

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Methylmethacrylat (Status: "interim", Stand: 01/2007)

Methylmethacrylat (MMA) ist eine farblose Flüssigkeit von ätzend-fruchtigem Geruch. Geruchsschwellenwerte von 0,049 ppm für die Wahrnehmung und 0,34 ppm für die Erkennung werden berichtet.

MMA ist mit den meisten organischen Lösemitteln mischbar und in Wasser mäßig löslich. Die Substanz ist mit einem Dampfdruck von 36-47 hPa bei 20 °C sehr flüchtig. MMA wird als Ausgangssubstanz für verschiedene Harze und Kunststoffe verwendet, entweder als Monomer oder als Polymer (Polymethylmethacrylat). Die Bandbreite der Anwendungen von auf MMA basierenden Produkten ist groß und beinhaltet Medizinprodukte, Möbel, Bauteile im Fahrzeug- und Flugzeugbau sowie Baumaterialien. Eine Exposition findet bei der Herstellung, Lagerung oder Verwendung statt, überwiegend über den Inhalationspfad.

MMA ist eine reizende und ätzende Substanz. Das olfaktorische Epithel der Nase ist das erste Zielorgan und Degeneration und Nekrose der Nasenschleimhaut werden bei niedrigen Expositionen berichtet. Schädigungen des olfaktorischen Epithels werden durch den MMA-Metaboliten Methacrylsäure verursacht, der durch das Enzym Carboxylesterase gebildet wird (Mainwaring et al. 2001; Pinto 1997).

Daten zur akuten Exposition des Menschen sind auf wenige Fallberichte sowie epidemiologische Studien, oftmals ohne Angaben zur Konzentration, beschränkt. Die meisten Studien weisen auf einen auf 8-Stunden gewichteten Durchschnittswert von 50 ppm und Spitzenkonzentrationen weit darüber als tolerabel für Arbeiter hin (Roehm 1994; Coleman 1963; Cromer and Kronoveter 1976; Lindberg et al. 1991). Der kritische toxikologische Endpunkt in diesen Fällen ist die Reizung der Atemwege. Die Daten zu Wirkungen beim Menschen lassen vermuten, dass die nichtletalen toxischen Wirkungen qualitativ ähnlich zu den im Tierversuch beobachteten sind. Es liegen keine Humandaten hinsichtlich letaler Effekte vor. Obwohl einige Fallberichte beim Menschen Asthmaanfälle bei Arbeitern berichten, liegen keine ausreichenden Hinweise für eine sensibilisierende Wirkung des MMA im Atemtrakt vor. Unspezifische asthmatische Effekte aufgrund einer Atemwegsreizung können nicht ausgeschlossen werden.

MMA weist eine geringe inhalative Akuttoxizität mit einer LC_{50} von 7093 ppm über 4 Stunden (Tansy et al. 1980a). Für eine 2-stündige Exposition werden LC_{50} -Werte zwischen 10820 und 16830 ppm berichtet. Todesfälle werden einem Versagen der Atmungsorgane zugeschrieben. Bei (sub)letalen Konzentration werden Lungenschädigungen, einschließlich Emphysemen, Ödemen und kollabierten Lungen beobachtet. Hohe Konzentrationen bewirken Effekte auf ZNS, Leber, Nieren, Harnwege, Thymus und Herz-Kreislauf-System (Spealman et al. 1945; Deichmann 1941; Kessler et al. 1977). ZNS-Effekte wurden in Tierstudien bei Konzentrationen oberhalb von 1000 ppm beobachtet und drücken sich in Form reduzierter Reflexe aus. Sie führen zu motorischen Schwächen, erhöhter Magen-Darm-Aktivität und Ausscheidung, Effekten auf die Atemrate und das Herz-Kreislauf-System sowie zu Verhaltensänderungen (Tansy et al. 1977; DuPont 1937; Deichmann 1941; DuPont 1993a, b). Atemwegsreizungen wurden bei Ratten nach 6-stündiger Exposition gegenüber 110 ppm und darüber beschrieben (Pinto 1997).

Vereinzelte positive Ergebnisse wurden in Gentoxizitätstests *in vitro* beobachtet, aber aus *in vivo* Untersuchungen an Versuchstieren und Menschen ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Des weiteren liegen keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung aus Tierstudien ("evidence suggesting lack of carcinogenicity of methyl methacrylate in experimental animals" laut International Agency for Research on Cancer) oder Untersuchungen am Menschen vor.

Die AEGL-1-Werte basieren auf Beobachtungen nach beruflicher Exposition. In einer Studie des NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) ergab eine medizinische Untersuchung von Arbeitern in Fabriken zur Herstellung Poly-MMA-Platten (n=91 Exponierte, davon 24 gegenüber der höchsten Konzentration von 25-50 ppm (zeit-gewichteter Mittelwert, 8 h/d) keine signifikanten akuten Effekte (keine Effekte auf das Herz-Kreislauf-System, die Lungenfunktion oder den oberen Atemtrakt (URT, upper respiratory tract)). Hinweise auf Effekte auf die Augen und den URT sowie Benommenheit wurden gelegentlichen Verschüttungen oder der chronischen Exposition zugeschrieben (Cromer and Kronoveter, 1976). Aus dieser Studie wird eine NOAEC (No adverse effect concentration) von 50 ppm abgeleitet. Ein Unsicherheitsfaktor von 3 wird zur Extrapolation von Arbeitern auf die Allgemeinbevölkerung, einschließlich empfindlicher Gruppen, verwendet. Es wird angenommen, dass leichte Reizwirkungen konzentrationsabhängig sind und in ihrer Schwere nicht relevant mit der Zeit zunehmen. In Übereinstimmung mit dem bei Acrylsäure und Methacrylsäure angewendeten Verfahren werden AEGL-1-Werte von 17 ppm für Expositionsdauern von 10 Minuten bis 8 Stunden vorgeschlagen. Diese Vorgehensweise wird durch die Ergebnisse aus Tierstudien unterstützt. Reversible, leichte degenerative Wirkungen auf die olfaktorische Mukosa wurden in Ratten nach einmaliger Exposition gegenüber 110 ppm für 6 Stunden beobachtet (Pinto 1997). Die Schwere der Effekte wurde als oberhalb der Schwelle für AEGL-1 bewertet, was einen modifizierenden Faktor von 2 notwendig machen würde. Aufgrund der geringeren Empfindlichkeit des Menschen hinsichtlich einer MMA-Exposition des Nasengewebes wäre der Unsicherheitsfaktor für die Interspeziesextrapolation auf 1 zu reduzieren. Zur Berücksichtigung der Unterschiede zwischen Individuen wäre ein Unsicherheitsfaktor von 3 zu wählen, so dass ein Gesamtunsicherheitsfaktor von 6 resultieren würde. Diese Herangehensweise führt zu nahezu identischen AEGL-1-Werten wie sie auf Basis von Humandaten abgeleitet wurden.

Degeneration und Atrophie des olfaktorischen Epithels bis hin zu einer vollständigen Zerstörung der Schleimhaut wurden von Mainwaring et al. (2001) und Jones (2002) in Ratten beobachtet und als kritischer Effekt für die Ableitung der AEGL-2-Werte angesehen. Diese Schädigungen wurden nach einer 6-stündigen Exposition gegenüber 200 ppm sowie 18 Stunden später mit zunehmender Schwere festgestellt (Mainwaring et al. 2001). Aufgrund der lokal reizenden Wirkungsweise von MMA werden keine bedeutenden toxikodynamischen Interspeziesdifferenzen erwartet. Toxikokinetische Untersuchungen ergaben Unterschiede zwischen Ratten und Menschen, hauptsächlich aufgrund einer unterschiedlichen enzymatischen Umwandlung. Es wurde jedoch gezeigt, dass die enzymatische Aktivität beim Menschen im Allgemeinen geringer ist als bei der Ratte und somit vor den durch Methacrylsäure verursachten Wirkungen schützt. Aufgrund der geringeren Empfindlichkeit von Menschen gegenüber einer MMA-Exposition des Nasengewebes wurde der Unsicherheitsfaktor für die Interspeziesextrapolation auf 1 reduziert. Zur Berücksichtigung der Unterschiede zwischen Individuen wurde ein Unsicherheitsfaktor von 3 gewählt. Geeignete Studien zur Ableitung eines substanzspezifischen Konzentrationsexponenten n für die Zeitskalierung nach der Regressionsgleichung $C^n \cdot t = k$ liegen weder für lokale noch für systemische Effekte vor. Daher wurden die Standardannahmen von $n=3$ für die Extrapolation von 6 Stunden auf kürzere Expositionsdauern und $n=1$ für die Extrapolation auf eine Expositionsdauer von 8 Stunden verwendet. Der 10-Minuten-Wert wurde dem 30-Minuten-Wert gleichgesetzt, da die Extrapolation von 6 Stunden auf kurze Expositionsdauern von weniger als 30 Minuten zu einer hohen Unsicherheit führt.

Die AEGL-3-Werte basieren auf einer $BMCL_{05}$ von 3613 ppm für letale Effekte bei einer 4-stündigen Exposition von Ratten nach gemeinsamer Analyse der Studien von Tansy et al. (1980a) und NTP (1986). Andere toxische Effekte als Letalität sind von Tansy et al. (1980a) nicht beschrieben worden. Andere Autoren, einschließlich NTP (1986), berichteten Depression, Atemnot, Koma und einen anormalen Gang bei hohen, sub-letalen Expositionskonzentrationen. Atemstillstand stellte die Todesursache in den in den meisten dieser Studien dar. Es liegen keine Daten zu toxikokinetischen und -dynamischen Speziesdifferenzen hinsichtlich Effekten im unteren Atemtrakt vor. Die Letalkonzentrationen (LC_{50} , 4 Stunden) unter-

schieden sich bei Ratten, Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen allerdings nur marginal. Daher werden keine ausgeprägten Interspeziesdifferenzen erwartet und ein Unsicherheitsfaktor von 3 für die Interspeziesextrapolation gewählt. Für die Intraspeziesvariabilität wurde ein Unsicherheitsfaktor von 3 verwendet, so dass ein Gesamtunsicherheitsfaktor von 10 resultiert.

Geeignete Studien zur Ableitung eines substanzspezifischen Konzentrationsexponenten n für die Zeitskalierung nach der Regressionsgleichung $C^n \cdot t = k$ liegen nicht vor. Daher wurden die Standardannahmen von $n=3$ für die Extrapolation von 4 Stunden auf kürzere Expositionsdauern und $n=1$ für die Extrapolation auf eine Expositionsdauer von 8 Stunden verwendet. Der 10-Minuten-Wert wurde dem 30-Minuten-Wert gleichgesetzt, da die Extrapolation von 4 Stunden auf kurze Expositionsdauern von weniger als 30 Minuten zu einer hohen Unsicherheit führt.

Die berechneten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR METHYLMETHACRYLAT*						
Klassifizierung	10-Mi-nuten	30-Mi-nuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	17 ppm (71 mg/m ³)	17 ppm (71 mg/m ³)	17 ppm (71 mg/m ³)	17 ppm (71 mg/m ³)	17 ppm (71 mg/m ³)	Keine signifikanten akuten Effekte bei Arbeitern, die bis zu 8 Stunden/Tag gegenüber 25-50 ppm exponiert waren (Cromer und Kronoveter 1976)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	150 ppm (620 mg/m ³)	150 ppm (620 mg/m ³)	120 ppm (500 mg/m ³)	76 ppm (320 mg/m ³)	50 ppm (100 mg/m ³)	Atrophie des olfaktorischen Epithels bis zur vollständigen Zerstörung der Schleimhaut in Ratten (Mainwaring et al. 2001, Jones 2002)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	720ppm (3000 mg/m ³)	720 ppm (3000 mg/m ³)	570 ppm (2400 mg/m ³)	360 ppm (1500 mg/m ³)	180 ppm (750 mg/m ³)	BMCL ₀₅ ; schwere Atemprobleme bis zu Atemstillstand in Ratten (Tansy et al. (1980a) und NTP (1986) zusammen ausgewertet)

*) Hautsensibilisierende Eigenschaften von MMA können nicht ausgeschlossen werden.

Basierend auf einer Untersuchung von Hellman und Small (1974) wurde ein LOA ("level of distinct odor awareness") von 0,1 ppm abgeleitet.

Literatur

Coleman, A.L.. 1963. Letter to the TLV Committee. Occupational Health Section, Connecticut Labor Department.

Cromer, J., and K. Kronoveter. 1976. A Study of Methyl Methacrylate Exposure and Employee Health. DHEW (NIOSH) Publ. No. 77-119. Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies, NIOSH, Cincinnati, OH.

Deichmann, W. 1941. Toxicity of methyl-, ethyl- and n-butyl methacrylate. J. Ind. Hyg. Toxicol. 23:343-351.

DuPont de Nemours & Co. 1937. The Toxicity and Potential Dangers of Methyl Methacrylate (Monomer) with Attachment and Cover Sheet Dated 061289. OTS0520934. E. I. DuPont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware.

DuPont de Nemours & Co. 1993a. Inhalation Median Lethal Concentration (LC50) Studies with Methacrylates in Rats: Methacrylic Acid, Butyl Methacrylate, Ethyl Methacrylate, and Methyl Methacrylate. Haskell Laboratory Report No. 400-93. E. I. DuPont de Nemours and Company; Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware.

DuPont de Nemours & Co. 1993b. Inhalation Sensory Irritation (RD50) Study in Mice with Selected Methacrylates and Methacrylic Acid. Haskell Laboratory Report No. 615-93. E. I. DuPont de Nemours and Company; Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware.

Jones, R.D.O.. 2002. Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling in Predict the Pharmacokinetics and Toxicity of Methacrylate Esters. A thesis submitted to the University of Manchester for the degree of Doctor of Philosophy in the Faculty of Medicine, Dentistry, Nursing and Pharmacy.

Hellman, T.M. and F.H. Small, 1974. Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *Journal of the Air Pollution Control Association* 24, 979-982.

Kessler, M.J., J.L. Kupper, and R.J. Brown. 1977. Accidental methyl methacrylate inhalation toxicity in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Lab. Anim. Sci.* 27:388-390.

Lindberg, E., A. Iregren, P. Malmberg, O. Vesterberg, and A. Wennberg. 1991. Health Risks of Exposure to Methyl Methacrylate (MMA) - A Pilot Study. National Institute of Occupational Health.

Mainwaring, G., J.R. Foster, V. Lund, and T. Green. 2001. Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species. *Toxicology* 158:109-118.

NTP, National Toxicology Program. 1986. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Methacrylate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). TR 314. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.

Pinto, P.J.. 1997. Methyl Methacrylate: 28 Day Subchronic Inhalation Study in Rats. Report No. CTL/P5159. Central Toxicology Laboratory, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, UK.

Robinson, D.A., J.R. Foster, J.A. Nash, and C.J. Reed. 2003. Three-dimensional mapping of the lesions induced by b-b'-iminodipropionitrile, methyl iodide and methyl methacrylate in the rat nasal cavity. *Toxicol. Pathol.* 31:340-347.

Roehm GmbH. 1994. Medical Examination of Workers in Acrylic Sheet Production Exposed to Methyl Methacrylate. Unpublished Report. Roehm GmbH, Darmstadt, Germany.

Spealman, C.R., R.J. Main, H.B. Haag, and P.S. Larson. 1945. Monomeric methyl methacrylate. *Ind. Med.* 14:292-298.

Tansy, M.F., J.S. Martin, S. Benhaim, W.E. Landin, and F.M. Kendall. 1977. GI motor inhibition associated with acute exposure to methyl methacrylate vapor. *J. Pharm. Sci.* 66:613-619.

Tansy, M.F., W.E. Landin, and F.M. Kendall. 1980a. LC50 value for rats acutely exposed to methyl methacrylate monomer vapor. *J. Dent. Res.* 59:1074.