

Richtwerte für Methylmethacrylat in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation

- IUPAC-Name: 2-Methylpropensäuremethylester
- Synonyme: Methylmethacrylat, Methyl-2-Methylpropenoat, Methacrylsäuremethylester
- CLP-Index-Nr.: 607-035-00-6
- EG-Nr.: 201-297-1
- CAS-Nr.: 80-62-6
- Summenformel: $C_5H_8O_2$
- Strukturformel (Daten nach ECHA

[1]):



Physikalische und chemische Eigenschaften

Methylmethacrylat (MMA) ist bei Raumtemperatur eine klare, farblose, entzündliche Flüssigkeit von mäßiger Wasserlöslichkeit und mit einem intensiv reizend-beißendem und fruchtartigem Geruch [2]. Da MMA unter Einwirkung von Licht, Wärme und chemischen Katalysatoren leicht polymerisiert, werden den im Handel erhältlichen Produkten Inhibitoren wie 2,4-Dimethyl-6-tert-Butylphenol, Hydrochinon oder p-Methoxyphenol in Konzentrationen von 2–100 ppm zugesetzt [3].

- Stoffname: Methylmethacrylat (MMA)
- Molmasse: 100,12 g/mol
- Schmelzpunkt: -48 °C
- Siedepunkt bei 1013 hPa: 100–101 °C; 83 °C (Azeotrop mit Wasser)
- Dampfdruck: 42 hPa (bei 20 °C)
- Relative Gasdichte (Luft = 1): 3,48

- Wasserlöslichkeit: 16 g/l (bei 20 °C)
- Verteilungskoeffizient $\lg K_{\text{Octanol/Wasser}}$: 1,38 (bei 20 °C)
- Umrechnung (20 °C): 1 ml/ $m^3 = 4,16\text{ mg}/m^3$, 1 $mg/m^3 = 0,24\text{ ml}/m^3$

Vorkommen und Anwendung

Natürliche Vorkommen von MMA sind nicht bekannt. Die großtechnische Herstellung erfolgt aus Acetoncyanhydrin, durch Oxidation von Isobuten oder tert-Butanol, durch Veresterung von Methacrylsäure oder in einem neueren Verfahren aus Ethen und Kohlenstoffmonoxid [3]. Verwendung findet MMA in erster Linie als Monomer zur Herstellung hochmolekularer polymerer Kunstharze, die beispielsweise in der Zahnheilkunde für Zahnersatz und in der Orthopädie für künstliche Skeletteile und als Knochenzement eingesetzt werden. In der Kosmetik dient MMA zur Herstellung künstlicher Fingernägel und Nagelmodellage [4]. Im technischen Bereich wird MMA vor allem zur Herstellung von Acrylglas verwendet, außerdem in Mischpolymeren, in der Farb- und Lackherstellung sowie als Bestandteil von Klebstoffen [3]. Eine weitere Expositionsmöglichkeit in Innenräumen ergibt sich insbesondere aus den folgenden Anwendungen: Klebstoffe und Dichtstoffe, Maschinenspülmittel/-detergentien, Automobilpflegeprodukte, Farben und Beschichtungen, Duftstoffe und Raumsprays [5].

Exposition

Innenraumluft

Zum Vorkommen von MMA in der Luft von Wohnungen, Schulen, Kindergärten und Büroräumen liegen nur wenige Angaben vor (siehe Tab. 1). So konnten Eis et al. [6] bei der Untersuchung von Wohnungen, die überwiegend im Ballungsraum Berlin lagen, 1999–2003 in 39 von 53 Wohnungen MMA bestimmen, wobei das 95. Perzentil nur bei $1,8\text{ }\mu\text{g}/m^3$ lag. Auf der Basis von 3619 Messungen wurde in den Jahren 2006–2012 in Innenräumen lag der Median unterhalb der Bestimmungsgrenze von $1\text{ }\mu\text{g MMA}/m^3$ (12 % >Bestimmungsgrenze) und das 95. Perzentil bei $1,5\text{ }\mu\text{g}/m^3$ [7]. Demnach dürften die Konzentrationen üblicherweise unter oder im Bereich der Nachweisgrenze liegen. Auch Zhu et al. [8] konnten 2002–2003 in Kanada MMA nur in 11 von 75 Innenräumen mit einem Mittelwert von $0,5\text{ }\mu\text{g}/m^3$ (Bereich: $<0,01\text{--}1,12\text{ }\mu\text{g}/m^3$) bestimmen.

In Einzelfällen können jedoch um mehrere Größenordnungen höhere Spitzenwerte auftreten. So wurden im Zuge nicht sachgerecht ausgeführter Sanierungsarbeiten an einem Wohngebäude in Berlin in einer Wohnung sowie in einer Kindertagesstätte in dem Gebäude Spitzenbelastungen an MMA von $13.000\text{ }\mu\text{g}/m^3$ gemessen [9]. Nach einem Jahr war der Gehalt nach Maßnahmen auf $2\text{--}14\text{ }\mu\text{g}/m^3$ zurückgegangen. In einem Pilotprojekt zu Lösemitteln in der Luft von sieben Nagelstudios in München wurden Konzentrationen von MMA im Bereich von $2100\text{--}16.000\text{ }\mu\text{g}/m^3$ gemessen [10]. Auch im

Tab. 1 Konzentrationen von Methylmethacrylat (MMA) in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten

Referenz	N	% >BG	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95. Perzentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Innenraum
Hofmann & Plieninger [13]	1828	14	<1,0	2,5	500	Büro, Wohnung, Schule, Kita u. a.
Eis et al. 2005 [6]	39	13	<1,0	1,8	3,0	Wohnungen
Hofmann et al. 2014 [7]	701	14	<1,0	2,0	–	Wohnungen
Hofmann et al. 2014 [7]	1776	11	<1,0	1,4	–	Büroräume
Hofmann et al. 2014 [7]	496	10	<1,0	1,0	–	Klassenräume

BG Bestimmungsgrenze. In allen Studien ist die BG = $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Rahmen der Untersuchung von 77 Nagelstudios in Kalifornien wurde ein geometrisches Mittel von $1430 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gefunden [11]. Eine weitere besondere Expositionssituation können 3D-Drucker darstellen, bei denen ein thermoplastischer Kunststoff geschmolzen und Schicht für Schicht auf eine bewegliche Trägerplatte aufgetragen wird. Wenn als Kunststoffmaterial Polylactid (PLA) verwendet wurde, ließ sich in einem kleineren, schlechter belüfteten Büroraum beim Drucken eine mittlere Konzentration von $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ finden, während ein großer, gut belüfteter Raum nur einen geringen Anstieg auf $1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zeigte [12].

Außenluft

Zum Vorkommen von MMA in der Außenluft liegen einzelne Angaben vor. In einer Untersuchung wurden an einem von 10 Standorten eines Petrochemieparkes in Lin-Yuan, Taiwan im Jahr 2000 Konzentrationen von $1,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ MMA gemessen [14]. In einer anderen Untersuchung in Ottawa, Kanada wurde MMA im Winter 2002/2003 nur in einer Probe von 74 oberhalb der Bestimmungsgrenze von $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bestimmt ($0,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [8]. In 3 Städten in Michigan, USA ergaben 2004–2005 durchgeführte Messungen eine maximale Konzentration von MMA von $0,14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($n=159$) [15].

Nahrungsmittel

Durch den Gehalt an Restmonomer MMA als Komponente in Kunststoffen, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen, kann eine Migration von MMA in Lebensmittel erfolgen. In Messungen wurden jedoch nur sehr geringe Mengen an

MMA im Bereich der Nachweisgrenze gefunden, und die über diese Produkte erfolgende orale und dermale Belastung wird als vernachlässigbar angesehen. Eine auf Modellrechnungen beruhende Abschätzung der Gesamtexposition für die Allgemeinbevölkerung über alle Pfade ergab einen Bereich von $1\text{--}10 \mu\text{g MMA}/(\text{kgKG} \times \text{d})$ [3].

Toxikokinetik

Systemische Wirkungen nach inhalativer, oraler und dermaler Exposition von Versuchstieren belegen, dass MMA über diese Pfade resorbiert wird. Quantitative Angaben zur Resorption nach Inhalation liegen jedoch weder beim Menschen noch bei Versuchstieren vor. Eine Untersuchung am isolierten oberen Atemtrakt narkotischer Ratten ergab bei Konzentrationen von $90\text{--}2262 \text{ mg}/\text{m}^3$ unter zyklischen Flussbedingungen eine Deposition von $16\text{--}20\%$, bei unidirektionalem Fluss war die Deposition im Durchschnitt um etwa 3% geringer [16]. Über eine Aufnahme von dampfförmigem MMA durch die Haut liegen keine Angaben vor.

Nach inhalativer Exposition von Ratten gegen $395,9 \text{ mg}/\text{m}^3$ MMA für 1, 2, 3, und 4 h, wurden unabhängig von Expositionsdauer $114 \text{ mg}/\text{L}$ im Blut, $20,6 \mu\text{g}/\text{g}$ in der Lunge und $25,24 \mu\text{g}/\text{g}$ im Gehirn gefunden [17], was auf eine Sättigung in allen drei Geweben hinweist.

Die Metabolisierung von MMA erfolgt im ersten Schritt durch eine enzymatische Hydrolyse zu Methacrylsäure und Methanol. MMA reagiert im Unterschied zu vielen anderen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen in vitro nicht spontan mit Glutathion (GSH) [2]. Bei höheren Konzentrationen mit Sättigung der Hydrolyse-

kapazität kann jedoch eine Reaktion von MMA mit Glutathion und anderen reaktiven Sulphydrylgruppen erfolgen [16, 18]. In einer Untersuchung am isolierten Atemtrakt von Ratten sank allerdings selbst bei $2355 \text{ mg MMA}/\text{m}^3$ die Konzentration an nicht proteingebundenen SH-Gruppen im Gewebe nur um 20% ab [19].

Bis zu 88% einer [14C]-markierten Einzeldosis von $5,7 \text{ mg MMA}/\text{kgKG}$ (oral oder i.v.) wurden von Ratten binnen 10 Tagen als CO_2 abgeatmet, davon 65% bereits binnen 2 h. In der Ausatemluft treten nur Spuren ($<1\%$) von unverändertem MMA auf [19]. Nach 3-minütiger Infusion von $33 \text{ mg MMA}/(\text{kgKG} \times \text{min})$ wurden Halbwertszeiten von 30 sec im Kaninchen und 41 sec im Hund bestimmt [3]. In Vitro-Untersuchen wiesen für MMA eine Halbwertszeit von $20\text{--}40 \text{ min}$ im menschlichen Blut bei 37°C auf [2]. In Vivo gibt es HWZ-Berechnungen aus Blutkonzentrationen von Patienten, denen ein künstliches Gelenk eingesetzt wurde. Diese sind jedoch sehr inkonsistent: $47\text{--}55 \text{ min}$ nach Svartling et al. [20] bzw. $0,3$ als initiale HWZ und 3 min als terminale HWZ nach Gentil et al. [21].

Die durch Abbau von MMA durch Carboxylesterasen entstehende Methacrylsäure lässt sich im Urin von Ratten und Menschen nachweisen, wird jedoch größtenteils weiter verstoffwechselt. Methacrylsäure entsteht auch als physiologisches Produkt beim Abbau der essentiellen Aminosäure Valin. Sie wird über mehrere Zwischenprodukte in den Citratzyklus eingeschleust und damit in einem zentralen Stoffwechselprozess verwertet [2]. Bei inhalativer Exposition erfolgt eine enzymatische Hydrolyse von MMA durch Carboxylesterasen bereits in der Nasenschleimhaut. In einer vergleiche-

chenden Untersuchung mit nasalem Gewebe von Ratten, Hamster und Menschen zeigte sich, dass die Carboxylesterasen bei Ratten vor allem in Becherzellen und den Bowman-Drüsen lokalisiert sind, beim Menschen hingegen gleichmäßig im olfaktorischen Epithel. In Gewebehomogenaten *in vitro* waren die Enzymaktivitäten bei der Ratte und dem Menschen im olfaktorischen Gewebe dreimal höher als im respiratorischen, beim Hamster sogar um den Faktor zwölf [22]. Es liegen jedoch auch Befunde an isoliertem intaktem Nasengewebe von Ratten vor, in denen in Zellen im olfaktorischen und respiratorischen Gewebe ähnliche Esteraseaktivitäten gemessen wurden [16]. Die Geschwindigkeit (V_{max}) der Hydrolyse *in vitro* war im olfaktorischen Gewebe bei Ratte und Hamster ähnlich, beim Menschen um den Faktor 7–13 niedriger, im respiratorischen Gewebe 6-fach. Allerdings wurden nur nasale Proben von fünf Personen untersucht [18]. Ergänzende Untersuchungen an Ratten ergaben, dass die lokalen toxischen Wirkungen von MMA im nasalen Gewebe bei inhalativer Exposition durch vorherige orale Gabe von BNPP (Bis-(p-Nitrophenyl)phosphat) reduziert werden, einem Inhibitor der Carboxylesterasen. Dieser Befund weist darauf hin, dass die lokalen toxischen Effekte im nasalen Epithel mit der Freisetzung von Methacrylsäure in Zusammenhang stehen [22].

Auf der Basis von Untersuchungen zum Stoffwechsel in nasalen Geweben sowie anatomischen und physikalischen Parametern zur Kompartimentierung und den Strömungsverhältnissen in der Nase wurden pharmakokinetische Modelle (PBPK-Modelle) entwickelt. Nach den Berechnungen dieser Modelle liegen beim Menschen im Vergleich zur Ratte bei gleicher Konzentration an MMA in der Luft auch bei erhöhter Atemtätigkeit drei- bis achtfach niedrigere Gewebsdosen an Methacrylsäure vor [18, 23].

Wirkungen

Irritation

In einer kontrollierten Studie mit 20 gesunden männlichen Nichtraucher mit vierstündiger Exposition gegenüber 205 mg MMA/m³ wurde der Geruch von

allen Probanden wahrgenommen [24, 25]. Der Geruch wurde insbesondere zu Beginn als unangenehm empfunden. Im Nasensekret traten keine erhöhten Konzentrationen an Interleukinen auf, im Nasenepithel war die Expression von mRNA für verschiedene Interleukine, Tumornekrosefaktor (TNF) α , MCT (Monozyten-chemotaktisches Protein) sowie Cyclooxygenasen 1 und 2 nicht erhöht. Auch die mukoziliäre Transportzeit sowie die Riechschwelle für n-Butanol wurden nicht beeinträchtigt. Die Fragebogenscores für Reizung der Nasenschleimhaut, Kopfschmerzen sowie Unwohlsein und Müdigkeit waren während, zum oder kurz nach Ende der Exposition geringfügig erhöht; die Veränderungen wurden von den Autoren als noch tolerabel bewertet. Insgesamt zeigen diese Befunde, dass bei akuter Belastung mit bis zu 205 mg MMA/m³ nicht mit adversen Reaktionen wie Entzündungen oder Beeinträchtigungen des Riechvermögens gerechnet werden muss.

In einer weiteren Untersuchung mit kontrollierter Exposition von Probanden wurde bei 4-stündiger Exposition gegenüber 20,8 mg/m³ (kontinuierlich) oder 0–416 mg/m³ (fluktuierend) chemosensorische Empfindungen verzeichnet [26]. Die stärksten Empfindungen wurden für „Geruchsintensität“ und „Lästigkeit“ angegeben, gefolgt von „stechend“. Mit Ausnahme der Geruchsintensität, die bei beiden Expositionsmodi den Bereich „mäßig bis stark“ erreichte, lagen alle Einschätzungen im Bereich „schwach bis mäßig“, darunter auch die für Nasen- und Augenreizung. Dabei persistieren bei fluktuierender Belastung die trigeminalen Reizempfindungen auch in den Phasen niedriger Exposition und liegen über denen bei kontinuierlicher geringerer Exposition. In der Rhinomanometrie zeigte sich, dass der nasale Durchfluss nach der Exposition (Werte gemittelt über beide Expositionsmuster) geringer ist als vorher, dabei zeigen jüngere Probanden eine stärkere Reaktion. Der Lidschlussreflex verändert sich unter MMA-Exposition nicht. Neurologische Effekte (auf das Arbeitsgedächtnis) traten nicht auf. Zusammengefasst beschränken sich die primären Effekte von MMA auf mäßige bis starke Geruchswirkungen und schwache bis mäßige irritative Wirkungen. Auf physiologi-

scher Ebene bilden sich geringfügige Irritationseffekte über den Zeitfaktor ab, sie sind aber nicht über Konzentrationsunterschiede erklärbar. In einer weiteren Untersuchung desselben Forschungsprojekts wurde der Median der Irritationsschwelle von MMA bei Probanden mit zwei unterschiedlichen Methoden auf 18.225 bzw. 21.956 mg/m³ bestimmt [26].

Im Tierversuch an Mäusen verursachte eine Exposition von 30 min mit 3079–137.280 mg/m³ maximal eine Verringerung der Respirationsrate um 25 %, eine RD_{50} konnte daher nicht ermittelt werden. Diese Befunde zeigen, dass MMA bei der Maus kaum eine sensorische Reizwirkung aufweist. Daraus kann aber nicht auf eine gleichfalls fehlende schleimhautschädigende Wirkung geschlossen werden. So traten bei Ratten bereits nach 6-stündiger Exposition gegenüber 832 mg/m³ Schädigungen im olfaktorischen Epithel der Nase mit Degeneration und Atrophie auf [22]. Die Ratte scheint empfindlicher auf MMA zu reagieren, so wirkten 4 h Exposition mit 29.800 mg/m³ auf einen Teil der Tiere bereits letal (LC_{50}) [18].

Die kontaktsensibilisierende Wirkung von MMA bei dermalen Exposition ist beim Menschen und im Tierversuch durch eine Vielzahl von Untersuchungen gut belegt [3, 18, 27]. Nicht abschließend geklärt ist hingegen die Frage, ob MMA neben der irritativen Wirkung im Atemtrakt auch eine atemwegsensibilisierende Wirkung entfalten kann. Aus der Gesamtheit von Untersuchungen *in vitro*, zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Zusammenhängen zwischen kontakt- und atemwegsensibilisierenden Effekten in Tierversuchen, insbesondere im Local Lymph Node Assay (LLNA), sowie epidemiologischen Untersuchungen und Fallberichten an beruflich gegenüber MMA exponierten Personengruppen kann jedoch in der Gesamtbewertung eine atemwegsensibilisierende Wirkung von MMA nicht als hinreichend belegt angesehen werden [18, 27, 28].

Wirkungen bei wiederholter Exposition

Beim Menschen sind im Rahmen von Arbeitsplatzstudien Reizungen der oberen Luftwege und der Augen sowie mögliche

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem beschrieben. Aufgrund verschiedener methodischer Defizite, insbesondere fehlender Angaben zu Kontrollen und zur Exposition gegenüber anderen atemwegreizenden Stoffen sowie ungenügender Expositionserfassung, können aus diesen Untersuchungen in ihrer Mehrzahl keine hinreichend validen Angaben zur Höhe der MMA-Belastung herangezogen werden [18].

In einer Untersuchung an 91 Arbeitern, die Schichtmittelwerten (8-h-TWA) bis zu 204 mg/m³ MMA ausgesetzt waren, zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 43 Personen keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich Atemwegssymptomen, Lungenfunktion, allergischen Reaktionen, Blutdruck und Hämatologie. Leichte Veränderungen einiger klinisch-chemischer Parameter, u. A. des Serumglucosespiegels, werden von den Autoren als nicht relevant und möglicherweise auf den Einfluss der Schichtarbeit zurückgeführt [18].

Eine weitere unveröffentlichte arbeitsmedizinische Untersuchung umfasste alle 211 männlichen Arbeiter aus der Acrylglassherstellung einer Firma mit hauptsächlich Exposition gegenüber MMA [29]. Die Arbeiter waren im Mittel 8,8 Jahre dort beschäftigt, 34 % über 10 Jahre. Aktuelle Mittelwerte der MMA-Belastung lagen bei 12,5–166 mg/m³, frühere bei 42–291 mg/m³, mit Spitzenbelastungen um 416–1250 mg/m³, selten darüber. Die Rhinoskopie lieferte keine Hinweise auf nasale Läsionen. Einige Beschäftigte berichteten über Reizeffekte wie beeinträchtigte Nasenatmung, trockene Nase oder brennende Augen, führten diese jedoch in der Regel auf Spitzenbelastungen mit über 416 mg/m³ zurück. Irritative Symptome im oberen Atemtrakt sowie Veränderungen der nasalen Epithelien, die eindeutig auf die Langzeitexposition gegenüber MMA zurückzuführen wären, wurden nicht berichtet. In einer anderen Untersuchung an 175 Arbeitern der Firma wurde ein Riechtest durchgeführt, um Degenerationen im olfaktorischen Epithel mit Beeinträchtigungen des Geruchssinns zu erfassen. Diese Gruppe war durchschnittlich 9,6 Jahre und fast ausschließlich gegenüber MMA exponiert (8-h-TWA 42–208 mg/m³, frühere Werte 104–416 mg/

m³). Es wurde nur ein Fall von Hyposmie bei einem an Sinusitis erkrankten Beschäftigten berichtet, und sechs Arbeiter hatten den Betrieb wegen nicht näher genannter gesundheitlicher Probleme verlassen. Der Einzelfall ist nicht ausreichend um von einer substanzbedingten Schädigung des Geruchssinns auszugehen.

Im Tierversuch erweisen sich ebenfalls die Epithelien der Nase als Zielorgan der toxischen Wirkungen von MMA bei inhalativer Exposition.

In einer subakuten Inhalationsstudie mit weiblichen F344-Ratten mit täglicher Exposition gegenüber 458 oder 1664 mg/m³ an 6 h/d für insgesamt 28 d traten bei der niedrigeren Konzentration nach ein und zwei Tagen Exposition minimale Degeneration und Nekrosen im olfaktorischen Epithel auf, die bereits während der weiteren Exposition reversibel waren. Bei der höheren Konzentration gingen die Schädigungen binnen 13 Wochen nach Expositionsende zurück, wobei jedoch noch minimale Metaplasien des respiratorischen Epithels blieben und fokale Adhäsionen zu beobachten waren [30]. In einer 11-tägigen Studie an F344-Ratten mit Exposition 6 h/d, 5 d/Woche traten nach 10–11 Tagen ab 2080 mg/m³ in den exponierten Gruppen vereinzelt letale Effekte auf [31]. 4094 mg/m³ verursachten bei einer 56-stündigen Exposition im Verlauf von 7 Tagen bei 19 männlichen Sprague-Dawley-Ratten Lungenschäden sowie klinisch-chemische Veränderungen im Blut (erhöhte Albuminwerte und Transaminasenaktivität) [32].

In einer Untersuchung an Beagle-Hunden zu kardiovaskulären Effekten fanden sich nach 3 Monaten inhalativer Exposition (6 h/d, 5 d/w) mit bis zu 1664 mg/m³ keine hämatologischen oder klinisch-chemischen Veränderungen in Blut und Urin und keine Wirkungen auf Blutdruck, EKG, Herzfrequenz und -pathologie, die oberen Atemwege wurden nicht untersucht [33, 34].

Hinweise auf systemische Wirkungen fanden sich jedoch bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten nach 3 oder 6 Monaten Exposition (8 h/d, 5 d/w) mit 483 mg/m³ [28]. So waren Lungen- und Milzgewicht nach 3, nicht aber 6 Monaten erniedrigt. Außerdem zeigten die Tiere verminderte subkutane Fettablagerungen

und Veränderungen klinisch-chemischer Parameter im Blut (erhöhte Phosphataseaktivität, Serumprotein, -cholesterol, Harnstoff und Transaminasen erniedrigt).

In einer Kanzerogenitätsstudie des NTP wurden für 102 Wochen je 50 männliche F344-Ratten sowie männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse gegenüber 0, 2080 oder 4160 mg/m³, je 50 weibliche Ratten gegenüber 0, 1040 oder 2080 mg/m³ an 6 h/d, 5 d/w exponiert [31]. In allen exponierten Gruppen war die Gewichtszunahme vermindert. Bei beiden Spezies traten Entzündungen der Nasenhöhle und Degenerationen des olfaktorischen Epithels auf, bei Mäusen zusätzlich Hyperplasien des Nasennebenhöhlenepithels. Eine NOAEC konnte in diesen Untersuchungen nicht ermittelt werden.

Weitere kombinierte chronische Toxizitäts-/Kanzerogenitätsstudien wurden an Ratten und Hamstern durchgeführt. In der Untersuchung an Ratten wurden je 70 männliche und weibliche F344-Ratten 2 Jahre jeweils 6 h/d, 5 d/w gegenüber 0, 104, 416 oder 1664 mg MMA/m³ exponiert [35]. Hinsichtlich der Mortalität bestanden keine Unterschiede zwischen MMA-exponierten und Kontrollgruppen. Bei den weiblichen Ratten der höchsten Konzentration war das Körpergewicht ab dem zweiten Jahr im Vergleich zur Kontrolle erniedrigt. Bei Interimuntersuchungen (nur höchste Konzentration und Kontrolle) war nach 13 Wochen bei weiblichen Ratten das relative Gewicht von Lunge, Leber, Niere und Ovarien erhöht, das von Thymus und Nebenniere nach 52 Wochen erniedrigt. Mikroskopische Untersuchungen der Nase zeigten bei 4/10 weiblichen Ratten der höchsten Konzentration minimale bis leichte Rhinitis (Kontrolle: je ein Männchen und Weibchen) sowie entzündliche Exsudate bei 3 von 4 untersuchten Weibchen. Nach 104 Wochen zeigten sich in allen gegenüber MMA exponierten Gruppen von Ratten ohne Konzentrationsabhängigkeit erhöhte Inzidenzen milder Rhinitis in den Nasenmuscheln.

Auf Anfrage der US EPA wurden die nasalen Gewebe (3–4 Schnitte/Tier) in späteren Untersuchungen reevaluiert [36, 37], da in den ursprünglichen Auswertungen diese Gewebe von Tieren der niedrigsten und mittleren Konzentration nicht untersucht worden waren [19]. Schnitte von

Larynx, Pharynx und Trachea waren nicht mehr erhalten [18]. Das Plattenepithel ließ bei keiner Konzentration behandlungsbedingte Effekte erkennen. Im respiratorischen Epithel waren die Wirkungen auf die Exposition bei der höchsten Konzentration beschränkt, während die Effekte im olfaktorischen Epithel auch bei der mittleren Konzentration auftraten. Die Effekte traten überwiegend beidseitig auf und die Schwere der Schädigung reichte bei 416 mg/m³ von minimal bis leicht und bei 1664 mg/m³ mit einer Ausnahme von leicht bis moderat. Bei einem Männchen aus der mit 1664 mg/m³ exponierten Gruppe zeigten sich schwere degenerative Effekte im olfaktorischen Epithel, und je ein Männchen der mit 416 bzw. 1664 mg/m³ exponierten Gruppe wies ein kleines polypoides Adenom auf, das aus dem respiratorischen Epithel hervorgegangen war und differenzierte Strukturen aufwies.

In der Untersuchung an Hamstern wurden je 56 männliche und weibliche Lakeview-Goldhamster 78 Wochen jeweils 6 h/d, 5 d/w gegenüber 0, 104, 416 oder 1664 mg MMA/m³ exponiert [38]. Bei den männlichen Tieren der mittleren Dosisgruppe war die Mortalität am Ende der Untersuchung und bei den Weibchen in der höchsten Dosisgruppe aber nur in den ersten 52 Wochen etwa doppelt so hoch wie in der Kontrolle. Behandlungsbedingte Effekte auf Körpergewicht, klinische Effekte, hämatologische Parameter oder in der Pathologie waren nicht zu verzeichnen. Bei den Männchen der höchsten Konzentration traten vermehrt Blutungen in den Nasenmuscheln auf, die von den Autoren der Studie auf die Nekropsieuntersuchung zurückgeführt wurden. Andere signifikante Unterschiede wurden in der mikroskopischen Untersuchung bei Tieren der höchsten Konzentration nicht festgestellt (die Tiere der anderen Gruppen wurden nicht mikroskopisch untersucht) [19, 36].

Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Über derartige Wirkungen nach inhalativer Exposition von MMA liegen keine bewertungsrelevanten Untersuchungen vor. Vergleichende Auswertungen von Inhalationsstudien an Ratten mit anderen Estern

aus kurzkettigen aliphatischen Alkanolen oder Glykolen und kurzkettigen gesättigten oder auch ungesättigten Carbonsäuren und Dicarbonsäuren wie z. B. Ethylacetat, n-Butylacetat, n-Butylpropionat, Vinylacetat und Methoxypropanolacetat erbrachten jedoch für die meisten untersuchten Vertreter dieser Stoffgruppe sehr ähnliche oder identische histopathologische Veränderungen in nasalen Geweben [39]. Es ist daher anzunehmen, dass bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Vertretern dieser Stoffgruppe additive Wirkungen auftreten können.

Reproduktionstoxizität

Bewertungsrelevante Daten beim Menschen liegen nicht vor. In einer Studie, in der Frauen am Arbeitsplatz gegenüber MMA exponiert waren, wird berichtet, dass bei insgesamt 502 Schwangerschaftsabbrüchen eine erhöhte Inzidenz verschiedener Entwicklungsstörungen zu verzeichnen war. Die Ergebnisse sind wegen fehlender Angaben zu Kontrollen und Expositionsbedingungen nicht bewertbar [18].

Eine nach aktueller OECD-Richtlinie durchgeführte unveröffentlichte 2-Generationenstudie an Wistar-Ratten mit oraler Verabreichung (Schlundsonde) von 0, 50, 150 bzw. 400 mg MMA/(kgKG × d) [1] zeigte ab 150 mg/(kgKG × d) Effekte bei den Elterntieren (Speichelfluss direkt nach Verabreichung, zeitweilig verminderte Futtermittelaufnahme), letzterer Effekt trat in der F1-Generation nur bei der höchsten Dosis auf. Diese Effekte werden von den Studienautoren nicht als advers betrachtet. In der höchsten Dosierung war bei den F1-Elterntieren zumindest zeitweise die Gewichtszunahme vermindert. Das Gewicht von Leber und Nieren war erhöht, histologische Veränderungen in diesen oder anderen inneren Organen traten nicht auf; auch diese Veränderung wird von den Autoren nicht als advers betrachtet. Weiterhin zeigten sich bis zur höchsten Dosierung in keiner Generation Beeinträchtigungen der Fertilität oder Beeinträchtigungen der embryonalen oder fötalen Entwicklung der F1- oder F2-Generation (NOAEL: 400 mg/(kgKG × d)).

Die Exposition von trächtigen Mäusen mit 0, 416 oder 1664 mg MMA/m³ (6 h/d)

vom Gestationstag 4–13 führte zu statistisch signifikanten, aber nur geringen Unterschieden im Körpergewicht der Föten (keine genauen Angaben), nicht aber zu teratogenen Effekten (keine näheren Angaben). In einer weiteren Studie an trächtigen Mäusen führten 5533 mg MMA/m³ (2 h/d, Gestationstag 6–15) zu leicht erhöhtem Fötusgewicht ohne weitere Effekte, maternale Effekte wurden nicht berichtet [18].

Eine 1991 nach OECD-Richtlinie durchgeführte Studie zur Entwicklungstoxizität mit inhalativer Exposition trächtiger Sprague-Dawley-Ratten gegenüber 0, 412, 1285, 4900 bzw. 8436 mg MMA/m³ (6 h/d, Gestationstag 6–15) führte bei allen Konzentrationen zu verminderter Futteraufnahme und zumindest vorübergehend verminderter Gewichtszunahme. In allen mit MMA exponierten Gruppen war die Inzidenz an Föten mit Variationen und Retardierungen ohne klare Dosisabhängigkeit etwas erhöht. Eine signifikante Erhöhung zeigte sich nur für Skelettvariationen in der zweithöchsten Dosierung, in dieser Dosierung traten auch Fehlbildungen auf. Wegen fehlender Konzentrations-Wirkungs-Beziehung werden die Beobachtungen von den Studienautoren nicht als substanzbedingt bewertet und embryo- oder fötotoxische Effekte selbst bei maternal toxischen Konzentrationen verneint [18].

In einer 2009 nach OECD-Richtlinie durchgeführten unveröffentlichten Studie zur Entwicklungstoxizität [1] mit oraler Verabreichung (Schlundsonde) von MMA an trächtige Kaninchen (Stamm: Himalaya) vom 6.–28. Tag der Gestation lag der NOAEL für maternal toxische Effekte bei der niedrigsten getesteten Dosis von 50 mg/(kgKG × d), ab 150 mg/(kgKG × d) waren Futteraufnahme und Gewichtszunahme reduziert. Embryotoxische Effekte zeigten sich bis zur höchsten Dosis von 450 mg/(kgKG × d) nicht. Bei der höchsten Dosis traten vereinzelt Fehlbildungen auf, bei der höchsten und der mittleren Dosis waren vereinzelt Skelettvariationen zu verzeichnen. Die Inzidenzen lagen jedoch stets im Bereich historischer Kontrollen und werden von den Autoren nicht als substanzbedingt bewertet (NOAEL für Entwicklungstoxizität/Teratogenität: 450 mg/(kgKG × d)).

Zwei weitere, frühere, ebenfalls unveröffentlichte Untersuchungen an Ratten mit Exposition gegenüber 0, 416 und 4160 mg/m³ bzw. 0, 104, 416 oder 4160 mg/m³ an den Gestationstagen 6–15 ergaben nach Angaben der Autoren bis zur höchsten Konzentration keine Hinweise auf maternal toxische Effekte. Bei der höchsten Konzentration berichten die Autoren in beiden Untersuchungen über vermehrt auftretende Resorptionen und geben eine NOAEC für entwicklungstoxische Effekte von 416 mg/m³ an. Wegen methodischer Mängel (unzureichende Randomisierung der Tiere, unzureichendes Testprotokoll und unzureichender Dokumentation) wird diesen Schlussfolgerungen im EU Risk Assessment Report nicht gefolgt [3].

Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

Bei beruflich exponierten Personen wurde in einer Untersuchung über eine erhöhte Schwesterchromatidaustauschrate (SCE-Rate) in der Gruppe berichtet, die Spitzenkonzentrationen bis zu 1664 mg/m³ ausgesetzt waren. In der Gesamtgruppe war die SCE-Rate im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht. Wegen Unklarheiten bei der Erfassung der Exposition und fehlenden Angaben zur Exposition gegenüber anderen Substanzen ist die Relevanz dieser Angaben nicht bewertbar [1, 18].

In Untersuchungen an Bakterien zeigte MMA mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem keine mutagene Wirkung. *In vitro* zeigten sich an Lymphomazellen der Maus in mehreren Untersuchungen bei nicht sehr starker Zytotoxizität ohne, insbesondere aber mit S9-Mix Effekte, vor allem die Bildung kleiner Kolonien, die auf eine mögliche klastogene Wirkung hindeuten [18]. Andere Untersuchungen an Säugierzellen *in vitro* ergaben Hinweise auf SCE sowie klastogene Effekte (Chromosomenaberrationen, Mikrokerne) bei toxischen Konzentrationen [3]. *In vivo* zeigte sich nach oraler akuter oder subakuter Gabe von MMA bei Mäusen in einem Versuch keine vermehrte Induktion von Mikrokernen. Ein Dominant-Letal-Test an Mäusen ergab nach inhalativer Exposition der Männchen mit bis zu 37.440 mg/m³ einen negativen Be-

fund [3]. In der Gesamtbewertung ergeben sich aus den *In vitro* Befunden Hinweise auf mögliche klastogene Effekte, möglicherweise begünstigt durch bereits gleichzeitig auftretende schwach zytotoxische Wirkungen. Die wenigen *In vivo* Untersuchungen erhärten einen Verdacht auf klastogene Effekte nicht, können diesen wegen methodischer Limitierungen jedoch auch nicht vollständig ausräumen.

Kanzerogenität

Belastbare Studien mit beruflicher inhalativer Exposition gegenüber MMA liegen nicht vor.

In den genannten Kanzerogenitätsstudien des NTP an Ratten und Mäusen [31] mit Exposition bis zu 4160 mg/m³ sowie den unveröffentlichten Firmenstudien an Ratten und Hamstern [35–38] mit Exposition bis zu 1664 mg/m³ wurden weder im Zielgewebe der nicht-kanzerogenen Effekte (Schädigung des olfaktorischen Epithels) noch in anderen Organen kanzerogene Effekte berichtet. In einer älteren Studie mit oraler Verabreichung von 6, 60 und 2000 ppm im Trinkwasser für zwei Jahre an Ratten wird berichtet, dass keine kanzerogenen Effekte auftraten [40].

Geruchswahrnehmung

Für MMA werden in verschiedenen Untersuchungen Wahrnehmungsschwellen von 0,2–0,62 mg/m³ und Erkennungsschwellen von 0,85–1,9 mg/m³ genannt [16]. In einer neueren Untersuchung an Probanden ($n=36$) wurden für MMA mit der „Beutel-Technik“ und der „Flaschenmethode“ Medianwerte der Geruchswahrnehmungsschwelle von 25,4 bzw. 22,8 mg/m³ ermittelt, dabei konnten einzelne Personen bereits die niedrigste getestete Konzentrationsstufe von 5 bzw. 6,6 mg/m³ erkennen. In den Analysen zeigte sich auch, dass die Geruchsschwelle der Älteren (46–65 Jahre) durchschnittlich 38 mg/m³ höher war, insbesondere die der älteren Frauen [26].

Bewertung

Bestehende Regelungen und Bewertungen

MMA ist nach EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) im Anhang VI Teil 3 Tab. 3 als haut- und möglicherweise atemwegreizend (H315 und H335) sowie hautsensibilisierend (H317) eingestuft, eine Einstufung hinsichtlich kanzerogener Wirkungen liegt nicht vor [41]. Die Internationale Krebsforschungsbehörde IARC hat angesichts inadäquater Datenerhebung beim Menschen und Hinweisen auf fehlende kanzerogene Effekte im Tierversuch MMA hinsichtlich seiner kanzerogenen Wirkungen für den Menschen insgesamt als nicht klassifizierbar eingestuft [42].

Die kanadische Gesundheitsbehörde hat bereits 1993 für MMA eine tolerable Konzentration (TC) von 0,052 mg/m³ abgeleitet. Diese TC basiert auf einer chronischen NOAEC von 416 mg/m³ für generell toxische Wirkungen (verminderte Gewichtszunahme) bei Ratten und Hamstern und lokale Effekte auf die Nasenschleimhaut von Ratten [35, 38, 43], umgerechnet auf kontinuierliche Exposition und mit einem Gesamtextrapulationsfaktor von 1000 (je 10 für Inter- und Intraspeziesvariabilität und 10 wegen begrenzter Hinweise auf Wirkungen bei geringfügig niedrigeren Konzentrationen in weniger ausführlichen und schlechter dokumentierten Studien).

Von der Weltgesundheitsorganisation wurde 1998 auf Basis der chronischen NOAEC von 102,5 mg/m³ für degenerative Effekte im olfaktorischen Epithel der Nase von Ratten [36, 37] nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition und einem Gesamtextrapulationsfaktor von 100 (je 10 zur Inter- und Intraspeziesextrapolation) eine tolerable Konzentration (TC) von 0,2 mg MMA/m³ abgeleitet [44].

Die US-amerikanische Umweltbehörde (US EPA) hat 1998 eine „Referenzkonzentration“ (RfC) von 0,7 mg MMA/m³ abgeleitet [45]. Dieser Wert basiert ebenfalls auf den bei chronischer Inhalation von MMA bei Ratten beobachteten Schädigungen im nasalen olfaktorischen Epithel [36, 37]. Auf Basis der Inzidenz von mäßigen bis schweren olfaktorischen Läs-

sionen (Degeneration und Atrophie, minimale Läsionen gingen in die Berechnung nicht ein) bei männlichen Ratten wurde eine Benchmark-Modellierung vorgenommen, die eine als BMC_{10} bezeichnete Konzentration von 35 ppm (146 mg/m^3) ergab, die dem unteren 95 %-Vertrauensbereich des MLE (maximum likelihood estimate) entspricht (und somit nach heutiger Bezeichnung eine $BMCL_{10}$ darstellt). Eine Abschätzung auf dem 10 %-Effektniveau wird angesichts der insgesamt geringen Schwere der Effekte von der US EPA als ausreichend angesehen. Der ermittelte Wert liegt etwas über der NOAEC von 104 mg/m^3 und deutlich unter der LOAEC von 416 mg/m^3 . Diese Konzentration wurde nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition weiterhin unter Berücksichtigung von Atemvolumen und extrathorakaler Oberfläche der Atemwege bei Ratte und Mensch in eine HEC (human equivalent concentration) von $7,2 \text{ mg/m}^3$ umgerechnet. Daraus ergibt sich mit einem Inter- und Interspeziesextrapolationsfaktor von zusammen 10 eine RfC von $0,7 \text{ mg/m}^3$. Der Intraspeziesfaktor wurde vom Standardwert 10 auf 3 reduziert, da nach Ansicht der US EPA zahlreiche Befunde beim Menschen die Reizwirkung von MMA als wesentlichen kritischen Endpunkt von MMA bei inhalativer Exposition belegen, die tierexperimentellen Daten für den kritischen Endpunkt nur eine geringe Intraspeziesvarianz aufweisen und beim Menschen eine hohe intraspezifische Variabilität für diese Art von Wirkungen nicht zu erwarten ist [19].

Am Arbeitsplatz gilt in Deutschland für MMA ein Grenzwert von 210 mg/m^3 (50 ppm), der dem MAK-Wert entspricht und zum Schutz vor lokalen Wirkungen (Reizeffekte, Beeinträchtigung des Riechvermögens) in den oberen Atemwegen aufgestellt wurde [18]. Die niederländische Expertengruppe für Arbeitssicherheit (Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS)) hat einen gesundheitsbezogenen Arbeitsplatzwert von 160 mg/m^3 als gewichteter 8-Stunden Mittelwert abgeleitet [46]. Sie ging dabei von einer BMDL von 482 mg/m^3 aus der Studie von Lomax et al. [36] aus, die mit einem Sicherheitsfaktor von 3 versehen wurde.

Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Gemäß Basisschema sind zur Ableitung der Richtwerte vorrangig Humanstudien zu verwenden. Zur Wirkung von MMA auf den Menschen liegen in erster Linie Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung nach dermalen Exposition vor, die für die Ableitung von Innenraumrichtwerten nicht herangezogen werden können. Darüber hinaus liegen Befunde über Reizwirkungen im Atemtrakt bei inhalativer Exposition von Probanden und Beschäftigten am Arbeitsplatz vor. In diesen Untersuchungen berichteten Probanden bei akuter Exposition mit 205 mg MMA/m^3 über Geruchsintensität und „Lästigkeit“. Adverse Reizeffekte wie Entzündungen oder Beeinträchtigungen des Riechvermögens sowie Beeinträchtigungen von Gedächtnisleistungen traten jedoch nicht auf. Bei über mehrere Jahre beruflich gegenüber MMA exponierten Beschäftigten konnten bei durchschnittlichen Belastungen von $12,5\text{--}166 \text{ mg/m}^3$ und Spitzenbelastungen um $416\text{--}1250 \text{ mg/m}^3$ ebenfalls keine Hinweise auf nasale Läsionen oder Beeinträchtigungen des Geruchssinns gezeigt werden.

Richtwert II

Als kritischen Effekt sieht der Ausschuss für Innenraumrichtwerte die nach chronischer Inhalation bei männlichen Ratten beobachteten Veränderungen (minimale bis schwere Degeneration/Atrophie) im olfaktorischen nasalen Epithel [35–37]. Die Benchmarkabschätzung (mittels BMD5 Version 2.6.0.1 der US EPA) ergibt für diesen Effekt eine BMD_{10} von 232 mg/m^3 . Dieser Wert liegt etwa um den Faktor zwei über der NOAEC von 104 mg/m^3 und unter der LOAEC von 416 mg/m^3 .

Nach den im Kapitel Toxikokinetik erläuterten Untersuchungen, ist der Mensch anscheinend weniger empfindlich als die Ratte, so dass ein Interspeziesfaktor von 1 als angemessen angesehen wird.

Bei der Extrapolation der ermittelten BMD_{10} auf eine lebenslange Exposition auf der Grundlage des Basisschemas werden somit folgende Faktoren verwendet:

- Zeitanpassung auf eine kontinuierliche Exposition: Faktoren 24/6 und 7/5

- Interspeziesextrapolation lokaler Effekte bei Inhalationsstudien: Faktor 1,
- Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität: Faktor 10,
- Berücksichtigung der besonderen Physiologie von Kindern: Faktor 2.

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 112. Daraus ergibt sich eine Konzentration von $232:112 = 2,08 \text{ mg/m}^3$.

In Untersuchungen am Arbeitsplatz waren nach mehrjähriger Exposition bei 8-Stunden-Mittelwerten von $12,5\text{--}166 \text{ mg MMA/m}^3$ weder rhinologisch nachweisbare Reizeffekte noch Beeinträchtigungen des Riechvermögens nachweisbar [18]. Diese Humanbefunde werden für sich genommen als zu wenig abgesichert angesehen, da keine Angaben über mögliche histologische Schleimhautschäden vorliegen. Sie werden daher nicht als Basisstudie zur Ableitung des Richtwerts herangezogen.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt als Richtwert II eine Konzentration von $2,1 \text{ mg Methylmethacrylat/m}^3$ fest.

Der Richtwert II liegt etwa um über den Faktor 10 unter der Konzentration von $20,8 \text{ mg/m}^3$, die bei akuter Exposition gesunder Probanden mäßige Geruchswirkungen und schwache irritative Wirkungen auf der Erlebensebene verursachte.

Richtwert I

Für die Ableitung des Richtwerts I geht der Ausschuss gemäß Basisschema von der $BMDL_5$ aus. Basis der Ableitung sind auch hier die in der chronischen Studie an männlichen Ratten beobachteten Effekte lokaler Gewebsschädigung. Die Benchmarkabschätzung ergibt eine $BMDL_5$ von 120 mg/m^3 . Dieser Wert liegt nur wenig über der NOAEC von 104 mg/m^3 und deutlich unter der LOAEC von 416 mg/m^3 . Mit den oben genannten Extrapolationsfaktoren ergibt sich aus der $BMDL_5$ eine Konzentration von $1,07 \text{ mg/m}^3$.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt einen Richtwert I von $1,1 \text{ mg Methylmethacrylat/m}^3$ fest.

Anmerkungen

Der Entwurf dieser Mitteilung wurde auf Grundlage eines Gutachtens von Jens Uwe Voss im Auftrag des Umweltbundesamtes (Projekt Nr. 58596) mit Beiträgen von

Malgorzata Debiak, Hermann Fromme, Katrin Schröder, Martin Kraft und Cers-tin Finke, erstellt. Die Literaturrecherche wurde im August 2020 abgeschlossen. Im Rahmen einer ergänzend durchgeführten Literaturrecherche für den Zeitraum Mai 2016 bis Januar 2020 konnten keine Studien identifiziert werden, welche die Ableitung der hier festgesetzten Richtwerte in Frage stellen.

Korrespondenzadresse

Madlen David

Umweltbundesamt
Berlin, Deutschland
Madlen.David@uba.de

Literatur

- ECHA (2015) Methyl Methacrylate. European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. Dossier Stand 16.01.2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15528>. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- DFG (1984) Methylmethacrylat. Gesundheits-schädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeits-medizinische Begründungen von MAK-Werten, 10. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–30
- ECB (2002) European Union Risk Assessment Report. Methyl methacrylate, CAS No: 80-62-6, EINECS No: 201-297-1. Vol. 22. <https://echa.europa.eu/documents/10162/7c9a0eb6-9b7f-4fd6-846b-d480e8e0003d> (Hansen, B. G., Munn, S. J., Pakalin, S. et al. (Ed.). Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg). Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- BfR (2011) Flüssige Mittel zur Nagelmodellage mit hohem Methylmethacrylat-Gehalten sind gesundheitlich bedenklich. Vol. Stellungnahme Nr. 014/2012 des BfR vom 22.12.2011. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/fluessige-mittel-zur-nagelmodellage-mit-hohen-methylmethacrylat-gehalten-sind-gesundheitlich-bedenklich.pdf>. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- ECHA (2018) Substance evaluation conclusion as required by REACH article 48 and evaluation report for methyl methacrylate. <https://echa.europa.eu/documents/10162/c819add5-3d93-4482-3b70-72cb30debea7>. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Eis D, Helm D, Laußmann D et al (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums, Berlin. https://www.apug.de/archiv/pdf/Berichtsband_Berliner-Studie.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Hofmann H, Erdmann G, Müller A (2014) Zielkonflikt energieeffiziente Bauweise und gute Raumluftqualität – Datenerhebung für flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft von Wohn- und Bürogebäuden (Lösungswege). Anhang zum Abschlussbericht. https://www.agoef.de/fileadmin/user_upload/dokumente/forschung/AGOEF-Abschlussbericht_VOCD8_II_Anhang-nicht-barrierefrei.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Zhu J, Newhook R, Marro L et al (2005) Selected volatile organic compounds in residential air in the city of Technol, Bd. 39. Environ. Sci, Ottawa, Canada, S 3964–3971
- Walt M, Matter K, Hackenschmidt S (2015) Methylmethacrylat (MMA)-Kontamination von Kita und Wohnungen, Fallbericht. Zentrum für Arbeits- und Umweltmedizin e. V. (ZAUM Berlin). https://zaumberlin.de/wordpress_zaum/wp-content/uploads/2015/09/MMA_kont_wohn-kita_stick28-BI-neu.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- (2020) LGL. (2013) Pilotprojekt zu Lösemitteln in der Luft von Nagelstudios. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). https://www.lgl.bayern.de/arbeitschutz/stofflicher_arbeitschutz/projekte_a_z/nagelstudios_loesemittel.htm. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Quach T, Von Behren J, Nelson DO et al (2018) Evaluating an owner-to-worker training intervention in California nail salons using personal air monitoring. Am J Ind Med 61:831–841
- Steinle P (2016) Characterization of emissions from a desktop 3D printer and indoor air measurements in office settings. J Occup Environ Hyg 13:121–132
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Vol. Forschungsbericht 205 61 243. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V., im Auftrag des Umweltbundesamts. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Chen L-Y, Jeng F-T, Chang M-W et al (2000) Rationalization of an odor monitoring system? A case study of Lin-Yuan Petrochemical Park. Environ Sci Technol 34:1166–1173
- Jia C, Battermann S, Godwin C (2008) VOCs in industrial, urban and suburban neighborhoods, Part 1: Indoor and outdoor concentrations, variation, and risk drivers. Atmospheric Environ 42:2083–2100
- U.S.EPA (2008) Methyl Methacrylate (CAS Reg. No. 80-62-6). Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGLS). United States Environmental Protection Agency (US EPA), Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT). https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/methyl_methacrylate_interim_oct_2008_v1.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH (1985) Methylmethacrylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 50:151–154
- DFG (2006) Methylmethacrylat. In: Greim H (Hrsg) Gesundheits-schädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 41. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–26
- U.S.EPA (1998) Toxicological Review of Methyl Methacrylate (CAS No. 80-62-6). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1000tr.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Svartling N, Pfäffli P, al Tarkkanen Let (1986) Blood levels and half-life of methylmethacrylate after tourniquet release during knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 105:36–39
- Gentil B, Paugam C, Wolf C, Lienhart A, Augereau B (1993) Methylmethacrylate plasma levels during total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 287:112–116
- Mainwaring G, Foster JR, Lund V et al (2001) Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species. Toxicology 158:109–118
- Frederick CB, Lomax LG, Black KA et al (2002) Use of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for inter-species dosimetry comparisons of ester vapors. Toxicol Appl. Pharmacol, Bd. 183, S 23–40
- Muttray A, Gosepath J, Brieger H et al (2007) Zur Wirkung von 50 ppm Methylmethacrylat auf die oberen Atemwege gesunder Probanden. Dokumentation der 47. Jahrestagung der DGAUM in Mainz. Letzel, S. (Hrsg.). https://www.asu-arbeitsmedizin.com/sites/default/files/2019-08/asu-2007-03-anz_mjazmja2.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Muttray A, Gosepath J, Brieger J et al (2015) No acute effects of an exposure to 50 ppm methyl methacrylate on the upper airways. Int Arch Occup Environ Health 88:1043–1051
- Blaszkevicz M, Hey K, Kiesswetter E et al (2010) Abgrenzung und Differenzierung ‚irritativer‘ und ‚belästigender‘ Effekte von Gefahrstoffen – Fortsetzung (FP267). https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pro/pro1/ff-fp0267/ff-fp0267_abschlussbericht.pdf (Abschlussbericht zum Verbundprojekt. Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der Technischen Universität Dortmund. Addendum Zwischenberichte 2008–2010). Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Borak J, Fields C, Andrews LS et al (2011) Methyl methacrylate and respiratory sensitization: a critical review. Crit Rev Toxicol 41:230–268
- DFG (1997) Methylmethacrylat. In: Greim H (Hrsg) Gesundheits-schädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 24. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–11
- Röhm (1994) Medical examination of workers in acrylic shett production exposed to methyl methacrylate Bd. 2006. Röhm GmbH, Darmstadt (Zitiert nach DFG)
- Hext PM, Pinto PJ, Gaskell BA (2001) Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: investigation of the time course of lesion development and recovery from short term vapour inhalation. Toxicology 156:119–128
- NTP (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of methyl methacrylate (CAS: 80-62-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Vol. 259. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr314.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
- Tansy MF, Hohenleitner FJ, White DK et al (1980) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. III. Histopathology, blood chemistries, and hepatic and ciliary function in the rat. Environ Res 21:117–125
- Drees JA, Tansy MF, Smith JM (1979) Cardiovascular responses to chronic methyl methacrylate inhalation in Beagle dogs. Fed Am Soc Exp Biol 38:1135
- Tansy MF, Kendall FM, Benhayem S et al (1976) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. I. Body and tissue weights, blood chemistries, and intestinal transit in the rat. Environ Res 11:66–77

35. Hazleton (Rohm and Haas) (1979) A two-year vapor inhalation safety evaluation study in rats: methyl methacrylate vapor, final report. Hazleton Laboratories America, Vienna, VA, S 417–354
36. Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR (1997) Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. *Food Chem Toxicol* 35:393–407
37. Lomax LG (1992) Histopathologic evaluation of the nasal cavities from Fisher 344 rats exposed to methyl methacrylate vapor for two years. Rohm und Haas Company, Spring House, PA (Cited in US EPA (1998))
38. Hazleton (Rohm and Haas) (1979) 18-month vapor inhalation safety evaluation study in hamsters: methyl methacrylate vapor, final report. Hazleton Laboratories America, Vienna, VA, S 417–354
39. Hardisty JF, Garman RH, Harkema JR et al (1999) Histopathology of nasal olfactory mucosa from selected inhalation toxicity studies conducted with volatile chemicals. *Toxicol Pathol* 27:618–627
40. Borzelleca JF, Larson PS, Hennigar GR et al (1964) Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Toxicol Appl Pharmacol* 6:29–36
41. ECHA (2020) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification—Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/104369>. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
42. IARC (1994) Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 60. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (World Health Organization), Lyon, France. http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2017/91e1d37ff33b7285b94ec62e51e19cdd5107a549.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
43. Rohm and Haas (1977). Subchronic vapor inhalation study with methyl methacrylate (C50680) in F344 rats and B6C3F1 mice. Vol. Report to Tracor Jitco, Inc., submitted by IBT Laboratories. Cited in WHO (1998).
44. WHO (1998) Methyl Methacrylate. Concise International Chemical Assessment Document 4. WHO Press, Geneva, Switzerland. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad04.htm>. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
45. U.S.EPA (1998) Chemical Assessment Summary: Methyl methacrylate; CASRN 80-62-6. Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/1000_summary.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2020
46. DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety) (2011) Methyl methacrylate—Health-based recommended occupational exposure limit. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2011/12/16/methyl-methacrylate-health-based-recommended-occupational-exposure-limit>. Zugegriffen: 1. Aug. 2020

Anhang

Tab. 2 Derivation of indoor air guide values: key data			
Substance	Methyl methacrylate		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	607-035-00-6	–	–
EC No	201-297-1	–	–
CAS No	80-62-6	–	–
CLP CMR Classification	–	–	–
Indoor Air Guide value status	Final	–	–
Guide value II (RW II–Health hazard value)	2,1	mg/m ³	–
Guide value I (RW I–Precautionary value)	1,1	mg/m ³	–
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	4,16	mg/m ³	–
Year	2020	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	Hazleton (1979), Lomax et al. (1992, 1997)	–	Ref. US EPA (1998)
Species	Rat F344	–	–
Route/type of study	Inhalation	–	–
Study length	Chronic	–	–
Inhalation exposure duration	6 h/d, 5 d/wk	–	–
Critical endpoint	Olfactory epithelial lesions (degeneration/atrophy)	–	–
POD	BMD ₁₀	–	–
POD Value	232	mg/m ³	–
<i>Assessment factors</i>			
Dose-response assessment factor	n. a.	–	–
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5,6	–	6 h/d, 5 d/wk to 24 h/d, 7 d/wk
Adjusted study length factor	1	–	Study with chronic exposure
Route-to-route extrapolation factor	n. a.	–	–
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.	–	–
Interspecies factor	1	–	Kinetic
	1	–	Dynamic
Intraspecies factor	10	–	General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2	–	Children
Other adjustment factors	–	–	–
Quality of whole database	–	–	–
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	112	–	–
POD/TAF	2,08	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value II: 2,1 mg/m ³
BMDL ₅ /TAF	1,07	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value I: 1,1 mg/m ³

^aReferring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values (Ad-hoc-AG, Bundesgesundheitsbl 2012;55:279–90 [in German]; Fromme et al., Int J Hyg Environ Health 2019, 222:347–354)

n. a. not applied