

## 2-Butanoni

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	78-93-3
<i>Indeksi No:</i>	606-002-00-3
<i>EINECS No:</i>	201-159-0
<i>Kaava:</i>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O
<i>Synonyymit:</i>	etyylimetyyliketoni metyylietyyliketoni MEK butanoni butan-2-oni
<i>Molekyylipaino:</i>	72,11
<i>Sulamispiste:</i>	-86 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	79,6 °C (101,3 kPa)
<i>Leimahduspiste:</i>	-7,5 °C
<i>Tiheys:</i>	0,805 g/cm <sup>3</sup> (20 °C, 101,3 kPa)
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	(ilma = 1)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 3,0 mg/m <sup>3</sup> (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,33 ppm
<i>Log K<sub>ow</sub> (n-oktanoli/vesi jakaantumis- kerroin):</i>	0,29 (20 °C)
<i>Höyrynpaine:</i>	10,5 kPa (20 °C) 37,0 kPa (50 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	5,4 ppm ( mg/m <sup>3</sup> )

2-Butanoni on huoneenlämpötilassa haihtuva, tulenarka, väritön neste, jolla on asetonin kaltainen pistävä tuoksu. Ilma, valo ja hapettavat aineet saattavat synnyttää räjähtäviä peroksiedeja. 2-Butanoni liukenee veteen (292 g/L; 20 °C) ja lukuisiin orgaanisiin liuottimiin (mm. etanoli, eetteri). (ATSDR 1992)

## Luokitus ja merkinnät

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Flam. Liq. 2, Eye Irrit. 2, STOT SE 3.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H225, H319, H336.

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.

## Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

2-Butanonia käytetään liuottimena lakoissa, maaleissa, liimoissa ja muissa tuotteissa. Kemikaalituoterekisteriin (Tukes) raportoitu valmistus- ja maahantuontimäärä oli noin 2900 tonnia vuonna 2017. Työterveyslaitos teki vuosina 2013–2018 241 kpl 2-butanonin työhygieenistä ilmapitoisuusmittausta työntekijöiden tehtiin mm. maalien/lakkojen valmistuksessa sekä maalaus-, lakkaus-, paino-, laminointi-, kokoonpano- ja huoltotöissä. Mitattujen pitoisuuksien keskiarvo oli 5,9 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>), mediaani 0,17 ppm (0,50 mg/m<sup>3</sup>), 90. persentiili 5,0 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>) ja vaihteluväli 0,0003–460 ppm (0,0008–1400 mg/m<sup>3</sup>).

2-Butanonin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) hengitystiealtistumisessa annettu 600 mg/m<sup>3</sup> (198 ppm) (ECHA 2018). Arvo perustuu toistuvan altistumisen aiheuttamiin systeemiin vaikutuksiin. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL-arvo 1161 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa.

## Aineenvaihdunta

2-Butanoni imeytyy nopeasti elimistöön hengitettynä ja ihon kautta (DFG, 1996; WHO, 1993). Aine kulkeutuu verenkierron mukana ja jakautuu tasaisesti elimistön eri osiin. 2-Butanoni metaboloituu maksassa 3-hydroksi-2-butanoniksi, joka pelkistyy edelleen 2,3-butaanidioliksi (USEPA, 2003). Valtaosa 2-butanonista hajoaa elimistössä vedeksi ja hiilidioksidiksi (Liira ym. 1988). Pieni osa ( $\leq 3$  %) poistuu elimistöstä uloshengitysilman mukana ja munuaisten kautta virtsaan. 2-Butanoni poistuu elimistöstä nopeasti; aineen puoliintumisaika elimistössä on noin 50 minuuttia (Dick ym. 1988).

## **Terveysvaikutukset**

### **Ihmisiä koskevat tiedot**

#### **Akuutit vaikutukset**

Vapaaehtoisilla tehdyissä kokeissa neljän tunnin altistuminen 2-butanonipitoisuudelle 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) ei vaikuttanut merkittävästi koehenkilöiden (16–25 hlöä) reaktio- tai hahmotuskykyyn, lyhytkestoiseen muistiin tai mielialaan (Dick ym. 1984, 1988, 1989, 1992). Kurkun ärsytystä ei raportoitu 2-butanonialtistumisessa merkittävästi enempää kuin kontrollitilanteessa (Dick ym. 1992).

Kokeessa, jossa vapaaehtoisia (19 hlöä) altistettiin neljän tunnin ajan 2-butanonipitoisuudelle 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>), havaittiin nenän limakalvojen värekarvatoiminnan hidastumista ja tiettyjen tulehdusmarkkereiden pitoisuuden lisääntymistä nenäeritteessä (Muttray ym. 2002). Koehenkilöt raportoivat epämiellyttävää hajua, mutta eivät kurkun, nenän tai silmien ärsytystä.

Vanhoissa, hyvin niukasti raportoiduissa tutkimuksissa altistumisen 2-butanonipitoisuudelle 300 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>) on raportoitu aiheuttaneen silmien, nenän ja kurkun ärsytystä sekä päänsärkyä (DFG, 1977). Lievää nenän ja kurkun ärsytystä on raportoitu lyhytkestoisessa altistumisessa pitoisuudelle 100 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>), ja lievää silmien ärsytystä pitoisuudessa 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) (Nelson ym. 1943).

#### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Toistuvan työperäisen 2-butanonialtistumisen neurologisia vaikutuksia selvittäneissä tutkimuksissa on ollut menetelmällisiä haasteita ja/tai samanaikaista altistumista muille liuotainaineille, mikä vuoksi niiden perusteella on vaikea vetää johtopäätöksiä 2-butanonin neurotoksisuudesta.

Niukasti raportoidussa tutkimuksessa romanialaisen tehtaan työntekijät, jotka käsitelivät työssään 2-butanonia sisältävää lakkaa (41 hlöä), raportoivat kyselyssä altistumatonta verrokkiryhmää enemmän neurologisia oireita (päänsärky, muistivaikeudet, unihäiriöt ym.) (Mitran ym. 1997). Kahdeksan tunnin keskimääräinen altistuminen 2-butanonille työvuoron aikana oli 149–342 mg/m<sup>3</sup> (49–113 ppm).

Toisessa tutkimuksessa videonauhan valmistuksessa 2-butanonille (11–127 ppm; 33–381 mg/m<sup>3</sup>) ja muille liuotainaineille (sykloheksanoni (1–9 ppm), tetrahydrofuraani

(7–22 ppm), tolueeni (2–13 ppm) altistuneet työntekijät (19 hlöä) raportoivat verrokki-ryhmää enemmän silmien, nenän ja kurkun ärsytystä sekä päänsärkyä (Chia ym. 1993). Altistuneen ryhmän suoriutuminen psykomotorisissa testeissä oli verokkiryhmää heikompaa. Altistavaan työhön raportoitiin liittyvän myös voimakasta ihoaltistumista liuotinseokselle.

Toistuva, voimakas altistuminen 2-butanonille on muutamissa tapauskuvauksissa liitetty liuotinaineivosairauden oireisiin (Seaton ym. 1992, Callender 1995, Orti-Pareja ym. 1996).

### **Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus**

Kohorttitutkimuksissa 2-butanonille jalostamotyössä altistuneilla ei havaittu suurempaa syöpäkuolleisuutta kuin väestössä keskimäärin (Alderson ja Rattan 1980, Wen ym. 1985). Liuotinaineille työssään altistuneilla lentokonemekaanikoilla havaittiin kohonnut riski sairastua luuytimen syöpään, imukudossyöpään ja rintasyöpään. Syöpäriski ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävästi kohonnut 2-butanonille altistuneissa osakohortissa (Spirtas ym. 1991, Blair ym. 1998).

## **Eläinkokeiden havainnot**

### **Akuutit vaikutukset**

2-Butanonin akuuttitoksisuus on alhainen. LD50-annos suun kautta rotilla ja hiirillä on noin 2000–6000 mg/kg bw ja ihon kautta kaneilla yli 8000 mg/kg bw (WHO, 1993).

2-Butanonin iho- ja silmä-ärsyttävyyttä selvittäneiden kokeiden tulokset ovat vaihtelevia (WHO, 1993). Vanhassa laboratoriodien välisessä vertailututkimuksessa 2-butanoni luokiteltiin silmiä, mutta ei ihoa, ärsyttäväksi (Weil ja Scala 1971).

### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Toistuvan altistumisen kokeessa, jossa rottia (30/ryhmä) altistettiin 2-butanonille hengitysteitse 90 päivän ajan (6 h/pvä, 5 pvä/vko) annostasoilla 0, 1250, 2500 ja 5000 ppm (0, 3750, 7500 ja 15 000 mg/m<sup>3</sup>), havaittiin korkeimmalla annoksella 5000 ppm (15 000 mg/m<sup>3</sup>) lievä painon lasku kontrollieläimiin verrattuna (Cavender ym. 1983). Naarasrotilla havaittiin kaikilla annoksilla annoksesta riippuva maksan painon nousu, ja korkeimmalla annoksella myös korkeampi maksan suhteellinen paino kontrollieläimiin verrattuna. Urosrotilla vaikutuksia maksan painoon havaittiin vain korkeimmalla annoksella. Korkeimmalla annoksella raportoitiin naarasrotissa myös maksa-

entsyymipitoisuuden muutoksia seerumissa ja aivojen painon alentumaa. Histopatologisissa tutkimuksissa ei havaittu muutoksia maksassa tai muissa kudoksissa. Hermostoon toimintaan liittyvissä kokeissa ei havaittu altistumiseen liittyviä vaikutuksia. Eläimillä ei havaittu nenän ärsytystä. Lieviä tulehduksellisia muutoksia nenässä ja hengitysteissä havaittiin saman verran altistuneissa kuin kontrollieläimissä, ja niiden oletettiin liittyvän eläinten mahdolliseen mykoplasmainfektiin.

Vanhemmissa, lyhytkestoisemmissa ja niukasti raportoiduissa toistuvan altistumisen eläinkokeissa ei ole saatu viitteitä siitä, että 2-butanoni vahingoittaisi hermostoa tai aiheuttaisi muita pysyviä neurologisia muutoksia (USEPA 2003).

2-Butanonin ihoherkistävyyttä selvittäneessä hiiren korvan turpoamiskokeessa ei nähty merkkejä allergisesta ihoreaktioista (Gad ym. 1986).

2-Butanonin on eläinkokeissa todettu voimistavan n-heksaanin ja 2-heksanonin hermostovaikutuksia (Altenkirch ym. 1978; Saida ym. 1976).

### **Genotoksisuus ja karsinogeenisuus**

Bakteeri- ja nisäkässoluilla tehtyjen mutageenisuustutkimusten sekä hiirillä ja hamstereilla tehtyjen mikrotumatutkimusten tulokset ovat olleet negatiivisia (WHO, 1993, DGF, 1996). Tutkimustietoa 2-butanonin karsinogeenisuudesta koe-eläimissä ei ole saatavilla.

### **Lisääntymistoksisuus**

Kehitystoksisuuskokeessa, jossa tiineitä rottia (18-19/ryhmä) altistettiin 2-butanonille annostasoilla 0, 400, 1000 ja 3000 ppm (0, 1200, 3000, 9000 mg/m<sup>3</sup>) (GD 6–15, 7 h/pvä), havaittiin korkeimmalla annoksella (3000 ppm; 9000 mg/m<sup>3</sup>) sikiöillä lisääntynyt esiintyvyys kylkiluiden kehityshäiriöissä kontrollieläimiin verrattuna (Deacon ym. 1981). Korkeimmalla annoksella myös emojen painonkehitys oli alentunut. Muutoksia muiden epämuodostumien esiintyvyydessä, elävien sikiöiden määrässä tai sikiöiden koossa ei havaittu.

Vastaavassa kokeessa, jossa tiineitä hiiriä (23-28/ryhmä) altistettiin 2-butanonille annostasoilla 0, 400, 1000 ja 3000 ppm (0, 1200, 3000, 9000 mg/m<sup>3</sup>) (GD 6–15, 7 h/pvä), havaittiin korkeimmalla annoksella (3000 ppm; 9000 mg/m<sup>3</sup>) lievä sikiöiden painon alentuma ja lisääntynyt esiintyvyys rintalastan kehityshäiriöissä kontrollieläimiin verrattuna (Schwetz ym. 1991). Rintalastan kehityshäiriöiden esiintyvyydessä havaittiin myös annoksesta riippuva trendi, vaikka esiintyvyys oli tilastollisesti

merkittävästi lisääntynyt vasta korkeimmalla annoksella. Emojen painonkehityksessä ei havaittu muutoksia, mutta emoilla havaittiin annoksesta riippuva maksan painon nousu, joka oli tilastollisesti merkittävä korkeimmalla annostasolla.

Kokeessa, jossa tiineitä rottia (19-23/ryhmä) altistettiin 2-butanonille annostasoilla 0, 1000, 2000, 4000 ja 6000 ppm (0, 3000, 6000, 12 000, 18 000 mg/m<sup>3</sup>) (GD 6–20, 6 h/pvä), havaittiin annoksesta riippuva sikiöiden painon lasku, joka oli tilastollisesti merkittävä annostasolla  $\geq 2000$  ppm (6000 mg/m<sup>3</sup>) (Saillenfait ym. 2006). Rintalastan kehityshäiriöiden esiintyvyys oli kohonnut annostasolla  $\geq 4000$  ppm (12 000 mg/m<sup>3</sup>). Myös emojen ruuankulutus ja painonkehitys oli alentunut annostasolla  $\geq 4000$  ppm (12 000 mg/m<sup>3</sup>). Muiden epämuodostumien esiintyvyydessä tai elävien sikiöiden määrässä ei havaittu muutoksia.

## 2-Butanonin riskinarviointeja

EU:n tieteellinen työhygieenisääntöjen raja-arvoehdotuksia valmisteleva komitea (SCOEL) esitti vuonna 1999 2-butanonin työhygieeniseksi ohjeraja-arvoksi 200 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) kahdeksan tunnin altistumisessa ja 300 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>) lyhytaikaisessa (15 min) altistumisessa (SCOEL 1999). Raja-arvoesityksen perusteena oli rotilla tehty 90 päivän hengitystiealtistumiskoe (NOEC-pitoisuus 2500 ppm (7500 mg/m<sup>3</sup>)) (Cavender ym. 1983) sekä vapaaehtoisilla tehdyt lyhytaikaiset (4 h) altistumiskokeet, joissa ei havaittu merkittäviä vaikutuksia altistumistasolla 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) (Dick ym. 1984; 1988; 1989; 1992).

Saksalainen MAK-komitea on asettanut samoihin vapaaehtoisilla tehtyihin lyhytaikaisiin altistumiskokeisiin perustuen 2-butanonin työhygieeniseksi ohjeraja-arvoksi 200 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) kahdeksan tunnin altistumisessa (DFG 1996). Komitea arvioi 2-butanonin voivan aiheuttaa silmien, nenän ja kurkun ärsytystä sekä neurologisia vaikutuksia altistumistason ylittäessä 300 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>). Arvio perustui pääasiassa vanhoihin sekundaaritietolähteisiin (DFG 1976). Komitea totesi NOEC-pitoisuuden kehitystoksille vaikutuksille rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa olevan 1000 ppm (3000 mg/m<sup>3</sup>) (Deacon ym. 1981; Schwetz ym. 1991). Komitea arvioi ohjeraja-arvon 200 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) kahdeksan tunnin altistumisessa suojaavan myös mahdollisilta kehitystoksilta vaikutuksilta. Hiirillä tehdyn herkistävyyskokeen (Gad ym. 1986) perusteella 2-butanonin ei arvioitu olevan ihoa herkistävä.

Yhdysvaltojen ympäristövirasto teki vuonna 2003 2-butanonille riskinarvion, jonka yhteydessä määritettiin myös RfC-pitoisuus (USEPA 2003). RfC on arvio aineen ilmapitoisuudesta, jolle ihminen voi altistua koko elämänsä ajan ilman merkittävää riskiä

haittavaikutuksista. Virasto ei huomionnut arviossaan ihmistutkimuksia, koska näistä saadaan vain vähän annos-vastetietoa. Virasto arvioi, että 2-butanonin kriittinen vaikutus eläinkokeissa on kehitystoksisuus, ja määrittä rotilla ja hiirillä tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa (Deacon ym. 1981; Schwetz ym. 1991) havaittujen sikiövaikutusten (kylkiluiden ja rintalastan kehityshäiriöt, alentunut paino) perusteella RfC-arvon  $5 \text{ mg/m}^3$  (~2 ppm) (USEPA 2003). Arvon asettamisessa käytettiin tilastollista benchmark dose -lähestymistapaa.

## HTP-arvon perusteet

2-Butanonin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat aineen ärsytys- ja hermostovaikutukset sekä mahdollinen kehitystoksisuus.

Altistuminen 2-butanonipitoisuudelle 200 ppm ( $600 \text{ mg/m}^3$ ) (4 h) vaikutti koehenkilöiden nenän värekarvatoimintaan ja lisäsi tulehdusmarkkereiden pitoisuutta nenäeritteessä. Ärsytysvaikutuksia tai vaikutuksia reaktio- tai hahmotuskykyyn, lyhytkestoiseen muistiin tai mielialaan ei havaittu.

Lieviä, mahdollisesti emotoksisuuteen liittyviä kehitystoksisia vaikutuksia on eläinkokeissa havaittu altistumistasoilla  $\geq 2000 \text{ ppm}$  ( $6000 \text{ mg/m}^3$ ). NOAEC-pitoisuus kehitys- ja emotoksisille vaikutuksille oli 1000 ppm ( $3000 \text{ mg/m}^3$ ).

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että 2-butanonin aiheuttamia terveysvaikutuksia voidaan estää asettamalla aineen HTP-arvoksi 20 ppm ( $60 \text{ mg/m}^3$ ) (8 h vertailupitoisuus). Ehdotettu HTP-arvo on 50 kertaa alhaisempi kuin kehitystoksisuustutkimusten NOAEC-pitoisuus, ja sen arvioidaan suojaavan myös 2-butanonin mahdollisilta kehitystoksisilta vaikutuksilta. Akuuttien ärsytys- ja hermostovaikutusten ehkäisemiseksi esitetään lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi 100 ppm ( $300 \text{ mg/m}^3$ ).

2-Butanoni imeytyy helposti ehjän ihon läpi (huomautus ”iho”).

## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huom.
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	2005	-	-	100	300	Iho
Ruotsi	2015	50	150	300	900	
Tanska		50	145	100	300	
Alankomaat	2007	-	590	-	900	
Belgia		200	600	300	900	
Iso-Britannia		200	600	300	899	
Ranska	2007	200	600	300	900	
Saksa (BAuA/AGS)	1996	200	600	200	600	
Saksa (DFG)	1996	200	600	200	600	Iho
Sveitsi		200	600	200	600	
Espanja		200	600	300	900	
EU (SCOEL)	1999	200	600	300	900	Iho
USA (ACGIH)	1992	200	590	300	885	
USA (NIOSH)		200	590	300	885	
USA (OSHA)		200	590	-	-	
Kanada, Ontario		200	-	300	-	
Kanada, Quebec		50	150	100	300	
<b>Ehdotus, Suomi</b>	<b>2019</b>	<b>20</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>Iho</b>

(ACGIH 2018, IFA 2018)

\* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).



## Viitteet

- ACGIH (2018). 2018 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).
- Alderson M, Rattan N (1980). Mortality of workers on the isopropyl plant and two MEK dewaxing plants. *Br J Ind Med* 37: 85-90.
- Altenkirch H, Stoltenburg G, Wagner HM (1978). Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethyl-ketone (MEK). *J Neurol* 219: 159-170.
- ATSDR (1992). Toxicological profile for 2-butanone. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta (GA).
- Blair A, Hartge P, Stewart PA ym. (1998). Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: Extended follow up. *Occup Environ Med* 55: 161-171.
- Callender TJ (1995). Neurotoxic impairment in a case of methyl ethyl ketone exposure. *Arch Environ Health* 50: 392.
- Cavender FL, Casey HW, Salem H ym. (1983). A 90-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 3: 264-270.
- Chia SE, Ong CN, Phoon WH ym. (1993). Neurobehavioural effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *NeuroTox* 14: 51-56.
- Deacon MM, Pilny MD, John JA ym. (1981). Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 59: 620-622.
- DFG (1976). 2-Butanon. MAK-Wert. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn.
- DFG (1996). 2-Butanon. MAK-Wert. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn.
- Dick R, Setzer J, Wait R ym. (1984). Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int Arch Occup Environ Health* 54: 91-109.
- Dick R; Setzer J; Taylor B ym. (1989). Neurobehavioral effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Br J Ind Med* 46: 111-21.
- Dick RB, Brown WD, Setzer JV ym. (1988). Effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Toxicol Lett* 43: 31-49.
- Dick RB, Krieg Jr. EF, Setzer J ym. (1992). Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 19: 453-73.

ECHA (2018). Butanone. Registration dossier. European Chemicals Agency, Helsinki. (viitattu 7.12.2018)

Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW ym. (1986). Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol Appl Pharmacol* 84: 93-114.

IFA (2018). Butan-2-one. GESTIS International Limit Values. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin. (viitattu 7.12.2018)

Liira J, Riihimäki V, Pfaffli, P (1988). Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 60: 195-200.

Mitran E, Callender T; Orha, B ym. (1997). Neurotoxicity associated with occupational exposure to acetone, methyl ethyl ketone, and cyclohexanone. *Environ Res* 73: 181-188.

Muttray A, Jung D, Klimmek L ym. (2002). Effects of an external exposure to 200 ppm methyl ethyl ketone on nasal mucosa in healthy volunteers. *Int Arch Occupat Environ Health* 75: 197-200.

Nelson KW, Ege JF, Ross M ym. (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25: 282-285.

Orti-Pareja M, Jimenez-Jimenez FJ, Miquel J ym. (1996). Reversible myoclonus, tremor, and ataxia in a patient exposed to methyl ethyl ketone. *Neurol* 46: 272.

Saida K, Mendell JR, Weiss HS (1976). Peripheral nerve changes induced by methyl n-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J Neuropath Exp Neurol* 35: 205-225.

Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP ym. (2006). Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. *Food Chem Toxicol* 44: 1287-1298.

Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ (1974). Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 28: 452-464.

SCOEL (1999). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-butanone. SCOEL/SUM/5. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Brussels.

Seaton A, Jellinek EH, Kennedy P (1992). Major neurological disease and occupational exposure to organic solvents. *Quart J Med* 84: 707-712.

Spietas R, Stewart PA, Lee JS ym. (1991). Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility: I. Epidemiological results. II. Exposures and their assessment. *Br J Ind Med* 48: 515-537.

TTL (2018). Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. Julkaisematon.

USEPA (2003). Toxicological review of methyl ethyl ketone. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.

Weil CS, Scala RA (1971). Study of intra- and interlaboratory variability in the results of rabbit eye and skin irritation tests. *Toxicol Appl Pharmacol* 19: 276-360.

Wen CP, Tsai SP, Weiss NS ym. (1985). Long-term mortality study of oil refinery workers. IV. Exposure to the lubricating-dewaxing process. *J Natl Cancer Inst* 74: 11-18.

WHO (1993). Methyl ethyl ketone. Environmental Health Criteria 143. World Health Organization, Geneva.