Imbriani, M.: Biological Monitoring of Workers exposed to Acetone, XXII ICOH Congress, Sydney. 27. 09.–02. 10. 1987, *Occupational Health in the Chemical Industry*, WHO-Office Copenhagen (1988)
17. Ghittori, S., Imbriani, M., Pezzagno, G., Capodaglio, E.: The Urinary Concentration of Solvents as a Biological Indicator of Exposure: Proposal for the Biological Equivalent Exposure Limit for Nine Solvents, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48 (9) (1987), 786–790
18. Fujino, A., Satoh, T., Takebayashi, T., Nakashima, H., Sakurai, H., Higashi, T., Matumura, H., Minaguchi, H., Kawai, T.: Biological monitoring of workers exposed to acetone in acetate fibre plants, *Br. J. Ind. Med.* 49 (1992), 654–657
19. Deutsche Forschungsgemeinschaft: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung von MAK-Werten.* D. Henschler/H. Greim (Hrsg.), VCH-Verlag, Weinheim 1972, 1990

Autoren: K. H. Schaller, G. Triebig

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 15. 11. 1995