

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Acetylaceton (2,4-Pentandion)

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Keywords: Acetylaceton; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Entwicklungstoxizität; Neurotoxizität; Reizwirkung; Hämatotoxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Acetylaceton (2,4-Pentandion). MAK Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):462-475]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb12354d0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12354d0067>

Addendum abgeschlossen: 25 Jul 2017

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Acetylacetone, 2,4-Pentanedione / Pentane-2,4-dione

[Acetylaceton, 2,4-Pentandion]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb12354d0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of acetylacetone [123-54-6].

The critical effects are haematotoxicity, neurotoxicity and irritation of the nasal mucosa. A LOAEC of 307 ml/m³ for minimal effects on the blood and reduced body weight was obtained in a 14-week inhalation study in the rat. A MAK value of 20 ml/m³ had been set. This value has now been confirmed even considering the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT Values, Section I b and I c). As a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II with an excursion factor of 2 has been confirmed.

In spite of the low margin between the NOAEC for foetal toxicity of 53 ml/m³ and the MAK value, acetylacetone had been assigned to Pregnancy Risk Group C because the incidence of unspecific foetal toxicity was very low at the LOAEC of 202 ml/m³. This classification is retained even considering the increased respiratory volume at the workplace.

Keywords

Acetylacetone; Pentan-2,4-dion; 2,4-Pentandion; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Acetylaceton (2,4-Pentandion)

[123-54-6]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (2006)	20 ml/m³ (ppm) = 83 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2006)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2007)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2006)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Chemische Bezeichnung	Pentan-2,4-dion 2,4-Pentandion
Schmelzpunkt	–23 °C (ECB 2000)
Dampfdruck bei 20 °C	9,2 hPa (OECD 2004)
log K _{ow}	0,34 (OECD 2004)
1 ml/m³ (ppm) ≙ 4,154 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,241 ml/m³ (ppm)

Zu Acetylaceton liegt eine Begründung aus dem Jahr 2007 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Acetylaceton ist, nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet, ca. 1588. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Acetylaceton geändert werden müssen.

Wirkungsmechanismus

Reaktivität mit Metallen

Die Anordnung der Carbonylgruppen im Acetylaceton begünstigt eine Enolisierung. Acetylaceton liegt daher bei 20 °C zu 80 % als Enol vor. Durch Deprotonieren am α -Kohlenstoffatom entsteht das Acetylacetonat, das als Ligand für Übergangsmetalle, wie Kupfer, Eisen und Cobalt, fungiert (Bingham et al. 2001; Fujinaga und Lee 1977). Eine Störung des Eisenstoffwechsels könnte mit den hämatologischen Wirkungen in Zusammenhang stehen, jedoch fehlen entsprechende Studien.

Eine Komplexierung des Eisens in der Peroxidase durch Acetylaceton führte zu einer 25%igen Reduktion der Peroxidase-Aktivität und damit zu einer Hemmung der Oxidation von essentiellen Serumproteinen, wie Albumin oder Gammaglobulin (Gemant 1977).

In der hepatischen Mikrosomen-Fraktion von Ratten war die Chelatbildung eines Eisenkomplexes durch Acetylaceton am Abbau des Häms beteiligt und führte zu einem Aktivitätsverlust bei Cytochrom-P-450, jedoch nicht bei anderen mikrosomalen Enzymen (Ivanevitch et al. 1978).

Reaktivität mit Aminen

Acetylaceton reagiert mit primären und sekundären Aminen unter Bildung von Enaminen bzw. Iminen. Acetylaceton kann also sowohl Lysin als auch Arginin modifizieren. So konnte die Aspartataminotransferase (AST) mit Acetylaceton reversibel modifiziert werden (Gilbert und O'Leary 1975, 1977).

Acetylaceton hemmte die Aktivität der Dihydrofolatreduktase durch Wechselwirkungen mit Lysinresten im oder in der Nähe des aktiven Zentrums (Otwell et al. 1979). Eine Pyrrolbildung mit Aminogruppen und einem γ -Diketon, wie sie bei dem n-Hexan-Metaboliten 2,5-Hexandion beobachtet wurde (Nachtrag n-Hexan 1997), ist mit einem β -Diketon wie dem Acetylaceton jedoch nicht möglich.

Neurotoxizität

Die Untersuchung aliphatischer Diketone zeigte, dass die spezifische Struktur des γ -Diketons für die neurotoxischen Effekte verantwortlich ist. Der n-Hexan-Metabolit 2,5-Hexandion galt dabei als das aktivste Neurotoxin des peripheren Nervensystems bei Ratten. Die Neurotoxizität des β -Diketons Acetylaceton mit seiner steilen Dosis-Wirkungskurve ließ einen ähnlichen Mechanismus vermuten. Nach 40-wöchiger subkutaner Gabe von Acetylaceton und dem n-Hexan-Metaboliten 2,5-Hexandion zeigten sich reduzierte Nervenleitgeschwindigkeiten und -amplituden bei Ratten als Schäden am peripheren Nervensystem, wobei Acetylaceton deutlich schwächer wirkte. Aus den weiteren beobachteten klinischen und elektrophysiologischen Befunden wurde geschlossen, dass der Mechanismus der Neurotoxizität der beiden Stoffe unterschiedlich ist und Acetylaceton möglicherweise stärker auf Regionen des ZNS als auf das periphere Nervensystem wirkt (siehe Abschnitt subkutane Aufnahme; Misumi und Nagano 1984; Nagano et al. 1983).

Nach neuntägiger okklusiver Auftragung auf die Kaninchenhaut ergaben sich im Gehirn ab 975 mg Acetylaceton/kg KG und Tag Blutungen und neuronale Degene-

rationen, aber keine peripheren Neuropathien. Elektrophysiologische Untersuchungen waren nicht durchgeführt worden (Ballantyne 2001 a; Begründung 2007).

In einer 14-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten traten bei der höchsten Konzentration von 650 ml Acetylaceton/m³ schwere Gehirnschäden, wie akute degenerative Veränderungen der Vestibularkerne, der Kleinhirnerne und des Corpus striatum sowie Letalität auf. Bei der Untersuchung der peripheren Nerven mithilfe der Elektronenmikroskopie wurden keine histologischen Veränderungen beobachtet. Elektrophysiologische Untersuchungen wurden nicht vorgenommen (siehe Abschnitt subakute, subchronische und chronische Toxizität; Dodd et al. 1986; Garman et al. 1995; Begründung 2007).

Als Mechanismus für die neurotoxische Wirkung im Gehirn wurde eine Thiamindefizienz angenommen, da das histologische Bild der Schädigungen in den betroffenen Gehirnarealen der Neuropathologie bei einer induzierten Thiamindefizienz bei Ratten ähnelt. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass Acetylaceton Lysinreste von Vitamin-B-haltigen Enzymen inaktiviert. Zusammen mit der Beobachtung, dass durch Acetylaceton Lysinreste im katalytischen Zentrum der Dihydrofolatreduktase blockiert werden, kann ein möglicher Mechanismus der Pathogenese der Acetylaceton-induzierten ZNS-Toxizität eine Hemmung der normalen Thiaminbiochemie in sensitiven Hirnregionen sein (Ballantyne 2001 b).

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass durch die Fähigkeit von Acetylaceton Chelate mit Kupfer, Eisen oder Cobalt zu bilden, die Wirkung der Coenzyme behindert wird (Misumi und Nagano 1984). Jedoch fehlen entsprechende In-vivo-Studien.

Toxikokinetik und Metabolismus

Die Toxikokinetik von Acetylaceton wurde an männlichen F344-Ratten nach 6-stündiger Inhalation nur über die Nase von 400 ml radioaktiv markiertem Acetylaceton/m³ untersucht. Bei dieser Konzentration war das Atemminutenvolumen um 20 % reduziert. Das apparente Fließgleichgewicht von nicht metabolisiertem Acetylaceton (2 µg Acetylaceton/g Plasma) war nach 2–3 Stunden erreicht. Für die Elimination der unmetabolisierten Substanz aus dem Plasma wurde eine initiale Halbwertszeit von 1,07 Stunden und eine terminale Halbwertszeit von 2,2 Stunden berichtet. Diese schnelle Elimination wurde auf eine rasche Metabolisierung zurückgeführt. Für die Gesamtradioaktivität betragen die beiden Eliminationshalbwertszeiten aus dem Plasma 4,5 und 35,8 Stunden. Nach 48 Stunden wurden im Restkörper 17 %, in den Faeces 2,8 % und in den Geweben 1,7 % der resorbierten Radioaktivität wiedergefunden. Mit dem Urin wurden 38 % der Radioaktivität in Form von freiem Acetylaceton sowie in Form von sieben nicht identifizierten Metaboliten ausgeschieden. In der Atemluft fanden sich 36 % der Dosis als abgeatmetes CO₂ und 2,3 % als weitere flüchtige Stoffe. Eine einmalige intravenöse Applikation von 4,3; 43 oder 148,5 mg ¹⁴C-Acetylaceton/kg KG an Ratten führte zu einem relativ konstanten Verhältnis zwischen der Dosis an abgeatmeten ¹⁴CO₂ (36,8; 38,8 und 41,3 %) und der im Verhältnis dazu geringeren Ausscheidung an Radioaktivität mit dem Urin (17,9; 14,3 und 29,6 %). Erst nach einer intravenösen Gabe von 430 mg

^{14}C -Acetylaceton/kg KG ergab sich eine deutliche Verschiebung des Verhältnisses hin zu einer primär renalen Ausscheidung (54,7 %) im Vergleich zur Abatmung als $^{14}\text{CO}_2$ (27,3 %). Daraus schlossen die Autoren, dass der Metabolismus ab dieser Dosis in den nicht linearen Bereich gerät. Die Elimination verlief schneller als nach inhalativer Exposition. Ein quantitativer Vergleich der Urinproben wies daraufhin, dass die intravenöse Gabe von 148,5 mg/kg KG etwa der bei 400 ml/m³ inhalativ aufgenommenen Dosis entspricht (Frantz et al. 1998; Union Carbide 1995). Die Konzentration von 400 ml/m³ entspricht 1661 mg/m³. Das Standardatemvolumen der Ratte beträgt 0,8 l/min pro kg KG. Damit wäre bei 400 ml/m³ die Aufnahme bei einer angenommenen Resorption von 100 % und bei Berücksichtigung des reduzierten Atemminutenvolumens um 20 % etwa 382 mg/kg KG in sechs Stunden. Wenn die Dosisabschätzung der Autoren richtig ist, beträgt die inhalative Resorption nur etwa 40 % (148,5 mg/kg KG : 382 mg/kg KG).

Dass die inhalative Resorption von Acetylaceton deutlich geringer als 100 % ist, geht auch aus dem Vergleich der Wirkungen auf das Körpergewicht bei inhalativer und subkutaner Applikation hervor. Die entsprechende NAEC nach 14 Wochen inhalativer Aufnahme beträgt 200 ml Acetylaceton/m³, das entspricht 840 mg/m³ (siehe Abschnitt subakute, subchronische und chronische Toxizität; Garman et al. 1995). Bei einem Atemminutenvolumen von 0,8 l/min pro kg KG betrüge eine sechsstündige Aufnahme bei 100 % Resorption 241 mg/kg KG. Dagegen wurden in der Studie von Nagano et al. (1983) bei einer subkutanen Applikation von 200 mg/kg KG deutliche Wirkungen auf das Körpergewicht der Ratten festgestellt, wie sie etwa bei inhalativer Exposition gegen 650 ml/m³ (ca. 2700 mg/m³) auftraten.

Auch 48 Stunden nach der 6-stündigen Exposition von Ratten gegen 400 ml ^{14}C -Acetylaceton/m³ war Radioaktivität z. B. in Plasma und Gehirn messbar. Dies deutet nach Meinung der Autoren auf die Möglichkeit einer Akkumulation der Substanz oder seiner Metaboliten bei wiederholter Exposition hin, auch wenn bei der Studie keine bevorzugte Akkumulation in bestimmten Geweben gezeigt werden konnte (Frantz et al. 1998).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Bei Ratten lag der LC₅₀-Wert nach inhalativer Aufnahme bei 1224 ml Acetylaceton/m³, die LD₅₀-Werte lagen nach oraler Aufnahme bei 570 (weibliche Tiere) und 760 mg/kg KG (männliche Tiere) (Begründung 2007).

In der Toxikokinetik-Studie an Ratten wurde auch die sensorische Reizwirkung von Acetylaceton untersucht. Bei der Exposition gegen 400 ml/m³ sank die Atemrate um 20 %. Aus der verlängerten Ausatemungszeit wurde auf eine sensorische Irritation geschlossen (Union Carbide 1995). Da nur eine Konzentration getestet wurde, kann keine RD₅₀ berechnet werden. Bei einer Exposition gegen 400 ml/m³ ist jedoch beim Menschen eine sensorische Reizwirkung zu erwarten.

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

In einem Dominant-Letal-Test wurden je 20 männliche F344-Ratten gegen 0, 99, 412 oder 694 ml Acetylaceton-Dampf/m³ (6 Stunden/Tag) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen exponiert. Danach erfolgte mit jeweils zwei nicht exponierten weiblichen Ratten eine wöchentliche Verpaarung an acht aufeinanderfolgenden Wochen. Die männlichen Tiere zeigten eine Körpergewichtsreduzierung in den beiden hohen Expositionsgruppen. Acht Wochen nach der Verpaarung ergaben sich bei den männlichen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe keine histopathologischen Veränderungen in Gehirn, Thymus oder Testis (Tyl et al. 1989; Begründung 2007). Die LOAEC für Körpergewichtsentwicklung liegt damit bei 412 ml/m³, die NOAEC bei 99 ml/m³.

In einer 9-Tage-Inhalationsstudie (5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag) wurden Gruppen von je 10 männlichen und weiblichen F344-Ratten gegen 0, 197, 418 oder 805 ml Acetylaceton/m³ exponiert. Die Reinheit der Substanz betrug 99 %. Die histologischen Untersuchungen ergaben bei allen Tieren Nasenreizungen, wie multifokale Bereiche mit Kongestion, Vakuolen in den Epithelzellen, Entzündungsinfiltrate in der Submukosa, die bei 197 ml/m³ gering waren. Nekrosen in der Nasenmukosa wurden bei 418 ml/m³ vereinzelt und bei 805 ml/m³ häufig beobachtet. Eine sensorische Reizwirkung, die zu teilweiser Schließung der Augenlider und periokulärer und perioraler Feuchtigkeitsbildung führte, ergab sich nur in der höchsten Konzentrationsgruppe von 805 ml/m³. Zwei männliche Tiere der 805-ml/m³-Gruppe zeigten eine leichte Laryngitis. Im unteren Atemtrakt (Trachea und Lunge) traten keine Läsionen auf. Eine Reduzierung der Körpergewichtsentwicklung fand sich ab 418 ml/m³. Die relativen Organengewichte von Gehirn, Leber, Nieren und Lunge waren in der 805-ml/m³-Gruppe erhöht. Nur das relative Thymusgewicht in dieser Konzentrationsgruppe war bei den weiblichen Tieren um 43 % und bei den männlichen Tieren um 25 % reduziert. Das absolute Thymusgewicht war bei den männlichen Tieren bereits nach Exposition gegen 418 ml/m³ verringert. In der Konzentrationsgruppe von 197 ml/m³ waren keine veränderten Organengewichte zu sehen. Die hämatologischen Untersuchungen ergaben in der höchsten Konzentrationsgruppe von 805 ml/m³ Leukozytose mit um 20 % erhöhten Werten gegenüber der Kontrollgruppe. Die männlichen Tiere hatten zudem leicht, aber signifikant, erhöhte mittlere korpuskuläre Hämoglobinwerte bzw. mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentrationen. Zwei männliche Tiere der 805-ml/m³-Gruppe zeigten eine leichte Vakuolisierung des Stammhirns. Mortalität trat nach neuntägiger Exposition nicht auf (Dodd et al. 1986; Union Carbide 1984). Bei 197 ml/m³ wiesen die Tiere histologisch noch eine leichte Nasenreizung auf (minimale Entzündung an der Mukosa). Für die Reizwirkung kann damit eine LOAEC von 197 ml/m³ abgeleitet werden. Die NOAEC für die hämatologischen Effekte ist 418 ml/m³. Die NOAEC für Körpergewichtsbeeinträchtigung ist 197 ml/m³.

Aus einer 14-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten mit Exposition gegen 0, 101, 307 oder 650 ml Acetylaceton/m³ kann eine NOAEC von 101 ml/m³ abgeleitet werden. Bei der mittleren Konzentration von 307 ml/m³ zeigten sich leichte Auswirkun-

gen auf das Körpergewicht der weiblichen Tiere (5 % niedriger als bei Kontrolltieren), das hämatologische System (4 % erniedrigte Erythrozytenzahl, geringe Erhöhung des MCV (mittleres Zellvolumen der Erythrozyten), geringe Erniedrigung des Hämatokritwertes), das Serum (geringe Erniedrigung des Calciumgehalts) und auf die Ausscheidung im Urin (geringe Erhöhung der Bilirubinkonzentration und des Urobilinogenwertes). Die Wirkungen waren reversibel und in der Nachbeobachtungsgruppe nicht mehr nachweisbar. Acetylacetone bewirkte in steiler Dosis-Wirkungsbeziehung bei 650 ml/m³ schwere Gehirnschäden (akute degenerative Veränderungen der Vestibularkerne, der Kleinhirnerkerne und des Corpus striatum) und Degeneration des Thymus. Letalität bei allen weiblichen Tieren und einem Drittel der männlichen Tiere trat zwischen dem 12. (10 Expositionen) und dem 38. (28 Expositionen) Tag auf. Nach einmonatiger Exposition gegen 650 ml/m³ wurden bei den überlebenden Tieren neurologische Verhaltensstörungen beobachtet, die sich jedoch bei späteren Untersuchungen nach zwei und drei Monaten nicht mehr zeigten. Nach Versuchsende wiesen die überlebenden, männlichen Tiere neuropathologische Veränderungen (Enzophalomalazie, Vermehrung und Neubildung von Gliafasern), minimale Plattenepithelmetaplasien im vorderen Bereich der Nase, reduziertes Körpergewicht, reduzierte Organengewichte, Lymphozytose und geringe Veränderungen der klinisch-chemischen Werte von Blut und Urin auf. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung zeigte keine Anzeichen einer peripheren Neuropathie. Viele der Effekte waren in der Nachbeobachtungsgruppe weniger stark ausgeprägt (Dodd et al. 1986; Garman et al. 1995; Union Carbide 1985). Diese Studie ist in der Begründung 2007 ausführlich dargestellt. Die NOAEC für histologische Nasenbefunde ist 307 ml/m³. Wegen der geringfügigen systemischen Befunde bei 307 ml/m³ dürfte die NAEC bei 200 ml/m³ liegen.

Orale Aufnahme

Eine zweiwöchige Schlundsondengabe von 0, 100, 500 oder 1000 mg/kg KG und Tag an männliche Ratten ergab bei 100 mg/kg KG und Tag keine histologischen Auffälligkeiten; die Tiere waren jedoch leicht geschwächt und ein Tier zeigte nach der 11. Gabe Kopfneigungen. In der nächsthöheren Dosisgruppe von 500 mg/kg KG und Tag waren die Tiere bereits nach vier Gaben moribund (Eastman Kodak Co 1979; Begründung 2007).

Die Schlundsondengabe von 250 mg/kg KG zweimal täglich war bei männlichen Ratten (je fünf Tiere/Gruppe) innerhalb von vier Tagen letal. Zu pathologisch erhöhtem Muskeltonus und Kopfneigung bei einem Tier sowie extremer Schwäche und Tremor bei einem weiteren Tier führte die zweimal täglich per Schlundsonde verabreichte Gabe von 150 mg/kg KG. Eine sechswöchige Schlundsondengabe von 100 mg/kg KG (zweimal täglich) verursachte keine adversen Effekten, eine anschließende Gabe von 125 mg/kg KG an die verbliebenen vier Tiere führte zum Tod nach 7–44 Gaben. Die Tiere zeigten Teillähmungen, Tremor und Ataxie. Die histologische Untersuchung der Gehirne aller behandelten Tiere ergab perivaskuläre Ödeme, Blutungen in den Virchow-Robin-Räumen und endotheliale Zellschwellungen im Gehirnstamm und dem Cerebellum, zudem ZNS-Läsionen und bilaterale symmetrische Bereiche an Enzophalomalazie sowie Gliosen (k. w. A.; Eastman Kodak

Co 1979; NLM 2007). Aufgrund der Versuchsdurchführung (Tiere mehrfach eingesetzt) wird die Studie als nicht valide beurteilt.

Die Schlundsondengabe von 0, 250, 500 oder 1000 mg Acetylaceton/kg KG und Tag an je zwei männliche Neuseeländer-Kaninchen (5 Tage/Woche, einmal täglich) bewirkte bei den Tieren aus den 500- und 1000-mg/kg-Gruppen massive Gehirn- und Thymusschädigungen sowie Lungenstau und Letalität. Die beiden Tiere der 250-mg/kg-Gruppe zeigten nach 14 Tagen außer einer Entzündung der Lunge bei einem Tier keine weiteren histologischen Läsionen (k. w. A.; Eastman Kodak Co 1979).

Dermale Aufnahme

Nach neuntägiger okklusiver dermaler Applikation von 0, 244, 975 oder 1463 mg/kg KG und Tag (sechs Stunden pro Tag) an je sechs bis zwölf weibliche und männliche Neuseeländer-Kaninchen traten an der Haut Erytheme und Ödeme auf, die bei der niedrigsten Dosis nur minimal ausgeprägt waren. Ab einer Dosis von 975 mg/kg KG und Tag wurden reduzierte Futtaufnahme und verminderte Körpergewichtszunahme beobachtet. Die beobachteten hämatologischen Veränderungen wie Erhöhung von Erythrozytenzahl, Hämatokritwert und Hämoglobingehalt gingen einher mit der Dehydration der Tiere. Die Gehalte an Glukose, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Phosphor und Chlorid sowie die Aktivitäten von Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Laktatdehydrogenase (LDH) waren im Serum erhöht. Nach der Gabe von 975 mg/kg und Tag verendeten 1 von 6 männlichen und 3 von 6 weiblichen Tieren am 3. und 4. Tag. Bei den überlebenden Tieren kam es zu Hypoaktivität, Tremor, Krämpfen, unkoordinierten Bewegungen, Atemnot, vermehrtem Speichelfluss und Erschöpfung. Neuropathologisch wurden Hämorrhagien und neuronale Degenerationen im Gehirn beobachtet. Hämorrhagien zeigten sich im piriformen Cortex sowie in Kleinhirnrinde, Thalamus, Hypothalamus, Mandelkern, Pons und Medulla oblongata. Neuronale Degenerationen fanden sich im piriformen Cortex, im Globus pallidus und im Hippocampus. Der Thymus einiger Tiere wies Hämorrhagien und Kongestionen auf. Die höchste Dosis von 1463 mg/kg KG und Tag führte zum Tod von 5 der 12 männlichen und 7 der 12 weiblichen Tiere (Tag 2–5). Es wurden keine peripheren Neuropathien gesehen (Ballantyne 2001 a, b; Begründung 2007). Der NOAEL der systemischen Toxizität beträgt in dieser Studie 244 mg/kg KG und Tag.

Subkutane Aufnahme

Die subkutane Gabe von 200 mg Acetylaceton/kg KG und Tag über einen Zeitraum von 40 Wochen (fünf Tage/Woche) oder 200 mg 2,5-Hexandion/kg KG und Tag über einen Zeitraum von 14 Wochen an Gruppen von je acht Donryu-Ratten führte zu einem signifikanten Absinken der motorischen (mNLG) und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit (sNLG) bei Acetylaceton auf 81 % mNLG und 90 % sNLG im Vergleich zur Kontrolle und bei dem stärker wirksamen 2,5-Hexandion auf 40 % mNLG und 52 % sNLG. Das Absinken der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit begann in der 10. Woche und das Absinken der sensorischen Nervenleitgeschwin-

digkeit in der 8. Woche nach Beginn der Acetylacetongabe. Die Amplituden der Muskel- und Nervenaktionspotentiale nahmen bei beiden Stoffen signifikant ab, wobei auch dieser Effekt bei 2,5-Hexandion stärker war und früher begann. Aus dem zeitlichen Verlauf der elektrophysiologischen Effekte kann geschlossen werden, dass Acetylaceton bei einer länger als 40 Wochen dauernden Exposition keine Zunahme der Effekte bewirkt. Im Gegensatz dazu nahm für 2,5-Hexandion die Effektstärke ab etwa der 8. Woche stetig zu. Bereits wenige Wochen nach Beginn der subkutanen Gabe war das Körpergewicht der Tiere bei beiden Stoffen um mehr als 10 % geringer als das der Kontrolltiere. Die Tiere zeigten nach Verabreichung von Acetylaceton verstärkten Speichelfluss direkt nach der Gabe, träge Bewegung und spastische Paralyse der hinteren Gliedmaßen (7/8). Wiederholte subkutane Injektionen von 400 mg/kg KG waren bei Acetylaceton letal, nicht jedoch bei 2,5-Hexandion. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen dieser beiden Neurotoxine, dass die Mechanismen der Toxizität für beide Stoffe unterschiedlich sind und 2,5-Hexandion hauptsächlich peripher wirkt und Acetylaceton auch eine starke Wirkung auf das zentrale Nervensystem besitzt (Misumi und Nagano 1984; Nagano et al. 1983).

In einer parallel durchgeführten Studie führte die subkutane Gabe von 200 mg Acetylaceton/kg KG und Tag an sechs Donryu-Ratten über einen Zeitraum von 15 Wochen (5 Tage/Woche) nach 15 Tagen zu verstärktem Speichelfluss (4/6 Tieren) sowie nach 45 Tagen zu Störungen des Ganges (3/6 Tieren) und spastischer Paralyse der hinteren Gliedmaßen. Neurophysiologische Messungen ergaben nach 8–10 Wochen signifikant reduzierte motorische und sensorische Nervenleitgeschwindigkeiten (ECB 2000; Misumi und Nagano 1984).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Haut

Acetylaceton zeigt eine leichte Reizwirkung an der Haut von Kaninchen (Begründung 2007).

Auge

In einer in zwölf europäischen Laboren durchgeführten vergleichenden Bewertung des „Bovine Corneal Opacity and Permeability Test“ (BOCP) wird Acetylaceton mit einem Wert von 59,8 als stark reizend bewertet. Die Klassifikation für das In-vitro-Testsystem beinhaltet folgende Einstufungen: 0–25 – leicht reizend, 25,1–55 – mäßig reizend, >55 – stark reizend. Dies widerspricht den In-vivo-Daten, nach denen Acetylaceton als nur schwach reizend bewertet wird (Gautheron et al. 1994; Begründung 2007).

Reproduktionstoxizität

Es liegen keine neuen Daten hierzu vor.

In einem inhalativen Dominant-Letal-Test wurden je 20 männliche F-344-Ratten gegen 0, 99, 412 oder 694 ml Acetylaceton-Dampf/m³ (sechs Stunden/Tag) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen exponiert. Danach erfolgte eine Verpaarung mit jeweils zwei nicht exponierten weiblichen Ratten pro Woche an acht aufeinanderfolgenden Wochen. Die männlichen Tiere zeigten eine Körpergewichtsreduzierung in den beiden hohen Expositionsgruppen. Acht Wochen nach der Verpaarung ergaben sich bei den männlichen Tieren keine histopathologischen Veränderungen in Gehirn, Thymus oder Testis. In den beiden hohen Dosisgruppen traten nach der Verpaarung leichte reproduktive und gestationale Effekte auf (Begründung 2007; Tyl et al. 1989). Die NOAEC für Fertilität liegt damit bei 99 ml/m³.

In einer inhalativen Studie zur Entwicklungstoxizität in Anlehnung an OECD-Prüfrichtlinie 414 wurden 25 trächtige F344-Ratten vom sechsten bis zum 15. Trächtigkeitstag gegen Dampf-Konzentrationen von 0, 53, 202 oder 398 ml/m³ exponiert. Fetotoxizität zeigte sich bei 202 ml/m³ und 398 ml/m³ in Form von statistisch signifikant reduzierten fetalen Körpergewichten (3 % bzw. 10 %). Die Inzidenz einer viszeralen Variation (partielle fetale Atelektase) war bei 398 ml/m³ statistisch signifikant erhöht. Dies betraf 14 von 90 Feten in 12 von 20 Würfen (60 %) im Gegensatz zu acht von 96 Feten in fünf von 22 Würfen (22,7 %) in der Kontrollgruppe. Auch traten bei dieser Konzentration signifikant vermehrt Ossifikationsverzögerungen, insbesondere an Hals- und Brustwirbeln sowie an den Zehen der Hintergliedmaßen auf. Maternaltoxizität wurde bei 398 ml/m³ mit einer beginnenden Körpergewichtsabnahme um 3 % während der ersten drei Tage nach Behandlungsbeginn (6.–9. Gestationstag) und einer signifikant reduzierten Körpergewichtszunahme von bis zu 53 % bis Behandlungsende (15. Gestationstag) beobachtet (Begründung 2007; Tyl et al. 1990). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität liegt bei 53 ml/m³. Die NOAEC für Maternaltoxizität ist mit 202 ml/m³ zu bewerten.

Genotoxizität

In vitro wurde mit Acetylaceton ein uneinheitlich genotoxisches Potenzial in Mutagenitätstests an Bakterien und in Säugerzellen beobachtet (Begründung 2007). Ein weiterer, noch nicht in der Begründung 2007 beschriebener bakterieller Mutagenitätstest mit den Salmonella-Stämmen TA98, TA100 sowie der E. coli-Kultur pKM101 zeigte mit und ohne Zusatz einer metabolischen Aktivierung keine Mutagenität (NTP 2007 a).

In vivo besitzt Acetylaceton ein klastogenes Potential nach intraperitonealer Applikation, aber nicht nach inhalativer Exposition (Begründung 2007). Seit der Begründung 2007 sind weitere Studien hinzugekommen, die im Folgenden beschrieben werden. Nach zweimaliger Schlundsondengabe von 0, 400 oder 800 mg Acetylaceton in Wasser/kg KG an Gruppen von je sieben Wistar Ratten wurde vier und 24 Stunden vor der Zellpräparation in Hepatozyten und Dünndarmzellen keine Genotoxizität im Comet Assay gefunden. Allerdings sind Leber und Dünndarm keine Hauptzielorgane von Acetylaceton. Als positive Kontrolle wurde Methylmethansulfonat eingesetzt (ECHA 2016). Eine viermalige Schlundsondengabe an männliche B6C3F1-Mäuse von 0, 250, 500, 750 oder 1000 mg Acetylaceton in Mais-

keimöl/kg KG und Tag führte im Mikronukleustest mit peripheren Blutzellen ab 750 mg/kg KG und Tag zu einem positiven Ergebnis (k. w. A.; NTP 2007 b). Bei Ratten verursachte bereits die Gabe von 250 mg/kg KG nach vier Tagen einen moribunden Zustand (siehe Abschnitt orale Aufnahme; Begründung 2007), so dass hier auch bei Mäusen von einer hohen Toxizität bei 750 mg/kg KG ausgegangen werden muss.

Bewertung

Kritische Effekte sind Neurotoxizität, Wirkungen auf das Blut, Körpergewichtsreduktion und Reizwirkung.

MAK-Wert. Die angenommene NAEC der 14-Wochen-Inhalationsstudie für systemische Effekte dürfte bei etwa 200 ml/m³ liegen, da die Effekte bei 307 ml/m³ marginal waren (Garman et al. 1995).

Bei Ratten wurde nach neuntägiger Exposition gegen 800 ml/m³ keine Mortalität beobachtet, jedoch bei 14-wöchiger Exposition gegen 650 ml/m³. Die aufgetretene Letalität war verbunden mit starker Neurotoxizität auf das ZNS. Diese wurden auch nach Schlundsondengabe von Acetylaceton bei Ratten und Kaninchen berichtet. Für diesen Endpunkt muss eine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition berücksichtigt werden. Die Möglichkeit der Akkumulation des Stoffes oder seiner Metaboliten im Plasma bei wiederholter Gabe zeigt auch die Studie zur Toxikokinetik (siehe Abschnitt Toxikokinetik und Metabolismus).

Die NOAEC für hämatologische Effekte ist nach neuntägiger Exposition 400 ml/m³, die NAEC nach 14 Wochen 200 ml/m³ für Hämatologie, Serumchemie und Urinparameter. Auch für diese systemischen Effekte muss eine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition angenommen werden.

Die NOAEC für Körpergewichtsentwicklung ist nach neun Tagen 200 ml/m³, dieser Wert entspricht der NAEC nach 14 Wochen. Damit zeigt sich für diesen Endpunkt keine Wirkungsverstärkung mit zunehmender Zeitdauer.

Histologisch feststellbare Reizwirkungen, die bei 200 ml/m³ nach neun Tagen im Nasenepithel beobachtet wurden, traten in der 14-Wochen-Studie bei 307 ml/m³ nicht auf. Hier ist ebenfalls keine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition zu berücksichtigen. Die angenommene NAEC der Reizwirkung nach neun Tagen beträgt 100 ml/m³.

Die Tabelle 1 listet mögliche Grenzwertkonzentrationen am Arbeitsplatz auf, die aus den Effekten in den Inhalationsstudien abgeschätzt werden können.

Zur toxikokinetischen Übertragung des LOAEL für veränderte Nervenleitgeschwindigkeiten aus der 40-Wochen-Studie (Nagano et al. 1983) mit subkutaner Gabe von 200 mg/kg KG an Ratten in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene Resorption von 100 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen, die 40%ige inhalative Resorption sowie die abgeleitete NAEC (1:3). So errechnet sich unter Berücksichtigung der Übertragung von Tier-

Tab. 1 Mögliche Grenzwertkonzentrationen am Arbeitsplatz, die für die verschiedenen Effekte aus den vorliegenden Inhalationsstudien abgeschätzt werden können

Effekt (Studien- dauer)	LOAEC ml/m ³	NOAEC ml/m ³	NAEC ml/m ³	Wirkungs- verstär- kung mit der Zeit	Über- tragung Tier/ Mensch	Berück- sichtigung erhöhtes Atem- volumen	abge- leiteter Wert ml/m ³
Mortalität (14 Wo)	650	300		1:2	1:2	1:2	37,5
Hämatolo- gie etc. (14 Wo)	307		200	1:2	1:2	1:2	25
KG ↓ (9 Tage u. 14 Wo)	307 (14 Wo)	197 (9 Tage)	200 (14 Wo)		1:2	1:2	50
Reiz- wirkung (9 Tage)	200		100		1:3		33

versuchsergebnissen auf den Menschen (1:2) eine entsprechende Konzentration von 35 ml/m³.

Nach Inhalation von Acetylaceton steht die systemische Wirkung im Vordergrund, denn die niedrigste extrapolierte Konzentration für hämatologische Effekte ist mit 25 ml/m³ geringer als die für lokale Effekte mit 33 ml/m³.

Der MAK-Wert von 20 ml/m³ kann somit beibehalten werden.

Spitzenbegrenzung. Die systemische Wirkung steht für die Ableitung des MAK-Wertes im Vordergrund, deshalb bleibt Acetylaceton der Kurzzeitwert-Kategorie II zugeordnet. Die initiale Halbwertszeit der Muttersubstanz beträgt knapp über eine Stunde bei Ratten. Damit wird der Überschreitungsfaktor 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Seit 2007 ist Acetylaceton der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Es liegen keine neuen Daten vor.

Nach Inhalation vom 6. bis 15. Gestationstag zeigte sich bei Fischer-F344-Ratten ab 202 ml/m³ Fetotoxizität in Form von statistisch signifikant reduziertem Körpergewicht, bei 398 ml/m³ zudem eine erhöhte Inzidenz einer viszeralen Variation und vermehrt Ossifikationsverzögerungen, insbesondere an Hals- und Brustwirbeln sowie an den Zehen der Hintergliedmaßen. Gleichzeitig lag bei 398 ml/m³ Maternaltoxizität in Form von leichter Körpergewichtsabnahme während der ersten drei Tage nach Behandlungsbeginn (Gestationstage 6–9) um 3 % und einer signifikant reduzierten Körpergewichtszunahme von bis zu 53 % bis Behandlungsende (Gestationstag 15) vor. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität liegt bei 53 ml/m³, die NOAEC für Maternaltoxizität bei 202 ml/m³ (Begründung 2007; Tyl et al. 1990).

Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ergibt sich ein 1-facher Abstand der NOAEC für Entwicklungstoxizität vom MAK-Wert von 20 ml/m³.

Bei 398 ml/m³ treten Fetotoxizität, Variationen und Ossifikationsverzögerungen, aber keine Missbildungen auf. Diese Wirkungen sind eher als unspezifisch und aufgrund der deutlichen maternalen Toxizität als sekundärer entwicklungstoxischer Effekt anzusehen. Für die marginale Fetotoxizität bei 202 ml/m³ kann eine Kausalität zur maternalen Beeinträchtigung nicht eindeutig abgeleitet werden. Auf Grund der nur sehr geringen Ausprägung der unspezifischen fetalen Toxizität bei 202 ml/m³ bleibt Acetylaceton trotz der nicht ausreichenden 1- bzw. 5-fachen Abstände der NOAEC bzw. LOAEC zum MAK-Wert von 20 ml/m³ unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Literatur

- Ballantyne B (2001 a) Systemic toxicity from repeated cutaneous contact with 2,4-pentanedione. *Vet Hum Toxicol* 43: 14–18
- Ballantyne B (2001 b) 2,4-Pentanedione. *J Appl Toxicol* 21: 167–171
- Bingham E, Cofrancesco J, Powell CH (Hrsg) (2001) *Patty's toxicology*, Bd 6, Wiley & Sons, New York, NY, USA, 171–175
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Dodd DE, Garman RH, Pritts IM, Troup CM, Snellings WM, Ballantyne B (1986) 2,4-Pentanedione: 9-day and 14-week vapour inhalation studies in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 7: 329–339
- Eastman Kodak Co (1979) Hazard summary, material safety data sheet and toxicity reports on 2,4-pentanedione with attachments. HS&HFL No. 79-0359 (1979), NTIS/OTS0533573, EPA/OTS DOC ID 86-920000007, NTIS, Alexandria, VA, USA
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Pentane-2,4-dione. IUCLID dataset, 18-FEB-2000, ECB, Ispra, Italien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on pentane-2,4-dione (CAS Number 123-54-6), individual submission, first publication 02.03.2011, last modification 15.12.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Frantz SW, Ballantyne B, Leung HW (1998) Acute intravenous and inhalation pharmacokinetics of 2,4-pentanedione in the Fischer 344 rat. *Toxicol Ind Health* 14: 413–428
- Fujinaga T, Lee HL (1977) Acetylacetone as chelating reagent, extracting solvent, and electrolysis medium: Polarographic determination of uranium(VI) and iron(III). *Talanta* 24: 395–396
- Garman RH, Dodd DE, Ballantyne B (1995) Central neurotoxicity induced by subchronic exposure to 2,4-pentanedione vapour. *Hum Exp Toxicol* 14: 662–671
- Gautheron P, Giroux J, Cottin M, Audegond L, Morilla A, Mayordomo-Blanco L, Tortajada A, Haynes G, Vericat JA, Pirovano R, Gillio Tos E, Hagemann C, Deknudt G, Jacobs G, Prinsen M, Kalweit S, Spielmann H (1994) Interlaboratory assessment of the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) assay. *Toxicol In Vitro* 8: 382–392
- Gemant A (1977) Inhibition of oxidation by peroxidase of human serum. *Mol Biol Rep* 3: 283–287
- Gilbert HF, O'Leary MH (1975) Modification of arginine and lysine in proteins with 2,4-pentanedione. *Biochemistry* 14: 5194–5199

- Gilbert HF, O'Leary MH (1977) Reversible modification of aminogroups in aspartate aminotransferase. *Biochim Biophys Acta* 483: 79–89
- Ivankevitch KM, Lucas S, Marsh JA, Ziman MR, Katz ID, Bradshaw JJ (1978) Organic compounds – Their interaction with and degradation of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in vitro. *Drug Metab Dispos* 6: 218–225
- Misumi J, Nagano M (1984) Neurophysiological studies on the relation between the structural properties and neurotoxicity of aliphatic hydrocarbon compounds in rats. *British J Ind Med* 41: 526–532
- Nagano M, Misumi J, Nomura S (1983) An electrophysiological study on peripheral neurotoxicity of 2,3-butanedione, 2,4-pentanedione and 2,5-hexanedione in rats (jpn). *Sangyo Igaku* 25: 471–481
- NLM (National Library of Medicine) (2007) Acetyl acetone 123-54-6. Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- NTP (National Toxicology Program) (2007 a) Acetylacetone. NTP Technical Report Series No. A28642, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- NTP (2007 b) Acetylacetone. NTP Technical Report Series No. F92367, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2004) SIDS Initial Assessment Report, 2,4-pentanedione CAS No 123-54-6, OECD, Paris, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/PENTANEDIONE.pdf>
- Otwell HB, Cipollo KL, Dunlap RB (1979) Modification of lysyl residues of dihydrofolate reductase with 2,4-pentanedione. *Biochim Biophys Acta* 568: 297–306
- Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Tarasi DJ, Dodd DE (1989) Dominant lethal assay of 2,4-pentanedione vapor in Fischer 344 rats. *Toxicol Ind Health* 5: 463–477
- Tyl RW, Ballantyne B, Pritts I, Garman RH, Fisher LC, France KA, McNeil DJ (1990) An evaluation of the developmental toxicity of 2,4-pentanedione in the Fischer 344 rat by vapour exposure. *Toxicol Ind Health* 6: 461–474
- Union Carbide (1984) 2,4-Pentanedione acute and nine day vapor inhalation study with male and female rats. Bushy Run Research Center, Project Report No. 47-132, NTIS/OTS0536162, EPA/OTS DOC ID 88920001486, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Union Carbide (1985) 2,4-Pentanedione 14-week inhalation vapor study with rats. Bushy Run Research Center, Project Report No. 48-140, NTIS/OTS0536155, EPA/OTS DOC ID 88920001479, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Union Carbide (1995) 2,4-Pentanedione: determination of inhalation pharmacokinetics after a single vapor exposure, comparison w/intravenous pharmacokinetics in Fischer 344 rats. Bushy Run Research Center, Project Report No. 91U0114, NTIS/OTS0557692, EPA/OTS DOC ID 86950000180, NTIS, Alexandria, VA, USA

abgeschlossen am 25.07.2017