

- 1982:
1. **Ingvar Holmér och Jan Sundell:** Arbete i kallt klimat.
 2. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Löfstedt:** Upplevd styrka och störningsgrad hos buller med lågfrekventa komponenter.
 3. **Anders Carlsson:** Uptake, distribution and elimination of methylene chloride and toluene.
 4. **Carl-Gustaf Elinder:** Kriteriedokument för gränsvärden. Aluminium.
 5. **Ulf Ulfvarson och Svante Wold:** Gruppering med datorprogrammet Clustan av luftföroreningskoncentrationsdata från svetsning.
 6. **S. Lundberg:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan.
 7. **Christer Hogstedt:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 29. Etylenoxid
 8. Underlag för hygieniska gränsvärden. 2.
 9. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. II.
 10. **Gösta Gemne:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 30. Mangan och metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl, MMT.
 11. **Anders Jansson:** Utsugs infångning av föroreningar.
 12. **Kerstin Engström:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 31. Ftalater.
 13. **Vitauts Lidums, Ingvar Lundberg och Bengt Sjögren:** Aluminium i blod och urin hos industriellt exponerade arbetare.
 14. **Anders Kjellberg och Bengt-Olov Wikström:** Subjektiva effekter av helkroppsvibrationer med kort varaktighet.
 15. **Jan-Erik Hansson och Steve Kihlberg:** Testrigg för mätning av vibrationer i handverktyg.
 16. **Pekka Roto:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 32. Kobolt.
 17. **Staffan Krantz och Cherilyn Tillman:** En jämförelse mellan fiberräkning i ljusmikroskop och i svepelektronmikroskop.
 18. **Björn Gylseth och Tor V. Hansen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 33. Vanadin.
 19. Fifth Yugoslavian-Swedish Symposium on Occupational Health, Stockholm May 26—June 1, 1979.
 20. **Christer Edling:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 34. Lustgas.
 21. **Ole Ladefoged:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 35. Industribensin.
 22. **Margareta Bystedt och Birgitta Kolmodin-Hedman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 36. Syntetiska pyretroider: Permetrin.
 23. Underlag för hygieniska gränsvärden. 3.
 24. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. III.
 25. **Birgitta Anshelm Olson:** Epidemiologisk undersökning av effekter på centrala nervsystemet hos arbetare i färgindustrin.
 26. **Christer Edling och Peter Söderkvist:** Kriteriedokument för gränsvärden. Fluorocarboner.
 27. **Birgitta Kolmodin-Hedman och Henrik Nordman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 37. Formaldehyd.
 28. **Stina Lundberg:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 38. Dimetylformamid.
 29. **Matti S. Huuskonen och Antti Tossavainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 39. Asbest.
 30. **Bengt Järholm:** Kriteriedokument för gränsvärden. Aminer.
 31. **Heikki Savolainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 40. Dihydrogensulfid.
 32. **Tom Bellander och Lars Hagmar:** Kriteriedokument för gränsvärden. Morfolin.
 33. **Johan Högberg:** Kriteriedokument för gränsvärden. Vissa glykoletrar.
 34. **Bo Holmberg, Anders Englund, Karl Gumaelius, Lars Holmlund, Lars Kestrup, Rein Maasing och Peter Westerholm:** Retrospektiv kohortstudie över två svenska gummiindustrier.
 35. **Mattj Tønnes, Göran Hägg, Lars Finn och Åsa Kilbom:** Dynamisk och statisk muskelstyrka hos brandmän.

1983:

1. **Ronnie Lundström och Asta Lindmark:** Känsligheten för vibrationer bland tandläkare exponerade för lokala vibrationer med höga frekvenser
2. **Irene Jeansson, Annika Löfström och Anders Lidblom:** Utredning angående besvär av självkopierande papper.
3. **Lars Olander:** Luftomsättningsmätning. En jämförelse mellan olika instrument och gaser.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

43.

Metyletylketon

V. Riihimäki

Helsingfors, oktober 1983

ISBN 91-7464-179-4
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson,
Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Ijønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av MKD Vesa Riihimäki, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetas och vid expertgruppens möte 1983.03.23 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	7
FYSIKALISKA-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	8
1. Metabolisk modell	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorganen	8
1.1.2. Mag-tarmkanalen	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	10
1.4. Eliminering	11
1.5. Biologiska halveringstider	12
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	12
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	13
3. ORGANEFFEKTER	14
3.1. Allmän toxicologi	14
3.2. Hud och slemhinnor	15
3.2.1. Hud	15
3.2.2. Slemhinnor	15
3.3. Andningsorganen	15
3.4. Lever	15
3.5. Njurar	16
3.6. Blod och blodbildande organ	16
3.7. Mag-tarmkanalen	16
3.8. Hjärta och blodkärl	16
3.9. Centrala nervsystemet	16
3.10. Perifera nervsystemet	18
3.11. Reproduktionsorgan	20
3.12. Embryo- och fetotoxicitet	20
3.13. Övriga organ	21
4. ALLERGI	21
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	21

6.	CARCINOGENA EFFEKTER	21
7.	EXPNERINGSINDIKATORER	21
7.1.	Lufthalter	21
7.2.	Biologiska indikatorer	22
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	22
8.1.	Effekter av engångsexponeringar	22
8.1.1.	Akuta övergående effekter	22
8.1.2.	Irreversibla eller långvariga effekter	25
8.2.	Effekter av långvarig exponering	25
8.2.1.	Övergående effekter	25
8.2.2.	Irreversibla eller långvariga effekter	25
9.	FORSKNINGSBEHOV	28
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	28
11.	SAMMANFATTNING	31
12.	SUMMARY	31
13.	LITTERATURFÖRTECKNING	33
Appendix I.	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av butanon i luft.	41
Appendix II.	Analys av metyletylketon (MEK) i luft	44

BAKGRUND

Metyletylketon (2-butanon, MEK) är näst aceton den mest använda ketonen inom industrin. Den används huvudsakligen som lösningsmedel för syntetiska och naturliga hartser, plaster, gummi, lacker, fernissa och lim samt vid avväxning av smörjoljor. MEK anses vara ett idealiskt lösningsmedel för olika hartser som kolofonium, kolloidum, pentaerytritolestrar, nitrocellulosa, lågmolekylärt cellulosaacetat, epoxidhartser, praktiskt taget alla typer av alkydhartser, fenol, sulfonamid och ketonhartser, akrylhartser, polystyren, polyvinylacetat och flera copolymeriserat (64). Det används i nitrocellulosaformuleringar och vid tillverkning av ytbeläggningar gjorda av akrylhartser, vinylacetat, cellulosaacetat och -butyrat, etylcellulosa och vinylklorid-vinylacetat copolymer (44). Ökad användning rapporteras inom den farmaceutiska och kosmetiska industrin samt i produktionen av syntetiskt gummi (47).

Betydande exponering av arbetare för MEK har rapporterats vid färgtryckning av plastbelagda tyger (3), vid plastbeläggning av metallplåtar, (29), vid skottillverkning (26) och vid färgborttagning (10). Anmärkas bör att MEK sällan är den enda komponenten i ett lösningsmedel, utan detta består vanligen av ett antal andra organiska lösningsmedel, t ex aceton, etylacetat, n-hexan, toluen, alkoholer.

FYSIKALISKA-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	metyletylketon
CAS	78-93-3
Synonymer	2-butanon, MEK
Molekylformel	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$
Strukturformel	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

Allmänna egenskaper	Klar, färglös, mycket flyktig vätska med karakteristisk lukt liknande aceton.
Molekylvikt	72,11
Kokpunkt	79,6°C
Ångtryck	13,3 kPa vid 25°C
Densitet, d_4^{20}	0,805
Mättnadskoncentration i luft	10% (v/v), 295 mg/l, vid 25°C
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 2,94 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,34 ppm
Renhet	Moderna tillverkningsprocesser kan ge åtminstone 99,7 % (wt/wt) ren MEK. Spår av 2-butanol kan förekomma som förorening.

TOXICOLOGY

1. Metabolisk modell

Eftersom MEK är en relativt liten molekyl och ganska löslig både i fett och vatten (49) penetrerar den troligen lätt genom biologiska membran. Det finns mycket lite information om MEK's toxikokinetik både för djur och människa. De få studier om upptag och utsöndring som är tillgängliga ger inte kinetiska basdata i lätt tillämplig form. Man kan emellertid ur det publicerade materialet dra vissa slutsatser om metabolismen.

1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorganen. Upptag av MEK i andningsorganen har uppenbarligen inte mätts. Tada och medarbetares försök (58) visade att omedelbart efter 2 tim inhalation av MEK i koncentrationer varierande mellan 190 mg/m³ (65 ppm) och 980 mg/m³ (333 ppm) alveolarluften innehöll ungefär 10-20% av den inhalerade koncen-

trationen. Denna observation antyder att retentionen av MEK i lungorna är ungefär 80% under de första timmarnas exponering och sålunda ungefär motsvarar upptaget av aceton (24) och metyl-n-butylketon (MBK) (21).

1.1.2. Mag-tarmkanalen. Munies och Wurster (41) har visat att efter oralt intag av 375 mg MEK (5 mg/kg) skedde den maximala utsöndringen via andningsorganen under den första halvtimmen.

Traiger och Bruckner (61) har rapporterat att hos råttor var absorptionen av MEK efter oral administrering av en stor dos (1,87 ml/kg) ganska fullständig ehuru långsam, den maximala koncentrationen av MEK i blod uppträdde 4 tim efter tillförseln.

1.1.3. Hud och slemhinnor. Det har inte påträffats några studier där penetrationshastigheten genom hud direkt har mätts hos människa. I två studier har Munies och Wurster (41,66) visat att MEK återfinns i utandningsluften inom några få minuter efter det att MEK har applicerats på underarmen på frivilliga i en absorptionsbehållare och att flödet uppnår "steady state" efter ca 20-30 min. De informerade om mängderna MEK i alveolarluften under "steady state" fasen och under elimineringsfasen. Om man antar att ca 20% av perkutant absorberad MEK utsöndras oförändrad i utandningsluften (om grunden för detta antagande, se nedan), kan man beräkna det dermala flödet under "steady state" till ungefär 2 µg/cm² x min. I hydrerad hud var det initialt 4-5 gånger större, i dehydrerad hud något mindre. Som jämförelse kan nämnas att MBK absorberas med en hastighet av ca 5 µg/cm² x min genom underarmshud både enbart och i en blandning med MEK i förhållande 1:9 (21).

1.2. Distribution

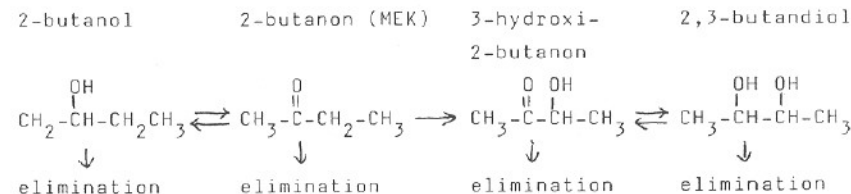
Det har inte påträffats några distributionsstudier för MEK men med hjälp av fördelningskoefficienterna mellan olika media kan en del antaganden göras. MEK är tämligen lösligt i vatten och blod (fördelningskoefficienterna vatten/luft och blod/luft är

254 och 202 resp.). Det är likaså lösligt i olivolja med en fördelningskoefficient på 263 (olivolja/luft) (49). Därför distribueras MEK förmodligen ganska jämnt i hela kroppen utan att anhopas i något särskild organ. Då man betänker MEK's ganska vittgående metabolism skulle studier av vävnadsdistribution av MEK-metaboliter kunna bidra till bättre kunskap om MEK's toxikokinetik.

1.3. Biotransformation

Metaboliter av MEK identifierades först av DiVincenzo och medarbetare (22): 2-butanol, 3-hydroxi-2-butanon och 2,3-butandiol påvisades i serum från marsvin som fått 450 mg MEK/kg intraperitonealt. Sålunda metaboliserades MEK både oxidativt och reductivt. Vid oxidation bildas 3-hydroxi-2-butanon genom hydroxylering av ω -1 kolatomen. Hydroxiketonen reduceras sedan till en diol. MEK reduceras delvis också direkt till 2-butanol. Samma metaboliter återfanns i blodet från råttor som fått 2,1 ml MEK/kg oralt (19). MEK-metaboliternas vidare öde har inte undersökts. Förmodligen utsöndras de som O-sulfat och O-glukuronider i urinen eller går in i den intermediära metabolismen (22). Metaboliseringshastigheterna för MEK via olika vägar har nyligen studerats (20). Råttor som fått 2,1 ml MEK/kg oralt hade efter 4 tim i blodet: 941 mg MEK/l, 32 mg 2-butanol/l, 24 mg 3-hydroxi-2-butanon/l och 81 mg 2,3-butandiol/l; efter 18 tim var koncentrationerna 62 mg/l, 6 mg/l, 14 mg/l och 256 mg/l resp. (19). Biotransformationen synes huvudsakligen leda till bildning av 2,3-butandiol; råttor omvandlar ca 28% av MEK till denna metabolit (20).

Dietz och medarbetare (20) har framlagt ett reaktionsschema för MEK's biotransformation:



Den relativt långsamma elimineringen av MEK i blod och det långsamma bildandet av 2,3-butandiol talar för en relativt låg metaboliseringshastighet jämfört med en del andra ketoner (22).

1.4. Eliminering

Även för eliminationsvägar och -hastigheter är informationen mycket begränsad. Schwarz konstaterade redan 1898 att ca 30% av oralt given MEK utsöndras oförändrad i utandningsluften hos hundar (51).

Senare har Munies och Wurster (41) och Tada och medarbetare (57) följt elimineringen av ometaboliserad MEK i utandningsluften hos försökspersoner under några timmar och därvid kunnat göra vissa beräkningar av betydelsen av denna elimineringsväg. Munies och Wurster (41) lät sina försökspersoner svälja 375 mg MEK i gelatinkapslar. I detta fall utsöndrades 111 mg MEK motsvarande ca 30% av den tillförda dosen via en uppenbarligen enfasig, första-grads respiratorisk eliminering (lungventilationen antogs vara 15 l/min, $k=0,018 \text{ min}^{-1}$). Tada och medarbetare (58) lät sina försökspersoner inhalera MEK i flera koncentrationer upp till 980 mg/m^3 (333 ppm) 2 tim i taget. Om man antar att lungventilationen är ca 10 l/min under och efter exponeringarna, kan man beräkna den exhalerade mängden MEK ur elimineringskurvorna (två elimineringskoefficienter används: $k_1 = 0,018 \text{ min}^{-1}$ och $k_2 = 0,006 \text{ min}^{-1}$). Den utsöndrade mängden motsvarade ca 10% av det beräknade upptaget räknat med 80% retention. Miyasaka och medarbetare (40) beräknade att arbetare som exponerats för MEK i koncentrationer upp till 294 mg/m^3 (100 ppm) medelkoncentration ca 60 mg/m^3 (20 ppm), utsöndrade ca 0,1% av den upptagna mängden

MEK oförändrat i urinen.

Data om andra elimineringsvägar för MEK eller dess metaboliter saknas.

Spår av MEK förekommer normalt i urin hos människan (13) och är möjligen av dietärt ursprung (62).

1.5. Biologiska halveringstider

Halveringstiderna för elimination av MEK i utandningsluften kan bestämmas ur två studier (41,58). I Munies och Wursters undersökning visades att elimineringen av MEK via andningsluften var monoexponentiell både efter dermal och oral tillförsel med halveringstider på 39-63 min (41). I den undersökning som Tada och medarbetare gjorde (57) var halveringstiden 40 min (20-54 min) under de första 1,5 tim efter exponeringen, därefter tenderade utsöndringen att förlångsammas.

Hos marsvin var halveringstiden för MEK i serum 270 min efter en i.p. dos av 450 mg/kg och de beräknade clearancetiderna ca 12 tim för MEK och 16 tim för 2,3-butandiol (22). Även råttor (oral dos 2,1 ml MEK/kg) har visats ha relativt långsam utsöndring av MEK och dess metaboliter (19).

1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Iakttagelsen att MEK potentierar andra organiska lösningsmedels neuro- och levertoxicitet (6,16,19,32,48) har lett till studier om MEK's inverkan på biotransformationen av andra organiska lösningsmedel. Då råttor exponerades samtidigt för metyl-n-butylketon (MBK) och MEK tycktes både ämnena påverka den andres metabolism (1). Kontinuerligt inhalation för enbart 1640 mg MBK/m³ (400 ppm) under 1 vecka eller 2 månader resulterade i icke-detekterbara mängder av MBK i blod (detekterbart > 0,075 mg/ml). Men då råttor exponerades kontinuerligt för 920 mg MBK/m³ (225 ppm) i kombination med 2200 mg MEK/m³ (750 ppm) under 1 vecka

ökade blodkoncentrationen av MBK till 95 mg/l. Blodkoncentrationen av MEK minskade i sin tur under samma period från 77 mg/l till 13 mg/l. Efter 23 dagars kontinuerlig exponering för MEK och MBK hade koncentrationen i blod av MBK ökat till 240 mg/l medan MEK minskat till 2 mg/l (1). Det finns bevis för att MEK-behandling kan stimulera en del mikrosomala enzymaktiviteter (16,62) utan att påverka cytochrom c reductasaktivitet och cytochrom P-450 koncentration; i själva verket har en minskning av några cytochrom P-450 reaktioner observerats (19,60). Tydligt inducerar MEK inte det mikrosomala monooxygenassystemet i någon högre grad.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

MEK är irriterande och narkotisk i höga koncentrationer. Zakhari och medarbetare (67) har visat att MEK vid relativt höga koncentrationer orsakar vasokonstriktion och hypertension i lungorna genom stimulering av det sympatiska nervsystemet och genom frisättning av katekolamin och histamin. Det finns endast få rapporter om specifika organotoxiska effekter orsakade av MEK. Även om MEK ökar andra organiska lösningsmedels toxiska effekter, t ex neurotoxicitet av MBK och n-hexan, har enbart MEK inte framkallat liknande toxicitet i experimentdjur. MEK metaboliseras inte till en γ -diketon, vilken struktur allmänt tros vara förutsättningen för det karakteristiska neurotoxiska syndromet.

Mekanismen för MEK's potentiering av toxicitet är inte klarlagd, men det anses bero på att MEK ger induktion av mikrosomala enzymer (16). Iakttagelsen att MEK, som potentierar n-hexans neurotoxicitet, inte inverkar på 2,5-hexandions neurotoxicitet synes understödja teorin att MEK ökar omvandlingen av hexan till toxiska metaboliter (53). Abdel-Rahman och medarbetare (1) visade att MEK ökar blodkoncentrationen av MBK under samtidig exponering för båda ämnena. Olyckligtvis uppgavs inga data om MBK's neurotoxiska metabolit, 2,5-hexandion. Nyligen har det visats att MEK liksom många andra ketoner och ketogena ämnen ökar känsligheten i råttlever för haloalkaninducerad toxicitet

(19,33). Sålunda kan mekanismen åtminstone för potentiering av haloalkaninducerad levertoxicitet sättas i samband med ketos.

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Allmän toxikologi

Akuta letala orala doser (LD_{50}) för råttor varierar mellan 3,4 ml MEK/kg (35) och 6,9 ml MEK/kg (54). Marsvin visade snabbt tecken på slemhinneirritation då de exponerades för 29,4 g MEK/m³ (10000 ppm) och föll i narkos inom 4-5 tim. Vid 97 g/m³ (33000 ppm) inträdde narkosen inom 48-90 min (46). I en undersökning av Altenkirch och medarbetare (6) som innefattade upprepade inhalationsexponeringar för MEK fick begynnelsekoncentrationen sänkas från 29,4 g/m³ (10000 ppm) till 17,64 g/m³ (6000 ppm) pga alltför kraftig irritation i andningsorganen. Smyth och medarbetare (54) rapporterade att 23,5 g MEK/m³ (8000 ppm) dödade tre av sex råttor under 8 tim och att en fördubbling av koncentrationen dödade alla råttor.

Det finns endast ett fåtal systematiska studier om organpatologi orsakad av MEK. Specht och medarbetare (55) exponerade marsvin för 29,4 g MEK/m³ (1%), 73,5 g MEK/m³ (2,5%) och 147 g MEK/m³ (5%) i luft upp till 15 tim. I den serie ketoner som de använde i experimenten ansåg de MEK vara en måttligt narkotisk irriterande gas, mer potent att sänka den centrala regleringen av temperatur, andning och cirkulation än aceton och mindre narkotisk än andra alifatiska mer lipidlösliga ketoner med längre kolkedja. I djur som exponerats för letala MEK-koncentrationer i luft observerades tydlig blodöverfyllnad i inre organ och svag blodöverfyllnad i hjärnan (46). Marsvin som överlevt en exponering för 294 g MEK/m³ luft (10%) i 30 min eller mer utvecklade en grumling av hornhinnan, som praktiskt taget läkte på 8 dygn.

I ett kliniskt fall orsakade förtäring av okänd mängd MEK medvetslöshet och allvarlig metabolisk acidosis. Njur- och leverfunktionerna påverkades inte (36).

3.2. Hud och slemhinnor

3.2.1. Hud. MEK irriterar inte huden akut (66) men efter ofta upprepade hudkontakt kan man få dermatit (47).

Djurstudier visar likaså en låg irritationspotential för mus (34) och kanin (54).

3.2.2. Slemhinnor. Majoriteten i en panel om 10 personer som exponerades för 1030 mg/m³ (350 ppm) 3-5 min erfor irritation i ögon, näsa och svalg (43). Några kände också svag irritation vid lägre exponeringsnivåer, från 295 mg/m³ (100 ppm) till 590 mg/m³ (200 ppm).

MEK har visats vara ett moderat potent ämne för framkallande av ödem i ögonlockets slemhinna på kanin (37).

3.3. Andningsorganen

Inhalation av MEK-koncentrationer som överstiger 295 mg/m³ luft (100 ppm) - 880 mg/m³ (300 ppm) orsakar svag irritation i de övre andningsvägarna (43).

Akut letala MEK-koncentrationer har rapporterats orsaka blodöverfyllnad i lungorna hos marsvin (46). Liknande effekter har man också funnit hos råttor som exponerats för 35,2 g n-hexan/m³ (10000 ppm) och för en blandning av 3,2 g MEK/m³ (1100 ppm) och 31,3 g n-hexan/m³ (8900 ppm).

3.4. Lever

DiVincenzo och Krasavage (23) fann levertoxiska effekter av flera lösningsmedel efter en intraperitoneal injektion på råttor. 2 g MEK/kg orsakade en signifikant ökning av serum OCT-aktivitet. Vid denna dos dog ett djur av fyra. Vid de två högre doserna (1,5 och 2,0 g/kg) observerades leversteatos. Författarna ansåg att MEK's levertoxicitet var låg. Möjlighet till interaktion av

MEK med andra lösningsmedel har diskuterats i 2.

3.5. Njurar

Information om specifika nefrotoxiska effekter orsakade av MEK saknas. I en rapport om fyra fall av membranös nefropati hade tre av fallen yrkesmässig exponering för 4-17 olika lösningsmedel inklusive MEK (28).

3.6. Blod och blodbildande organ

Tre råttor av fem, som exponerats perkutant för MEK (2 ml sprid-
des över 25 cm² bukhud under 20 min) utvecklade hemoglobinuri,
vilket författaren tillskrev intrakapillär hemolys i huden
(50).

3.7. Mag-tarmkanalen

Inga artiklar om skadliga effekter har påträffats.

3.8. Hjärta och blodkärl

Koncentrationer på 2,94 g MEK/m³ (1000 ppm) eller högre orsakar
vasokonstriktion i lungorna och hypertension i lungkretsloppet
hos katt; liknande men mycket mindre effekter iakttoogs också på
blodcirkulationen i resten av kroppen (67).

3.9. Centrala nervsystemet

En panel med fyra tränade försökspersoner kunde med bestämdhet
igenkänna lukten av 30 mg MEK/m³ (10 ppm) (38).

Den roll som MEK kan spela för uppkomst av s.k. central-perifer
distal axonopati (57) behandlas under p. 3.10.

Det föreligger endast ett fåtal rapporter som behandlar effek-
terna av MEK på centrala nervsystemets funktion. En uppföljnings-

studie av beteendeeffekter utfördes i ett svenskt stålverk, där
de som arbetade med plastbeläggning exponerades företrädesvis
för MEK (8). Undersökarna mätte reaktionstid för grupper om
30-35 personer vid tre tillfällena under två år. Av dessa deltog
19 personer vid alla tre tillfällena. Under denna period gjordes
påtagliga förbättringar i arbetsmiljön. Till en början var luft-
koncentrationerna av MEK under den förtlöpande processen mindre
än 440 mg/m³ (150 ppm) men steg upp till tre gånger när färgen
byttes, vilket skedde en till flera gånger per dag. Mycket högre
koncentrationer uppnåddes också under maskinrengöring som skedde
en gång per vecka. Sedan arbetsförhållandena förbättrats sjönk
luftkoncentrationen av MEK till åtminstone en fjärdedel av den
tidigare nivån. Smärre kvantiteter av andra lösningsmedel fanns
också på arbetsplatsen men de ansågs vara av mindre betydelse.
I samband med förbättringen av de hygieniska förhållandena för-
bättrades reaktionstiden signifikant under de tre mättillfällena.
Vid det första tillfället hade de arbetare som bytte färg dess-
utom i genomsnitt sämre reaktionstid än de som var mindre expo-
nerade.

I en annan fältstudie i en italiensk färgfabrik förelåg expone-
ring för MEK och fem andra lösningsmedel (isobutanol, metyliso-
butylketon, toluen, butylacetat och xylen). Den sammanlagda ex-
poneringen översteg det italienska hygieniska gränsvärdet 1,7
gånger (12). Alla de åtta arbetarna klagade över huvudvärk,
ysel, ökad trötthet och nervös depression. Symtomen förvärrades
mot slutet av dagen under de sista dagarna av arbetsveckan. I
denna preliminära rapport konstaterades signifikant försämring
av korttidsminnet och koordination i händerna. Naturligtvis kan
inte MEK's roll bedömas separat vad beträffar orsaker till dessa
effekter.

Nakaaki (42) studerade effekterna av fyra timmars exponering för
MEK-ånga (medelkoncentration 440 mg/m³ (150 ppm), variation
90-270 ppm) på frivilliga försökspersoners tidsuppskattning.
En tendens till ringa förkortning av den uppskattade tiden iakt-
toogs hos män.

Effekter av MEK på djurs beteenden har i enstaka studier undersökts med olika tekniker (30,31). Råttor tränades att pressa ner en spak som aktiverade en matare att ge en belöning i form av föda (30). Matarsystemets funktion ändrades sedan till att arbeta vid på måfå valda intervall, i medeltal varannan minut, och man noterade det antal gånger som råttorna pressade ner spaken. Sex råttor exponerades för olika koncentrationer av MEK från 74 mg/m^3 (25 ppm) till 2350 mg/m^3 (800 ppm) över två timmar. MEK åstadkom en ökning i spakpressningsfrekvensen i flera av de prövade koncentrationerna. I en annan försöksserie exponerades fyra råttor för 74 mg MEK/m^3 i 6 tim. Svartsfrekvensen ökade för alla djur och kvarstod flera dagar efter engångsexponeringen (30).

Ett annat experiment med babianer inkluderade en "match-to-sample" diskrimineringsuppgift (31). Fyra babianer exponerades för 295 mg MEK/m^3 (100 ppm) 2 tim per gång i 5 dagar. Endast minimala och icke-signifikanta effekter noterades i noggrannheten i diskrimineringsuppgiften. MEK ökade emellertid svarstiden för alla babianerna vid de flesta försökstillfällena.

3.10. Perifera nervsystemet

Efter en epidemi av polyneuropati i en fabrik för tygtryck med exponering för metyl-n-butylketon (MBK) och MEK (11) har omfattande undersökningar utförts för att utreda dessa ämnens neurotoxiska egenskaper. I fabriksluften varierade MBK-koncentrationerna från 9 mg/m^3 (2,3 ppm) till 640 mg/m^3 (156 ppm) och MEK-koncentrationerna från 250 mg/m^3 (85 ppm) till 2240 mg/m^3 (763 ppm). På grund av att utbrottet av polyneuropati kom ca ett halvår efter det att metyl-i-butylketon (MiBK) hade utbytt mot MBK, misstänktes denna vara orsaken. Experiment med flera djurarter har sedan dess bekräftat MBK's neurotoxicitet (25,39,56). MBK förorsakar central-perifer distal axonopati med multifokala axonansvällningar, paranodal demyelinering och fibrillnedbrytning.

Djurstudier med enbart MEK-exponering har gett negativa resultat.

Katter som upprepade gånger har tillförts MEK genom subkutana injektioner under flera månader (57) och råttor som intermitternt exponerats genom inhalation av $17,64 \text{ mg MEK/m}^3$ (6000 ppm) (6) eller för $1,47 \text{ g/m}^3$ (500 ppm) (27) visade inga tecken på perifer nervskada. Dock har MEK visats kunna potentiera MBK's neurotoxicitet. Saida och medarbetare (48) exponerade råttor för 920 mg MBK/m^3 (225 ppm), för 3310 mg MEK/m^3 (1125 ppm) och för en blandning av MBK och MEK (920 och 3310 mg/m^3 resp.) 24 tim per dygn under flera veckor. Ingen perifer neuropati kunde observeras efter 5 månaders exponering för enbart MEK. Kombination av MBK och MEK var betydligt mer toxisk än enbart MBK. Råttor som exponerats för blandningen utvecklade klinisk paralyt efter 25 dygns exponering medan de djur som exponerats enbart för MBK inte utvecklade paralyt förrän efter 66 dygns exponering. Även de patologiska förändringarna i de perifera nerverna var mycket större efter blandexponeringen. Liknande resultat av MEK-inducerad potentiering av MBK-neurotoxicitet har erhållits för möss, katter och häns (1).

Normal-hexan som metaboliseras till MBK orsakar ett liknande neurotoxiskt syndrom som MBK ehuru mindre kraftigt. Vanan att sniffa ett lösningsmedel för lim som innehöll n-hexan, etylacetat och toluen bland vuxna och barn i Västberlin i många år hade inte förorsakat några kliniska fall av nervskada förrän några månader efter det att limmets formulering ändrats till att innehålla 10% MEK. Då diagnosticerades plötsligt 19 fall av allvarlig neuropati och motorisk paralyt (4,5). Senare djurstudier visade att inhalation av 10000 ppm av en blandning av MEK och n-hexan i förhållande 11:89 8 tim per dag 7 dagar per vecka i 15 veckor orsakade svårare neuropati och de kliniska symptomen kom tidigare än vid exponering för enbart n-hexan (10000 ppm). Enbart MEK gav inte neuropati (6,7). Takeuchi och medarbetare (59) har nyligen visat, att exponering av råttor för en kombination av $360 \text{ mg n-hexan/m}^3$ (100 ppm) och 590 mg MEK/m^3 (200 ppm) i luften 12 timmar per dag 7 dagar per vecka i 24 veckor orsakade neurofysiologiska ändringar i perifera nerverna, men histologiska förändringar förekom icke. Motsvarande koncentrationer

av enbart n-hexan eller MEK försämrade inte nervernas funktion. MEK potentierar även neurotoxiciteten av 5-nonanon, ett annat ämne som metaboliseras till en γ -diketon (53).

Patologiska fynd i perifera nervsystemet har i en del fallrapporter tillskrivits MEK-exponering. Dyro (26) rapporterade symptom och elektrofysiologiska fynd som pekar på perifer neuropati hos två kvinnliga arbetare exponerade för MEK i en skofabrik, där luftkoncentrationen var ca 30 mg MEK/m³ (10 ppm) och 90-490 mg toluen/m³ (25-130 ppm). Viader och medarbetare (65) beskrev ett fall av polyneuropati hos en arbetare som hade exponerats kraftigt för MEK och tetrahydrofuran. Det har spekulerats om att MEK tillsammans med andra lösningsmedel, som inte metaboliseras till γ -diketon, skulle kunna leda till en typ av akut neuropati med segmental demyelinisering (32). Berg (10) ansåg MEK vara orsaken till retrobulbär neurit hos en patient som exponerats för färgborttagningsmedel. Patientens blodprov rapporterades innehålla metanol och formaldehyd, varför metanol troligen var det verksamma ämnet.

Vid en klinisk undersökning av det perifera nervsystemet hos arbetare som huvudsakligen exponerats för MEK i ett svenskt stålverk fann man fler patologiska fynd i den studerade gruppen än i referensgruppen, men skillnaden var ej statistiskt signifikant (29).

3.11. Reproduktionsorgan

Inga uppgifter finns påträffade.

3.12. Embryo- och fetotoxicitet

I en undersökning av Schwetz och medarbetare (52) fick dräktiga råttor inhalera MEK i koncentrationerna 2,94 g/m³ (1000 ppm) resp. 8,82 g/m³ (3000 ppm) 7 tim per dag under dag 6 till 15 av dräktighetsperioden. Båda koncentrationerna orsakade embryo- och fetotoxiska effekter (skelettförändringar), större missbildningar

observerades med låg incidens. I en senare studie noterades liknande tecken på fetotoxicitet, ökad incidens av extra ryggrevben och försenad förbening av skallbenen, hos råttor som exponerats för 8,82 g MEK/m³ (17). Denna exponering var även toxisk för honorna som visade mindre viktökning och större vattenkonsumtion än normalt.

3.13. Övriga organ

Inga uppgifter finns.

4. ALLERGI

Inga rapporter finns som kan förbinda MEK med allergiska reaktioner.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

Inga rapporter finns påträffade.

6. CARCINOGENA EFFEKTER

Inga rapporter har kunnat återfinnas som associerar MEK-exponering med cancer. En epidemiologisk undersökning av cancerdödlig-
het bland arbetare i två avväxningsanläggningar (med möjlig exponering för flera andra kemikalier) gav inte stöd för ökad cancerisk (2). Vad beträffar MEK's carcinogenicitet är denna studie av tvivelaktigt värde p g a gruppens begränsade storlek.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Bestämningsmetoder för MEK i luft beskrivs i appendix II.

7.2. Biologiska indikatorer

Bestämning av MEK i utandningsluft med gaskromatografi har föreslagits som metod att bestämma MEK-upptag. Goda korrelationer har erhållits mellan MEK-koncentrationer i omgivningsluft och alveolarluft under och efter exponering (14,58).

MEK i urin har analyserats med "head space" gaskromatografi (40). Författarna anser att MEK-utsöndring i urin kan vara ett mått på luftexponering på gruppbasis, även om urinutsöndringen bara uppgår till ca 0,1% av den upptagna kvantiteten.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av engångsexponering (tabell 1)

8.1.1. Akuta övergående effekter. En enstaka intraperitoneal injektion av 1,5 g MEK/kg eller 2 g MEK/kg på råttor orsakade fettinlagring i levern, den större dosen ökade också signifikant OCT-aktiviteten i serum vilket pekar på levercellskada (23).

Ett kliniskt förgiftningsfall efter intag av en okänd mängd MEK med medvetlöshet och svår metabolisk acidosis gick över efter bikarbonatbehandling. Inga tecken på lever- eller njurskada förekom (36).

1030 mg MEK/m³ (350 ppm) i 3-5 min orsakade irritationskänslor i ögon, näsa och svalg hos flertalet exponerade frivilliga, några kände svag irritation vid 295-590 mg/m³ (100-200 ppm) (43).

I beteendestudier, i vilka babianer exponerats för 295 mg MEK/m³ (100 ppm) i 2 tim under 5 dagar, ökade responstiden i en "match-to-sample" diskrimineringsuppgift utan att inverka på noggrannheten i utförandet (31). En 4 tim engångsexponering av råttor för 74 mg MEK/m³ (25 ppm) orsakade en ökad spakpressningsfrekvens som kvarstod flera dagar efter exponeringen (30).

Tabell 1. Effekter av enstaka/korttids-exponeringar för MEK.

Exponering/dos	Tid	Art	Effekt	Ref.
97000 mg/m ³ (33000 ppm)	48-90 min	marsvin	narkos	46
47000 mg/m ³ (16000 ppm)	8 tim	råtta	letalt för 6/6 djur	54
29400 mg/m ³ (10000 ppm)	ett ögonblick	marsvin	kraftig slemhinne-irritation	46
"	4-5 tim	"	narkos	46
23500 mg/m ³ (8000 ppm)	8 tim	råtta	letalt för 3/6 djur	54
2700 mg/kg	oral engångs-dos	råtta	LD ₅₀	35
2000 mg/kg	i.p. engångs-dos	råtta	Ökning av serum OCT, leversteatos	23
1500 mg/kg	"	"	leversteatos	23
8820 mg/m ³ (3000 ppm)	7 tim per dag: dag 6-15 under dräk-tigheten	råtta	embryo- och fetotoxiska effekter	52
"	"	"	fetotoxiska effekter (skelettförändringar)	17

Tabell 1 forts.

Exponering/dos	Tid	Art	Effekt	Ref.
2940 mg/m ³ (1000 ppm)	7 tim per dag; dag 6-15 under dräk-tigheten	råtta	embryo- och fetotoxiska effekter	52
294 mg/m ³ (100 ppm)	2 tim per dag under 5 dagar	babian	ökad responstid i en "match-to-sample" diskrimineringsstest	31
74 mg/m ³ (25 ppm)	6 tim	råtta	ökad svarshastighet i en "operant conditioning" test	30
1030 mg/m ³ (350 ppm)	3-5 min	människa	för de flesta irritation i ögon, näsa och svalg	43
295-590 mg/m ³ (100-200 ppm)	"	människa	lätt irritation hos några	43
30 mg/m ³ (10 ppm)		människa	luktröskel	38

8.1.2. Irreversibla eller långvariga effekter. Inhalation av MEK överstigande ca 23,5 g/m³ (8000 ppm) i mer än 4-8 tim leder till narkos och död för marsvin (46) och råttor (54). Oral LD₅₀ dos för råttor var 2,7 g MEK/kg (35).

Exponering av dräktiga råttor för 2,94 g MEK/m³ (1000 ppm) och 8,82 g MEK/m³ (3000 ppm) 7 tim per dag dag 6 till 15 under dräk-tigheten gav embryo- och fetotoxiska effekter (skelettförändringar) (52) liksom i en senare undersökning med högre koncentration (8,82 g MEK/m³) (17).

8.2. Effekter av långvarig exponering (tabell 2)

8.2.1. Övergående effekter. En uppföljningsstudie på över två år på arbetare som företrädesvis exponerats för MEK visade att prestationsförmågan vid tester av enkel reaktionstid klart förbättrades i samband med att MEK-koncentrationen i luft avtog (8). Medelkoncentrationen för MEK var först mindre än 440 mg/m³ (150 ppm) med tillfälliga toppar på ca 1320 mg/m³ (450 ppm). Efter arbetsplatsförbättringar reducerades MEK-koncentrationen till ca en fjärdedel av de tidigare nivåerna.

8.2.2. Irreversibla eller långvariga effekter. Perifer neuropati (central-perifer distal axonopati) har inträffat bland arbetare som exponerats för en blandning av ca 9-640 mg MBK/m³ (2,3-156 ppm) och för ca 250-2240 mg MEK/m³ (85-763 ppm) (3,11). Liknande effekter har observerats hos ungdomar som sniffat lösningsmedel för lim innehållande 11% MEK, 16% n-hexan, 18% etylacetat, 26% andra alifatiska komponenter i en petroleumfraktion och 29% toluen (5).

Perifer neuropati har rapporterats hos två kvinnliga arbetare som exponerats för ca 30 mg MEK/m³ samtidigt med 90-490 mg toluen/m³ (25-130 ppm) (26) liksom för en arbetare som var mycket exponerad för MEK och tetrahydrofuran (65).

I djurstudier har enbart MEK ej givit neuropati. Djurexperiment

Tabell 2. Effekter av upprepad/långtids-exponering för MEK.

Exponering	Tid	Art	Effekt	Ref.
17640 mg/m ³ (6000 ppm)	8 tim dagligen råtta i 7 veckor		bronkopneumoni	6
3310 mg/m ³ (1125 ppm) i kombination med 920 mg MBK/m ³ (225 ppm)	24 tim dagli- gen under 55 dagar	råtta	potentiering av MBK-neurotoxicitet	49
3320 mg/m ³ (1100 ppm) i kombination med 32040 mg n-hexan/m ³ (8900 ppm)	8 tim dagli- gen i 15 veckor	råtta	potentiering av n-hexan-neuroto- xicitet	6
590 mg/m ³ (200 ppm) i kombination med 360 mg n-hexan/m ³ (100 ppm)	12 tim dagli- gen i 24 veckor	råtta	neurofysiologiska förändringar i funktionen av de perifera nerverna	59
Initial medelkonc. 440 mg/m ³ (150 ppm) med toppar 1320 mg/m ³ (450 ppm) som minskade till 90 mg/m ³ (31 ppm) med toppar på 310 mg/m ³ (105 ppm)	yrkesexpone- ring mer än 6 månader	människa	förbättring av reak- tionstiden samtidigt som MEK-koncentra- tionen minskade	8

Tabell 2. forts.

Exponering	Tid	Art	Effekt	Ref.
250-2240 mg/m ³ (85-763 ppm) i kombination med 9-640 mg MBK/m ³ (2,3-156 ppm)	yrkesexpone- ring mer än 6 månader	människa	potentiering av MBK-neurotoxi- citet	11
30 mg/m ³ (10 ppm) i kom- bination med 90-490 mg toluen/m ³ (25- 130 ppm)	yrkesexpone- ring mer än 2-6 månader	människa	perifer neuropati hos 2 arbetare	26

har emellertid visat att MEK kraftigt potentierar neurotoxici-
teten av MBK och n-hexan. Då råttor exponerades för en blandning
av 0,92 g MBK/m³ (225 ppm) och 3,31 g MEK/m³ (1125 ppm) (48)
eller 32,04 g n-hexan/m³ (8900 ppm) och 3,23 g MEK/m³ (1100 ppm)
(6) uppträdde kliniska tecken på neuropati tidigare och de pato-
logiska fynden var mer uttalande än efter exponering för enbart
MBK eller enbart n-hexan.

I en undersökning, som planerats för att undersöka neurotoxici-
tet hos råttor av n-hexan och MEK, exponerades en grupp djur för
17,64 g MEK/m³ (6000 ppm). Alla djuren dog under sjunde veckan
av bronkopneumoni (6). Råttorna i andra grupper med lägre expo-
neringsnivåer fick inga lungsjukdomar.

9. FORSKNINGSBEHÖV

Ytterligare kinetiska studier på MEK och dess metaboliter behövs.
Det finns inga metaboliska studier hos människan. Dessa bör få
hög prioritet. Sådana studier skulle också kunna leda till ut-
vecklandet av metoder för biologisk monitorering av MEK-expone-
ring.

Förutom akuttoxicitet och perifer neurotoxicitet hos djur är
föga känt om MEK's potentiella organspecifika toxicitet. MEK's
inverkan på toxiciteten av MBK, n-hexan och andra lösningsmedel
påkallar ytterligare mekanistiska och dos-responsstudier.

Effekter av MEK på människa, både akut och under långvarig expo-
nering, har studerats i mycket begränsad utsträckning.

Tillgänglig litteratur har inte avslöjat några genotoxiska data
för MEK.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Värderingen av MEK's skadliga effekter är begränsad p g a för
lite information. Effekter av enstaka korttidsexponeringar har

summerats i tabell 1. Akuttoxiska orala doser och inhalering av
MEK är väldokumenterade. MEK är narkotiskt i koncentrationer
överstigande ca 23,5 g/m³ (8000 ppm) och är sålunda ett ganska
svagt narkosmedel. Dessutom börjar narkosen relativt sakta
beroende på att MEK är ganska löslig i vävnaderna. Vid narko-
tiska koncentrationer är MEK intensivt irriterande.

En enstaka nära letal dos MEK är levertoxisk i djurförsök (23).
MEK's levertoxicitet är sålunda inte påfallande. Denna bedömning
stöds av observationen, att inga tecken på leverskada noterades
hos ett kliniskt fall av MEK förgiftning (36).

MEK kan påverka utvecklingen av råttfoster på ett skadligt sätt
i koncentrationer överstigande ca 2,94 g/m³ (1000 ppm) (17,52)
men dess teratogena effekt synes vara relativt liten (9).

Intressanta resultat har erhållits då man ser till effekterna
av låga exponeringar av MEK (74-295 mg/m³, 25-100 ppm) på djurs
beteenden (30,31). Vidare studier behövs för att verifiera dessa
fynd och för att bestämma naturen av dessa fenomen.

Frivilliga angav MEK-koncentrationer överstigande 1030 mg/m³
(350 ppm) irriterande i slemhinnor, och några kände irritation
även vid lägre nivåer (43). Dessa exponeringar varade emeller-
tid bara 3-5 min. Värderingarna hade kanske varit något annor-
lunda vid en längre exponering. Den högsta koncentrationen som
med hänsyn till irritations effekten ansågs vara acceptabel för
8 tim exponering var 590 mg/m³ (200 ppm).

Effekter av långtidsexponering för MEK har sammanfattats i tabell
2. Långtidsexponering av djur för MEK har inte undersökts full-
ständigt. Långtidsstudier över neurotoxicitet har visat att expo-
nering för enbart MEK troligen inte framkallar perifer neuro-
pati. I en sådan studie utvecklade djuren bronkopneumoni efter
7 veckors exponering för 17,64 g MEK/m³ (6000 ppm) (6). I samband
med de neurotoxiska studierna har inga svårare patologiska för-
ändringar iakttagits i andra organ.

MEK i koncentrationer om 3200 mg/m^3 (1100 ppm) potentierade klart de neurotoxiska effekterna av MBK och n-hexan i djurförsök (6, 48). Även en kombination av 590 mg/m^3 (200 ppm) MEK tillsammans med 360 mg/m^3 (100 ppm) n-hexan orsakade neurofysiologiska ändringar i det perifera nervsystemet hos råttor (59). En epidemi av perifer neuropati inträffade på en arbetsplats, där luften innehöll ca $9-640 \text{ mg MBK/m}^3$ (2,3-156 ppm) och ca $250-2240 \text{ mg MEK/m}^3$ (85-763 ppm) (11). Dos-responsförhållandena av denna mycket viktiga potentieringseffekt av MEK är föga kända och därför kan man f.n. inte bedömma riskerna vid sådana blandexponeringar.

Perifer neuropati har tillskrivits MEK-exponering i några fallrapporter som innefattar kombinerad exponering av MEK och toluen eller tetrahydrofuran (26,65). I den ena av dessa rapporter (26) uppmättes låga MEK-koncentrationer; ca 30 mg MEK/m^3 (10 ppm). Emellertid innehöll dessa rapporter bara korta kliniska beskrivningar, saknade noggranna exponeringshistorik och/eller omfattande klinisk-patologisk undersökningar. En klinisk undersökning av det perifera nervsystemet hos arbetare som till övervägande del exponerats för MEK (medelkoncentration mindre än 440 mg/m^3 ; 150 ppm) gav inte något säkert stöd för en neurotoxisk effekt (29).

En annan undersökning av samma grupp arbetare som företrädesvis exponerats för MEK visade en förbättring under en tvåårsperiod, under vilken luftkoncentrationen av MEK minskades betydligt (8). Författarna ansåg att den påtagliga effekten av exponeringen inte kunde vara akut, därför att förbättringen av reaktionstiderna uppträdde både på morgonen före exponeringen och på kvällen. Denna undersökning synes ge den mest konkreta informationen om skadliga effekter orsakade av MEK på centrala nervsystemet, och dessa effekter bör läggas till grund vid gränsvärdesättning.

11. SAMMANFATTNING

Metyletylketon (MEK). Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1983:25

Genomgång av den litteratur om metyletylketon (MEK) som är relevant som underlag för bedömning och värdering av ett hygieniskt gränsvärde. Bedömningen bör ta i betraktande irritation i ögon och slemhinnor och störningar av centralnervösa funktioner. Särskilt bör blandexponeringar beaktas då MEK potentierar andra lösningsmedels toxicitet.

Nyckelord: Metyletylketon, 2-butanon, MEK, hygieniskt gränsvärde, slemhinneirritation, neurotoxicitet, potentiering, toxicitet.

12. SUMMARY

Methyl ethyl ketone (MEK). Nordic Expert Group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1983:25

Review of literature on methyl ethyl ketone (MEK) to be used as a background document for the evaluation and assessment of occupational exposure limits.

Acute toxicity of MEK is well documented whereas data on long term toxicity in different organ systems are scanty. MEK produces narcosis in concentrations exceeding about 23.5 g/m^3 (8000 ppm) and thus it is not a very potent narcotic. A single administration of MEK produced a hepatotoxic response at doses which were not far from a lethal dose. MEK exhibits a low hepatotoxic potential but is known to potentiate the hepatotoxic response of e.g. chloroform in animal experiments. MEK may affect adversely the development of rat fetuses at concentrations exceeding about 2.9 g/m^3 (1000 ppm). The teratogenic potential of MEK appears to be relatively low. Concentrations exceeding about 1.0 g/m^3 (350 ppm) were generally felt to be irritating in a controlled human study.

Long term neurotoxicity studies in animals have shown that MEK (alone) is not likely to cause peripheral neuropathy. A clinical survey of the peripheral nervous system among workers exposed predominantly to MEK (mean exposure concentration less than 440 mg/m^3 ; 150 ppm) did not disclose firm evidence of a neurotoxic effect. Another study on the same group of workers showed an improvement of simple reaction time performance over a 2-year follow up period which coincided with a marked decrease of the environmental MEK concentration.

In animal experiments MEK in a concentration of about 3.2 g/m^3 (1100 ppm) clearly potentiated the peripheral neurotoxicity of methyl n-butyl ketone (MBK) and n-hexane. Furthermore, a combined exposure to 590 mg/m^3 (200 ppm) of MEK and 360 mg/m^3 (100 ppm) of n-hexane caused neurophysiological changes in the peripheral nerve function whereas separate exposures to corresponding concentrations did not. An epidemic of peripheral neuropathy occurred in a work environment which contained about $250\text{-}2240 \text{ mg/m}^3$ (85-763 ppm) of MEK and about $9\text{-}640 \text{ mg/m}^3$ (2.3-156 ppm) of MBK.

In the assessment of occupational exposure limits for MEK special consideration should be given to the irritant properties of MEK as well as to the limited information pointing to delayed disturbances of central nervous function. Special caution is warranted for MEK in a mixed solvent exposure because MEK has been found to potentiate the intrinsic toxicities of other solvents.

In Swedish, 67 references

Key words: Methyl ethyl ketone, 2-butanone, MEK, occupational exposure limits, metabolism, irritation of mucous membranes, neurotoxicity, potentiation of toxicity.

13. LITTERATURFÜRTECKNING

1. ABDEL-RAHMAN, M.S., HETLAND, L.B.: Toxicity and metabolism of methyl n-butyl ketone. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 37 (1976) 95-102.
2. ALDERSON, M.R., RATTAN, N.S.: Mortality of workers on an isopropyl alcohol plant and two MEK dewaxing plants. *Brit. J. Industr. Med.* 37 (1980) 85-89.
3. ALLEN, N., MENDELL, J.R., BILLMAIER, D.J., FONTAINE, R.E., O'NEILL, J.: Toxic polyneuropathy due to methyl n-butyl ketone. *Arch. Neurol.* 32 (1975) 209-218.
4. ALTENKRISCH, H.: Schnüffelsucht. Chronischer Lösungsmittelmissbrauch bei Kindern und Jugendlichen mit neurotoxischen Folgen. *Dtsch. Med. Wschr.* 104 (1979) 935-938.
5. ALTENKIRCH, H., MAGER, I., STOLTENBURG, G., HELMBRECHT, J.: Toxic polyneuropathies after sniffing a glue thinner. *J. Neurol.* 214 (1977) 137-152.
6. ALTENKIRSCH, H., STOLTENBURG, G., WAGNER, H.M.: Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethylketone. *J. Neurol.* 219 (1978) 159-170.
7. ALTENKIRCH, H., STOLTENBURG-DIDINGER, G., WAGNER, H.M.: Experimental data on the neurotoxicity of methyl-ethylketone (MEK). *Experientia* 35 (1979) 503-504.
8. ANSHELM OLSON, B., GAMBERALE, F., GRÖNQVIST, B.: Reaction time changes among steel workers exposed to solvent vapors. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 48 (1981) 211-218.
9. BARLOW, S.M., SULLIVAN, F.M.: Reproductive hazards of industrial chemicals. An evaluation of animal and human data. Academic Press, pp. 413-416, London 1982.

10. BERG, E.F.: Retrobulbar neuritis. A case report of presumed solvent toxicity. *Ann. Ophthalmol.* 3 (1971) 1351-1353.
11. BILLMAIER, D., YEE, H.T., ALLEN, N., CRAFT, B., WILLIAMS, N., EPSTEIN, S., FONTAINE, R.: Peripheral neuropathy in a coated fabrics plant. *J. Occup. Med.* 16 (1974) 665-671.
12. BINASCHI, S., GAZZANIGA, G., CROVATO, E.: Behavioral toxicology in the evaluation of the effects of solvent mixtures. In: HORVATH, M. (Ed), *Adverse Effects of Environmental Chemicals and Psychotropic Drugs: Neuropathophysiological and Behavioral Tests*, Vol 2, pp 91-98. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1976.
13. BROWNING, E.: Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Company, pp. 421-424, Amsterdam 1965.
14. BRUGNONE, F., PERBELLINI, L.: Alveolar air concentration of solvents in occupational exposure. *Toxicology Letters*, special issue No. 1 (1980) 43.
15. CHEMICAL INDUSTRY INSTITUTE OF TOXICOLOGY. A 90-day study in F344 rats exposed to methyl ethyl ketone. CIIT/Docket No. 108D1. CIIT Research Triangle Park, NC 1981.
16. COURI, S., HETLAND, L.B., ABDEL-RAHMAN, M.S., WEISS, H.: The influence of inhaled ketone solvent vapors on hepatic microsomal biotransformation activities. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41 (1977) 285-289.
17. DEACON, M.M., PILNY, M.D., JOHN, J.A., SCHWETZ, B.A., MURRAY, F.J., YAKEL, H.O., KUNA, R.A.: Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59 (1981) 620-622.

18. DIETZ, F.K., RODRIQUEZ-GIAXOLA, M., TRAIGER, G.J., STEEL, V.J., HIMMELSTEIN, K.J.: Pharmacokinetics of 2-butanol and its metabolites in the rat. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 9 (1981) 553-576.
19. DIETZ, F.K., TRAIGER, G.J.: Potentiation of CCl_4 of hepatotoxicity in rats by a metabolite of 2-butanone: 2,3-butane-diol. *Toxicology* 14 (1979) 209-215.
20. DIETZ, F.K., TRAIGER, G.J., STELLA, V.: The role of 2-butanone metabolism in the potentiation of CCl_4 -induced hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48 (1979): part 2, A 155.
21. DIVINCENZO, G.D., HAMILTON, M.L., KAPLAN, C.J., KRASAVAGE, W.J., O'DONOGHUE, J.L.: Studies on the respiratory uptake and excretion and the skin absorption of methyl n-butyl ketone in humans and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44 (1978) 593-604.
22. DIVINCENZO, G.D., KAPLAN, C.J., DEDINAS, J.: Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl iso-butyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36 (1976) 511-522.
23. DIVINCENZO, G.D., KRASAVAGE, W.J.: Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Amer. Ind. Hyg. Ass. J.* 35 (1974) 21-29.
24. DIVINCENZO, G.D., YANNO, F.J., ASTILL, B.D.: Exposure of man and dog to low concentrations of acetone vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 34 (1973) 329-336.
25. DUCKETT, S., WILLIAMS, N., FRANCIS, S.: Peripheral neuropathy associated with inhalation of methyl n-butyl ketone. *Experientia* 30 (1974) 1283.

26. DYRO, F.M.: Methyl ethyl ketone polyneuropathy in shoe factory workers. *Clin. Toxicol.* 13 (1978) 371-376.
27. EGAN, G., SPENCER, P., SCAUMBURG, H., MURRAY, K.J., BISCHOFF, M., SCALA, R.: N-hexane - "tree" hexane mixture tails to produce nervous system damage. *Neurotoxicology* 1 (1980) 515-524.
28. EHRENREICH, T., YUNIS, S.T., CHURG, J.: Membranous nephropathy following exposure to volatile hydrocarbons. *Environ. Res.* 14 (1977) 35-45.
29. FAGIUS, J., GRÖNQVIST, B.: Function of peripheral nerves and signs of polyneuropathy in solvent-exposed workers at a Swedish steelworkers. *Acta Neurol. Scand.* 57 (1978) 305-316.
30. GARCIA, C.R., GELLER, I., KAPLAN, H.L.: Effects of ketones on lever-pressing behavior of rats. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 21 (1978) 433-438.
31. GELLER, I., GAUSE, E., KAPLAN, H., HARTMANN, R.J.: 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.
32. GOLDMAN, R.H.: Peripheral neuropathy in a spray-painter. *Lancet* 2 (1979) 744-745.
33. HEWITT, W.R., MIYAJIMA, H., COTE, M.G., PLAA, G.L.: Modification of haloalkane-induced hepatotoxicity by exogenous ketones and metabolic ketosis. *Fed. Proc.* 39 (1980) 3118-3123.
34. INGRAM, A.J.: Interaction of benzo(a)pyrene and a hyperplastic agent in epidermal nuclear enlargement in the mouse. A dose-response study. *Chem. Biol. Interact.* 26 (1979) 103-113.

35. KIMURA, E.T., EBERT, D.M., DODGE, P.W.: Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19 (1971) 699-704.
36. KOPELMAN, P.G., KALFAYAN, P.Y.: Severe metabolic acidosis after ingestion of butanone. *Brit. Med. J.* 286 (1983) 21-22.
37. LARSON, P.S., FINNEGAN, J.K., HAAG, H.B.: Observations on the effect of chemical configuration on the edema-producing potency of acids, aldehydes, ketones and alcohols. *J. Pharm. Exp. Ther.* 116 (1956) 119-122.
38. LEONARDOS, G., KENDALL, D., BARUARD, N.: Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 19 (1969) 91-95.
39. MENDELL, J.R., SAIDA, K., GANANSIA, M.F., JACKSON, D.B., WEISS, H., GARDIER, R.W., CHRISMAN, C., ALLEN, N., COURI, D., O'NEILL, J., MARKS, B., HETLAND, L.: Toxic polyneuropathy produced by methyl n-butyl ketone. *Science* 185 (1974) 787-789.
40. MIYASAKA, M., KUMAI, M., KOIZUMI, A., WATANABE, T., KURASAKO, K., SATO, K., IKEDA, M.: Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone by means of urinalysis for methyl ethyl ketone itself. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50 (1982) 131-137.
41. MUNIES, R., WURSTER, D.E.: Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. III. Absorption of methyl ethyl ketone. *J. Pharm. Sci.* 54 (1965) 1281-1284.
42. NAKAOKI, K.: An experimental study on the effect of exposure to organic solvent vapor in human subjects. *J. Sci. Lab.* 50 (1974) 89-96.

43. NELSON, K.W., EGE, J.F., ROSS, M., WOODMAN, L.E., SILVERMAN, L.: Sensory response for certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25 (1943) 282-285.
44. NIOSH. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ketones. DHEW(NIOSH) Publication No. 78-173, 244 p, Washington DC 1978.
45. PANSON, R.D., WINEK, C.L.: Aspiration toxicity of ketones. *Clin. Toxicol.* 17 (1980) 271-317.
46. PATTY, F.A., SCHRENK, H.H., YANT, W.P.: Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. VIII. Butanone. *US Public Health Rep.*, 50 (1935) 1217-1228.
47. ROWE, V.K., WOLF, M.A.: Ketones. In: PATTY, F.A. (Ed), *Industrial Hygiene and Toxicology*, 2nd Rev. Ed; FASSETT, D.W., IRISH, D.D. (Eds), *Toxicology*, Vol 2. pp 1731-1733. Interscience Publishers, New York 1963.
48. SAIDA, K., MENDELL, J.R., WEISS, H.S.: Peripheral nerve changes induced by methyl n-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35 (1976) 207-225.
49. 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.
50. SCHÜTZ, E.: Wirkungen organischer Flüssigkeiten auf die Haut. *Arzneim.-Forsch.* 10 (1960) 1027-1029.
51. SCHWARTZ, L.: über die Oxydation des Acetons und homologer Ketone der Fettsäurereihe. *Naunyn-Schmiedebergs. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 40 (1898) 168-194.

52. SCHWETZ, B.A., LEONG, B.K.J., GEHRING, P.J.: Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28 (1974) 452-464.
53. SHIFMAN, M.A., GRAHAM, D.G., PRIEST, J.W., BOULDING, T.W.: The neurotoxicity of 5-nonanone: Preliminary report. *Toxicol. Lett.* 8 (1981) 283-288.
54. SMYTH, H.F., Jr., CARPENTER, C.P., WEIL, C.S., POZZANI, U.C., STRIEGEL, J.A.: Range-finding toxicity data. List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23 (1962) 95-107.
55. SPECHT, H., MILLER, J.W., VALAER, P.J., SAYERS, R.R.: Acute response of guinea pigs to the inhalation of ketone vapors. NIH bulletin No. 176. Federal Security Agency, Public Health Service, National Institute of Health, 66 p, 1940.
56. SPENCER, P.S., SCHAUMBURG, H.H., RALEIGH, R.L., TERHAAR, C.J.: Nervous system degeneration produced by the industrial solvent methyl n-butyl ketone. *Arch. Neurol.* 32 (1975) 219-222.
57. SPENCER, P.S., SCHAUMBURG, H.H.: Feline nervous system response to chronic intoxication with commercial grades of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37 (1976) 301-311.
58. TADA, O., NAKAOKI, K., FUKABORI, S.: An experimental study on acetone and methyl ethyl ketone concentrations in urine and expired air after exposure to those vapors. *J. Sci. Lab.* 48 (1972) 305-336.
59. TAKEUCHI, Y., DNO, Y., HISANAGA, N., IWATA, M., AOYAMA, M., KITO, J., SUGIURA, Y.: An experimental study of the combined effects of n-hexane and methyl ethyl ketone. *Brit. J. Ind. Med.* 40 (1983) 199-203.

60. TOFTGÅRD, R., NILSEN, O.G., GUSTAFSSON, J.-Å.: Changes in rat liver microsomal cytochrome P-450 and enzymatic activities after the inhalation of n-hexane, xylene, methyl ethyl ketone and methylchloroform for four weeks. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (1981) 31-37.
61. TRAIGER, G.J., BRUCKNER, J.V.: The participation of 2-butanone in 2-butanol-induced potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196 (1976) 493-500.
62. TRAIGER, G.J., BRUCKNER, J.V., COOKE, P.H.: Effect of 2-butanol and 2-butanone on rat hepatic ultrastructure and microsomal drug metabolizing enzyme activity. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 33 (1975) 132.
63. TSAO, M.V., PFEIFFER, E.L.: Isolation and identification of a new ketone body in normal mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol.* 94 (1957) 628.
64. ULLMANN'S Encyklopädie der technischen Chemie, Band 14, 4. Auflage, pp. 193-197. Verlag Chemie, Weinheim 1977.
65. VIADER, F., LECHEVALIER, B., MORIN, P.: Polynévríte toxique chez un travailleur du plastique. Rôle possible du méthyl-éthyl-cétone. *Nouv. Presse Med.* 4 (1975) 1813-1814.
66. WURSTER, D.E., MUNIES, R.: Factors influencing percutaneous absorption. II. Absorption of methyl ethyl ketone. *J. Pharm. Sci.* 54 (1965) 554-556.
67. ZAKHARI, S., LEIBOWITZ, M., LEVY, P., AVIADO, D.M.: Isopropanol and ketones in the environment. CRC Press, Cleveland, Ohio 1977, pp. 57-89.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av butanon i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref.
Australien	590	200	1978		10
Belgien	590	200	1978		15
BRD	590	200	1982		5
Bulgarien	200		1971		10
Danmark	440	150	1981		3
DDR	300 600		1979	T	6
Finland	440	150	1981		14
Island	440	150	1978		12
Italien	590	200	1978		10
Japan	590	200	1964		11
Jugoslavien	200	70	1971		10
Nederländerna	590	200	1981		8
Norge	440	150	1981		1
Polen	200		1976		10
Rumänien	200 300		1975	T	10
Schweiz	590	200	1978		9
Sovjetunionen	200		1976		7
Sverige	300	100	1982		4
Ungern	200		1980		2
USA (ACGIH)	590	200	1983/84		13
(NIOSH/OSHA)	590	200	1978		10

T = takvärde

REFERENSER TILL APPENDIX 1

1. Administrative normer for forurensningar i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. A munkavédelemlről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
4. Arbeterskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1982. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1982).
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
7. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39(1979) 56-62.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
9. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
10. 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).

11. 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).
12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
13. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1983-84. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1983-84).
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général à la promotion du travail. Bruxelles 1978.

APPENDIX II. Analys av metyletylketon (MEK) i luft.

Metyletylketon (MEK) i luft kan bestämmas med olika metoder.

Den mest använda är kolrörsmetoden som finns beskriven i NIOSH's (1) och arbetarskyddsstyrelsens (2) publikationer.

Enligt NIOSH kan man bestämma halter i storleksordningen 70-1500 mg/m³ med denna metod, men även lägre halter än 70 mg/m³ och högre än 1500 mg/m³ bör kunna bestämmas.

Man kan också samla prov i en motordriven spruta för senare analys i gaskromatograf (3).

För kontinuerlig registrering av metyletylketonhalterna i luft kan man använda direktvisande instrument med skrivare. Dessa kan ha bl a flamjonisations-, fotojonisations- eller IR-detektor. Av dessa är det bara IR-detektorn som kan göras nära specifik för MEK.

Referenser:

1. NIOSH Manual of Analytical Methods vol 2, no 53 (1977)
2. Arbetarskyddsstyrelsens Metodserie, Metod nr 1013 (1979)
3. Arbetarskyddsstyrelsen, Undersökningsrapport 1981:18 (1981)

Erhållit för publicering 83-09-28

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

I Arbeta och Hälsa publiceras arbeten som utförts vid arbetarskyddsstyrelsen eller under medverkan av personal vid arbetarskyddsstyrelsen samt arbeten som utförts på uppdrag av arbetarskyddsstyrelsen. Innehållet skall i första hand bestå av vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter och liknande accepteras, om så anses befogat.

Språket i Arbeta och Hälsa är svenska. I undantagsfall kan publicering på annat språk beviljas, om särskilda omständigheter föreligger.

MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A 4-papper med ca 2 cm vänster- och 2 1/2 högermarginaler, lämpligen med 1 1/2 kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i faksimile, d v s i samma skick som det utskrivits. Sidor med udda nummer numreras i övre högra hörnet, sidor med jämna nummer i övre vänstra hörnet. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten upptar titeln (med versaler) och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbeta och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, t ex 1979:15. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationssektionen (ADI), arbetarskyddsstyrelsen, tel 08-730 90 00.

På sid 3 skrivs där så är lämpligt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts, t ex om det ingår i ett större projekt. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Om många namn måste uppräknas, kan de förtecknas på sid 2 som eljest är tom. Förordet undertecknas av projektledaren/enhets- eller sektionschefen. På sid 4 bör **innehållsförteckningen** skrivas om inte manuskriptet är mycket kort.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (English summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca en sida var och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t ex Arbeta och Hälsa 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts **nyckelord** på svenska resp engelska (högst 10 per artikel).

LITTERATURREFERENSER

Litteraturreferenser sätts under denna rubrik efter sammanfattningarna och anges enligt följande:

1. AXELSON, O., SUNDELL, L. Mining, lung cancer and smoking. Scand.J. Work Environ. & Health, 4(1978), 46-52.
2. BIRMININGHAM, D.J. Occupational dermatoses. In: CLAYTON, G.D. and CLAYTON, F.E. (Eds), PATTY'S Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Ed, Vol I, pp 203-235. John Wiley & Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Opublicerade data upptas ej i referenslistan utan i texten enligt: Pettersson (opubl 1975).

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus (= ISO-standard 833-1974 (E)).

Om originalartikeln ej varit tillgänglig för författaren kan istället någon referattidskrift citeras.

För artiklar som ej är skrivna på nordiskt språk eller engelska, tyska eller franska, anges i stället titeln på engelska med angivande av originalspråk enligt följande:

3. DAUTOV, F.F. Hygienic evaluation of air pollution with benzo(a)pyrene and toxic substances in the production of high-pressure polyethylene and organic peroxides. (Original på ryska). Gigiena Truda 22 (1978), h.2, sid 1-4.

Formuleringen av titeln bör tas från artikelns engelska sammanfattning om sådan finns, annars ur lämplig referattidskrift, t ex Chemical Abstracts.

FIGURER

Figurer inritas antingen i texten eller på separata sidor, vilkas plats anges genom sidans nummer. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figuren oberoende av texten i övrigt.

TABELLER

Tabell numreras löpande och förses med text, som förklarar tabellens innehåll. Samma data bör ej återges både i tabell- och figurform.

REDAKTÖR: Professor Irma Åstrand, arbetarskyddsstyrelsen, 171 84 SOLNA, tel 08-730 92 96.

REDAKTIONSKOMMITTÉ: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson, Jan E Wahlberg.