

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Methylacrylat

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: Methylacrylat; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Hautsensibilisierung; Reizwirkung; Nasenepithel

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Methylacrylat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):619-641]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb9633d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9633d0063>

Addendum abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

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



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

Methyl acrylate / methyl prop-2-enoate

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb9633d0063

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) of 5 ml/m³ for methyl acrylate [96-33-3] considering the endpoints local and developmental toxicity as well as genotoxicity. Available publications and unpublished study reports are described in detail. The critical effect in a two-year inhalation study with rats was reserve cell hyperplasia with loss of ciliated and olfactory cells in the transitional nasal epithelium at the lowest concentration of 15 ml/m³. In a two-generation reproduction toxicity study with a NOAEC of 5 ml/m³, degeneration with regeneration of the olfactory epithelium, hyperplasia of the transitional epithelium as well as hyperplasia and hypertrophy of the goblet cells were observed. A lower confidence limit of the benchmark dose for an extra risk of 5% increase of the critical effect incidence (BMDL₀₅) of 6.8 ml/m³ as a substitute for a NOAEC was calculated from the data of the two-year inhalation study. Since 2014, the Commission uses an empirical approach to set MAK values for substances with critical effects on the upper respiratory tract or the eyes. According to this approach, the MAK value for methyl acrylate has been lowered to 2 ml/m³. As local effects are critical, the assignment to Peak Limitation Category I and the excursion factor of 2 are confirmed, in analogy to ethyl acrylate. The NOAECs for developmental toxicity in rats and rabbits are sufficiently high so that damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded. Thus, methyl acrylate is classified in Pregnancy Risk Group C. The substance is clastogenic in vitro but not in vivo and was not carcinogenic in a 2-year inhalation study in rats. There are only a few cases of contact sensitization in humans but there is a positive result in a local lymph node assay. Data on airway sensitization are still not available. Methyl acrylate remains designated with "Sh". Skin absorption was calculated to contribute significantly to the systemic toxicity and methyl acrylate is designated with an "H".

Keywords

Methylacrylat; Methyl prop-2-enoate; Acrylsäuremethylester; Propensäuremethylester; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; 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

¹Vorsitzende 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

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

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

Methylacrylat

[96-33-3]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)	2 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 7,1 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2000)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2016)	H
Sensibilisierende Wirkung (1984)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 3,572 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,28 ml/m³ (ppm)

Der MAK-Wert von Methylacrylat ist 1985 von einer 90-Tage-Inhalationsstudie an Ratten mit einer NOAEC von 23 ml/m³ und einer LOAEC von 124 ml/m³ sowie einer 2-Jahre-Inhalationsstudie an Ratten abgeleitet worden (Klimisch und Reininghaus 1984; siehe Begründung 1986). Mittlerweile ist diese Studie veröffentlicht (Reininghaus et al. 1991), auch liegt der Kommission der Studienbericht vor (BASF AG 1985 a). Als kritischer Effekt hat sich in dieser Untersuchung die lokale Reizwirkung von Methylacrylat an der Nasenschleimhaut erwiesen, wobei als empfindlichster Endpunkt die Reservezellhyperplasie mit Verlust von Riech- oder Flimmerzellen identifiziert wird. In dieser Untersuchung wird keine NOAEC erhalten, die LOAEC beträgt 15 ml/m³. Eine Annäherung an die NOAEC kann jedoch durch eine Extrapolation der Dosis-Wirkungs-Beziehung nach dem „Benchmark“-Konzept erfolgen. Diese Extrapolation wird in diesem Nachtrag durchgeführt. Methylacrylat ist bisher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet. Zu diesem Endpunkt sind drei neue Studien durchgeführt worden, wodurch eine Überprüfung der Schwangerschaftsgruppe erforderlich ist. Ferner erfolgt eine Bewertung der Keimzellmutagenität.

Zu Methylacrylat gibt es eine Begründung aus dem Jahr 1986 sowie einen Nachtrag zur sensibilisierenden Wirkung 1999 und zur Spitzenbegrenzung von 2000.

Wirkungsmechanismus

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die Hydrolyse der Acrylatester und die damit verbundene Bildung der Acrylsäure eine Detoxifizierung darstellt. Bezüglich der Hydrolysegeschwindigkeiten und der Reaktion mit Nukleophilen sind zwischen Methyl-, Ethyl- und n-Butylacrylat keine großen Unterschiede zu beobachten (Miller et al. 1985; Roos 2015).

Entscheidend für die Toxizität der Acrylate und Methacrylate ist nicht die Säurefreisetzung sondern die Reaktivität des Michael-Systems (α - β -ungesättigte Verbindungen) mit nukleophilen Verbindungen wie Glutathion (McCarthy und Witz 1997; McCarthy et al. 1994). In vitro kommt es zu einer Depletion von Sulfhydrylgruppen, die nicht an Proteinen gebunden sind.

Toxikokinetik und Metabolismus

Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Methylacrylat wird nach oraler, dermaler und inhalativer Exposition gut resorbiert und im Körper verteilt (OECD 2008). Zwei Stunden nach oraler Gabe ^{14}C -markierten Methylacrylats findet sich bei Ratten die meiste Radioaktivität in Leber, Niere, Plasma und Erythrozyten (Sapota 1993). Für eine gesättigte wässrige Lösung lassen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) oder Wilschut et al. (1995) Fluxe errechnen, die unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche zu Aufnahmemengen von 1670 mg, 195 mg oder 315 mg führen.

Der Metabolismus erfolgt durch Carboxylesterasen zu den Hydrolyseprodukten Acrylsäure und Methanol (OECD 2008).

Nach oraler oder intraperitonealer Aufnahme werden mehr als 90% innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden, primär über die Lunge als CO_2 (>50%) sowie über die Nieren (40–50%) in Form von Produkten der Glutathionkonjugation (OECD 2008).

Erfahrungen beim Menschen

Wiederholte Exposition

An einer unveröffentlichten Arbeitsplatz-Case-Crossover-Studie, die zur Prüfung diente, ob ein Arbeitsplatzgrenzwert von $5\text{ ml Methylacrylat/m}^3$ vor Reizeffekten an Augen und Atemtrakt schützt, nahmen insgesamt 15 Beschäftigte teil, zehn davon waren Arbeiter in der Produktion, vier zeitweise exponierte Arbeiter sowie ein Arbeitshygieniker ohne nennenswerte vorherige Methylacrylat-Exposition. Jeder Teilnehmer diente als eigene Kontrolle, da zwischen den jeweils achtwöchigen Produktionszyklen eine Pause von zwei Wochen eingelegt wurde. Die Reizwirkung wurde anhand von Spirometrie, Peak-Expiratory-Flow (PEF), ophthalmologischen Untersuchungen sowie Selbstauskünften über Symptome erfasst. Zu der erfolgten

Einteilung der Beschäftigten in hoch-, mittel- oder niedrigexponiert ist in den zur Verfügung stehenden Zusammenfassungen dieser Studie nichts beschrieben. Die durchschnittliche Methylacrylat-Konzentration betrug in der Gruppe der Hochexponierten (k. A. über Anzahl der Beschäftigten) 2 ml/m^3 ($7,2 \text{ mg/m}^3$). Dabei traten während bestimmter Arbeitsgänge Spitzenkonzentrationen von 30 bis 126 ml/m^3 (107 bis 451 mg/m^3) mit einer Dauer von zwei bis fünf Minuten auf. Bei der ophthalmologischen Untersuchung wurden keine Unterschiede vor und nach der Exposition festgestellt. Reizsymptome an den Augen waren von geringer Intensität und, obwohl sie am Ende der Schicht häufiger bei den Hochexponierten auftraten (4,4/100 Personentage im Vgl. zu 1,4/100 Personentage bei den niedrig Exponierten), statistisch nicht signifikant erhöht. Die Untersuchung der Lungenfunktionsparameter ergab ebenfalls keine signifikanten Veränderungen; alle untersuchten Personen wiesen bereits vor Beginn der Produktionsphase einen relativ hohen Anteil bronchialer Reagibilität auf (ECETOC 1998; OECD 2008; SCOEL 2004). Diese Studie ist aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Personen, hoher Spitzenkonzentrationen, die vermutlich verantwortlich für die geringen Reizsymptome am Auge sind, sowie unzureichender Beschreibung der Expositionsbedingungen und der Effekte nicht für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignet.

Allergene Wirkung

Es liegen nur wenige und meist unvollständig dokumentierte klinische Befunde mit Methylacrylat vor. Die hautsensibilisierende Wirkung von Methylacrylat beim Menschen ist dennoch durch die in einigen Fällen infolge der Epikutantestung oder durch akzidentellen Kontakt induzierte Sensibilisierung nachgewiesen (Nachtrag 1999). Methylacrylat steht nicht als kommerziell erhältliche Testzubereitung zur Verfügung. Dies ist wahrscheinlich auch eine Erklärung dafür, dass seit dem Nachtrag von 1999 keine weiteren Fallbeschreibungen mit positiven Befunden im Epikutantest veröffentlicht worden sind. Insbesondere erklärt sich dadurch, dass keine klinisch-epidemiologischen Untersuchungen an betroffenen oder möglicherweise exponierten Kollektiven verfügbar sind. In einigen Studien werden aber speziell hergestellte Methylacrylat-Testzubereitungen im Zusammenhang mit Sensibilisierungen durch Dimethylfumarat getestet. Hierbei zeigen sich bei einzelnen Patienten auch positive Reaktionen auf 0,06% und in einem Fall auch auf 0,006% Methylacrylat, die sehr wahrscheinlich als immunologische Kreuzreaktionen zu interpretieren sind (Giménez-Arnau et al. 2009; Lammintausta et al. 2010).

Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin nicht vor.

Genotoxizität

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 60 Arbeiter, die in der Produktion von Acrylsäure, Acrylsäureestern und Acrylatdispersionen beschäftigt waren, sowie 60 Kontrollpersonen im Zeitraum von 1992 bis 1999 untersucht. Die durchschnittliche Expositionsdauer betrug 13 ± 5 Jahre. Die Exposition gegen Acrylnitril, n-Butanol, Butyl-, Ethyl-, Methyl-, Methylmethacrylat, Toluol und Styrol wurden mittels passiver

Personendosimetrie erfasst. Die gemessenen Konzentrationen aller Substanzen waren in der Regel gering. Die personenbezogenen Messungen für Methylacrylat lagen zu 90% unter $0,06 \text{ ml/m}^3$, knapp 10% lagen zwischen $0,06$ und $0,28 \text{ ml/m}^3$. Die maximale Konzentration betrug $2,8 \text{ ml/m}^3$. Die Ergebnisse der klinischen, hämatologischen und biochemischen Untersuchungen zeigten keine Unterschiede zwischen der Gruppe exponierter Arbeiter und der Gruppe der nicht exponierten Arbeiter, die auf die Exposition gegen o.g. Chemikalien zurückzuführen sind. Zytogenetische Untersuchungen der peripheren Lymphozyten der exponierten Beschäftigten zeigten keine genotoxischen Effekte im paarweisen Vergleich. Über den gesamten Zeitraum wiesen die exponierten Arbeiter eine statistisch signifikant höhere Zahl an chromosomalen Aberrationen auf als die Kontrolle (Tuček et al. 2002; Williams und Iatropoulos 2009). Es fand keine Unterscheidung hinsichtlich des Rauchverhaltens statt, und es lag Mischexposition vor, so dass diese Studie nicht als Beleg für eine genotoxische Wirkung des Methylacrylats herangezogen werden kann.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Die vierstündige Exposition von fünf männlichen und fünf weiblichen Wistar-Ratten gegen $10,832 \text{ mg Methylacrylat/l}$ (10832 mg/m^3 ; $3032,96 \text{ ml/m}^3$) verlief für alle männlichen und für zwei weibliche Tiere tödlich. Die Exposition erfolgte nur über die Nase. An Symptomen zeigten die Tiere verminderte Atmung, Bauchatmung, Keuchen, Atemgeräusche, rotverkrustete Augen und Nase, Speichelfluss, fahle Haut, Piloarreaktion, Übererregbarkeit, Tremor und schwachen Allgemeinzustand. Zwei der verendeten Tiere wiesen eine dunkelrot-gefärbte Lunge auf, bei einem wurden zusätzlich eine partiell eingefallene Lungenoberfläche und eine starke Ausdehnung der Lunge mit gasförmigem Inhalt beobachtet. Vier der verendeten Tiere zeigten abnormen gasförmigen Inhalt in Magen und Darm. Die Tiere verendeten entweder direkt am Tag der Exposition oder ein bis zwei Tage später. Die LC_{50} bei der Ratte lag bei dieser Studie somit unter 3000 ml/m^3 (BAMM 2012). Im öffentlich zugänglichen REACH-Registrierungsdossier sind weitere LC_{50} -Studien an Ratten und Mäusen aufgeführt. Danach liegen die Werte für Ratten beiderlei Geschlechts zwischen 3600 und 6500 mg/m^3 (1000 bzw. 1820 ml/m^3) und die für Mäuse zwischen 5100 und 5700 mg/m^3 (1430 bzw. 1600 ml/m^3) (ECHA 2016).

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Zu Methylacrylat liegen eine 90-Tage-Studie sowie eine 2-Jahre-Studie an Sprague-Dawley-Ratten vor, aus der der bisherige MAK-Wert in Höhe von 5 ml/m^3 abgeleitet worden ist. In der Zwischenzeit sind weitere Inhalationsstudien durchgeführt

Tab. 1 Übersicht über die durch Reizwirkung auftretenden Effekte in den zur Verfügung stehenden Inhalationsstudien mit Methylacrylat

Expositions- dauer	Spezies, Stamm, Anzahl	NOAEC [ml/m ³]	LOAEC [ml/m ³]	histopathologische Effek- te im Atemtrakt	Literatur
Entwicklungs- tox. 23 Tage 6 h/Tag, 7 Tage/Wo	Kaninchen, Himalaya, 25	5	15	Degeneration und Atro- phie des olfaktorischen Epithels	Acrylate Task Force 2010
Vorstudie 2-Ge- nerationen ♂: 42 Tage ♀: ca. 12 Wo 6 h/Tag, 7 Tage/Wo	Ratte, Spra- gue Dawley, 12 ♂, 12 ♀	–	25	Degeneration des olfak- torischen Epithels, sehr leichte Nekrose olfak- torischer Epithelzellen, multifokale Hyperplasie des Übergangsepithels	Acrylate REACH Task Force 2009
90 Tage 6 h/Tag, 5 Tage/Wo	Ratte, Spra- gue Dawley, 10 ♂, 10 ♀	23	124	KG-Entw. ↓, rel. Lungen- und Lebergew. (♀), keine Atemtrakt-Effekte	BASF 1978, 1980
		124	242	Atrophie (und Nekrose) des olfaktorischen Epi- thels (Nachuntersuchung)	
2-Generationen ♂: ca. 12 Wo , ♀: 4,5 Mon 6 h/Tag, 7 Tage/Wo	Ratte, Spra- gue Dawley, 27 ♂, 27 ♀	5	25	multifokale Hyperplasie des Übergangsepithels; multifokale Degeneration (mit Regeneration) des olfaktorischen Epithels, Hyperplasie und Hyper- trophie der Becherzellen im respiratorischen Epithel	Acrylate REACH Task Force 2009
12, 18 Mon, 2 Jahre 6 h/Tag, 5 Tage/Wo	Ratte, Spra- gue Dawley, 86 ♂, 86 ♀ 12 Mon: 10 ♂, 10 ♀ 18 Mon: 15 ♂, 15 ♀	BMDL ₀₅ ♂: 6,8 ♀: 17	15	Reservezellhyperplasie mit Verlust von Riech- oder Flimmerzellen im olfaktorischen Epithel	BASF AG 1985 a; Reininghaus et al. 1991

BMDL₀₅: untere 95%-Vertrauensgrenzen der Benchmark-Konzentrationen für eine 5%ige Zunahme der Inzidenz

worden, die ebenfalls Effekte auf das olfaktorische Epithel der behandelten Tiere zeigen. Die zur Verfügung stehenden Inhalationsstudien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Im Folgenden werden die neuen Studien und jeweils eine kurze Zusammenfassung der bereits im Jahre 1986 beschriebenen Studien dargestellt.

In der im Abschnitt „Entwicklungstoxizität“ ausführlich beschriebenen Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen wiesen die Muttertiere ab der mittleren Konzentration von 15 ml/m³ Degeneration und Atrophie des olfaktorischen Epithels auf (Schnittebene III: 0/25, 0/25, 4/25, 25/25; Schnittebene IV: 0/25, 0/25, 0/25, 21/25). Getestet wurden Konzentrationen von 0, 5, 15 und 45 ml/m³ (Acrylate Task Force 2010). Die NOAEC für Wirkungen am Atemtrakt liegt in dieser Studie mit trächtigen Kaninchen bei 5 ml/m³.

In einer unveröffentlichten 90-Tage-Studie aus dem Jahr 1978 wurden je 20 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Gruppe, 6 Stunden am Tag, an 5 Tagen pro Woche gegen 0, 23, 124, 242 oder 626 ml Methylacrylat/m³ exponiert. Die NOAEC dieser Studie lag bei 23 ml/m³. Die Konzentration von 124 ml/m³ führte lediglich zu geringen Effekten, wie verringerter Körpergewichtszunahme und erhöhten relativen Lungen- und Lebergewichten bei den weiblichen Tieren, jedoch ohne histologisches Korrelat. Die Tiere der nächst höheren Konzentrationsgruppe zeigten zu Beginn der Studie Nasen- und Augenreizungen sowie Kurzatmigkeit, ferner kam es zu verringerter Körpergewichtszunahme und zu einer Erhöhung des relativen Lungen- und Lebergewichtes. Die höchste Konzentration war für alle Tiere letal mit starker Schleimhautreizung bzw. blutiger Nasen- und Augensekretion sowie starker Kurzatmigkeit. Histopathologisch wurden Atrophie der Riechschleimhaut, Verhornung der Übergangszone zwischen respiratorischem und olfaktorischem Epithel, Rhinitis, Tracheitis, Lungenhyperämie und Bronchopneumonie festgestellt (Begründung 1986). Die Anzahl der Schnittebenen der Nase ist in dieser Studie aus dem Jahr 1978 nicht angegeben. Es ist daher möglich, dass die Untersuchungstiefe nicht mit heutigen Anforderungen übereinstimmt und evtl. nicht alle Effekte an der Nase erfasst werden konnten.

Zur genaueren Charakterisierung der Schäden erfolgte eine erneute Präparation der Nasenschleimhaut für eine histologische Nachuntersuchung. Ein zusätzlicher Querschnitt wurde von allen Tieren der Kontrollgruppe und von jeweils 10 Tieren pro Gruppe und Geschlecht durchgeführt, mit Ausnahme der niedrigsten Konzentrationsgruppe; für den zusätzlichen Sagittalschnitt wurden je 2 Tiere pro Geschlecht untersucht. Da es bei der Öffnung der Nasenhöhle zum Zeitpunkt der Sektion zur mechanischen Schädigung der Nasenschleimhaut kam, konnte bei der Nachpräparation nicht von allen Tieren unverletztes Nasengewebe erhalten werden. Die genaue Anzahl der Tiere mit substanzbedingten Nasenschleimhautschäden dürfte nach Aussagen der Autoren daher etwas größer sein. Die Exposition gegen 23 und 124 ml/m³ blieb ohne histopathologisch sichtbare Effekte auf die olfaktorische Nasenschleimhaut. In der 242-ml/m³-Gruppe war bei allen vier Tieren mit Sagittalschnitt (zwei männliche und zwei weibliche) das Epithel atrophisch, bei einem männlichen Tier dorsocaudal aufgelöst und nekrotisiert. In der Hochdosisgruppe wies ein Tier eine Epithelatrophie auf, bei drei von vier Tieren wurde eine eitrig-nekrotische Rhinitis beobachtet. Es zeigten sich Epithelmetaplasie des Riechepithels und häufig ausgedehnte und tiefgehende Nekrose der Nasenschleimhaut, hauptsächlich dorsomedio-caudal, sowie Zellvakuolisierung. Keine Veränderungen ergaben sich im Bulbus olfactorius. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ausbildung charakteristischer Schädigungen neben höheren Substanzkonzentrationen

auch eine längere Zeit benötigte (BASF 1980), d. h. von einer Wirkungsverstärkung mit der Zeit ist auszugehen.

In der im Abschnitt „Fertilität“ beschriebenen 2-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten, die gegen Konzentrationen von 0, 5, 25 oder 75 ml Methylacrylat/m³ exponiert wurden, traten bei den Elterntieren beider Generationen dosisabhängig in Inzidenz und Schwere zunehmend histopathologische Schädigungen der Gewebe im Nasenraum auf. Die männlichen Tiere waren etwa 12 Wochen, die weiblichen ca. 4,5 Monate exponiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. In dieser Studie liegt die NOAEC für histopathologische Schädigungen des Nasenraumes bei 5 ml Methylacrylat/m³ (Acrylate REACH Task Force 2009).

Tab. 2 Histopathologische Schädigung des Nasenraums in einer 2-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten (Acrylate REACH Task Force 2009)

		männlich				weiblich			
Konzentration (ml/m ³)		0	5	25	75	0	5	25	75
Anzahl Tiere		27	27	27	27	27	27	27	27
olfaktorisches Epithel									
Degeneration, olfaktorischer Nerv, multifokal									
minimal	F0	0	0	1	11	0	0	0	8
	F1	0	0	0	14	0	0	0	14
gering	F0	0	0	0	14	0	0	0	19
	F1	0	0	0	13	0	0	0	12
Degeneration, fokal									
minimal	F0	0	0	0	0	2	1	4	0
	F1	0	0	1	0	3	2	4	0
Degeneration, multifokal									
minimal	F0	0	0	0	0	0	1	7	0
	F1	0	0	6	0	0	1	8	0
Degeneration mit Regeneration, multifokal									
minimal	F1	0	0	0	0	0	0	0	1
gering	F0	0	0	1	12	0	0	0	8
	F1	0	0	0	13	0	0	0	14
mäßig	F0	0	0	0	15	0	0	0	19

Tab. 2 (Fortsetzung)

		männlich				weiblich			
Konzentration (ml/m ³)		0	5	25	75	0	5	25	75
Anzahl Tiere		27	27	27	27	27	27	27	27
Entzündung, chronisch aktiv, multifokal									
	minimal F0	1	0	2	15	0	0	1	20
	F1	0	0	0	14	0	0	1	8
	gering F0	0	0	0	1	0	0	0	0
	F1	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralisierung, fokal									
	minimal F0	0	0	0	1	0	0	0	2
	F1	0	0	1	1	0	0	0	0
Mineralisierung, multifokal									
	minimal F0	0	0	1	5	0	0	0	2
	F1	0	0	1	15	0	0	1	14
Nekrose individueller Zellen, fokal									
	minimal F0	1	0	1	0	1	0	3	0
	F1	0	0	0	0	1	0	1	0
multifokal									
	minimal F0	0	0	1	26	0	1	2	26
	F1	0	0	1	24	0	0	4	27
Ulkus, fokal									
	minimal F0	0	0	0	4	0	0	0	1
	F1	1	0	0	1	0	0	0	0
Übergangsepithel									
Hyperplasie, multifokal									
	minimal F0	3	4	17	12	2	1	23	24
	F1	4	4	18	8	9	6	23	24
	gering F0	0	0	0	15	0	0	2	3
	F1	0	0	2	19	1	0	0	1
Plattenepithelmetaplasie, multifokal									
	minimal F0	0	0	0	5	0	0	0	0
	F1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 2 (Fortsetzung)

		männlich				weiblich				
Konzentration (ml/m³)		0	5	25	75	0	5	25	75	
Anzahl Tiere		27	27	27	27	27	27	27	27	
respiratorisches Epithel										
Hyperplasie und Hypertrophie, Becherzellen, diffus										
	minimal	F0	1	0	4	1	0	1	8	10
		F1	0	0	0	6	7	8	11	16
	gering	F0	0	0	1	22	0	0	13	11
		F1	0	0	0	3	3	1	5	2
Entzündung, chronisch aktiv, multifokal										
	minimal	F0	0	0	0	0	0	0	1	5
		F1	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralisierung, fokal										
	gering	F0	0	0	0	0	0	0	0	1
		F1	0	0	0	0	0	0	0	0

fett gedruckte Werte werden als behandlungsbedingt angesehen

Der MAK-Wert wurde 1985 neben der am Menschen beobachteten Reizschwelle von 0,25 mg/l (ca. 75 ml/m³) und dem Ergebnis der 90-Tage-Studie (siehe oben) von einer 2-Jahre-Inhalationsstudie an Sprague-Dawley-Ratten abgeleitet (Klimisch und Reininghaus 1984; siehe Begründung 1986). Mittlerweile wurde diese Studie veröffentlicht (Reininghaus et al. 1991), auch liegt der Kommission der Studienbericht vor (BASF AG 1985 a) und wird im Folgenden ausführlicher beschrieben. Als kritischer Effekt erwies sich in dieser Untersuchung die lokale Reizwirkung von Methylacrylat auf die Nasenschleimhaut, wobei es zu Atrophien und Hyperplasien am olfaktorischen Epithel kam.

Die Konzentrationen der Ganzkörperexposition betrugen 0, 15, 45 oder 135 ml/m³ mit einer Expositionsdauer von 12, 18 oder 24 Monaten und einer täglichen Exposition von sechs Stunden an fünf Tagen pro Woche. Die Körpergewichte der Tiere, die gegen 135 ml/m³ exponiert wurden, waren signifikant erniedrigt (–4% im Vgl. zur Kontrolle). In der niedrigsten Konzentrationsgruppe reagierten nur wenige Tiere mit leichter Atrophie und beginnender Hyperplasie der Reservezellen. Mit steigender Konzentration zeigten nahezu alle Tiere Hyperplasien mit Verlust von Riech- und Flimmerzellen in der am weitesten anterior gelegenen Region des olfaktorischen Epithels (Dach des dorsalen Nasengangs) (siehe Tabelle 3).

Tab. 3 Befunde in der Nasenhöhle von Ratten (Schnittebene II) nach inhalativer Exposition gegen Methylacrylat (BASF AG 1985 a; Reininghaus et al. 1991)

Befund	Zeitpunkt (Mo)	Anzahl männlicher Tiere mit Befunden/ausgewertete Präparate						Anzahl weiblicher Tiere mit Befunden/ausgewertete Präparate					
		0 ml/m ³	15 ml/m ³	45 ml/m ³	135 ml/m ³	0 ml/m ³	15 ml/m ³	45 ml/m ³	135 ml/m ³	0 ml/m ³	15 ml/m ³	45 ml/m ³	135 ml/m ³
Reservezellhyperplasie ^{a)}	12	0/10	0/ 9	0/10	0/10	0/10	0/ 9	0/10	0/10	0/10	0/ 9	0/10	0/10
	18	0/14	0/14	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
	24	0/46	2/49	1/53	0/52	0/48	0/48	3/46	0/46	0/48	0/48	3/46	0/46
	gesamt	0/70	2/72	1/78	0/77	0/73	0/72	3/71	0/71	0/72	0/72	3/71	0/71
Reservezellhyperplasie ^{b)}	12	0/10	0/ 9	9/10	10/10	0/10	0/ 9	6/10	10/10	0/10	0/ 9	6/10	10/10
	18	0/14	0/14	15/15	15/15	0/15	0/15	11/15	15/15	0/15	0/15	11/15	15/15
	24	0/46	4/49	49/53	52/52	0/48	0/48	41/46	46/46	0/48	0/48	41/46	46/46
	gesamt	0/70	4/72	73/78	77/77	0/73	0/72	68/71	71/71	0/72	0/72	68/71	71/71
Atrophie	12	0/10	0/ 9	0/10	0/10	0/10	0/ 9	0/10	0/10	0/10	0/ 9	0/10	0/10
	18	0/14	6/14	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15	0/15	0/15	0/15	3/15	0/15
	24	0/46	3/49	0/53	0/52	0/48	0/48	0/46	0/46	0/48	0/48	0/46	0/46
	gesamt	0/70	9/72	0/78	0/77	0/72	0/72	3/71	0/71	0/72	0/72	3/71	0/71

^{a)} ohne Verlust von Riech- oder Flimmerzellen^{b)} mit Verlust von Riech- oder Flimmerzellen

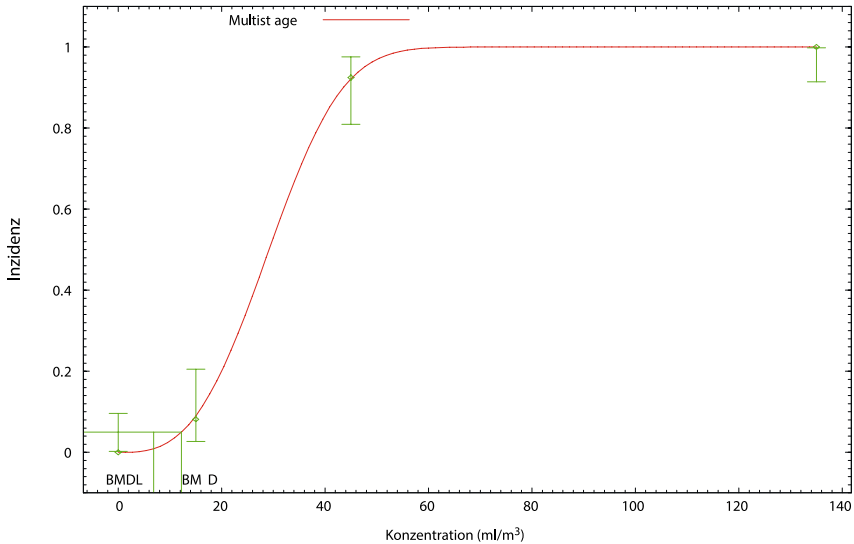


Abb. 1 BMD-Berechnung für Reservezellhyperplasie mit Verlust des funktionellen Epithels, männliche Ratte, BMD = 12 ml/m³, BMDL₀₅ = 6,8 ml/m³, Multistage-Modell 3 degree polynomial mit Parameterrestriktion

Aus dieser Studie wurde keine NOAEC erhalten. Die LOAEC für lokale Reizwirkung liegt bei 15 ml/m³, der niedrigsten getesteten Konzentration.

Als empfindlichster Endpunkt wurde die Reservezellhyperplasie mit Verlust von Riech- oder Flimmerzellen bei 24-monatiger Exposition identifiziert, für den keine NOAEC vorliegt. Daher wurden hierfür die unteren 95%-Vertrauensgrenzen der Benchmark-Konzentrationen für eine 5%ige Zunahme der Inzidenz (BMDL₀₅) mit der BMD-Software 2.3.1 der US EPA BMDL₀₅-Werte von 6,8 und 17 ml/m³ für männliche (Multistage-Modell 3 degree polynomial mit Parameterrestriktion) bzw. weibliche (Log-Logistic-Modell mit Parameterrestriktion) Ratten errechnet (Abbildung 1 und 2). Im Originalbericht sind zusätzlich noch die Gesamtinzidenzen für spontan gestorbene und moribund getötete Tiere angegeben. Da aber unklar ist, welchem Zeitpunkt der Exposition diese zugeordnet werden müssen, werden nur die Tiere in die Berechnung einbezogen, die nach 24-monatiger Exposition untersucht worden sind.

Fazit: Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass es bei Konzentrationen ab 15 ml/m³ zu histopathologischen Schädigungen am olfaktorischen und Übergangsepithel der Ratte und des Kaninchens kommt. In einer neueren validen 2-Generationenstudie mit Ratten liegt die NOAEC bei 5 ml/m³ nach täglicher sechsstündiger Exposition.

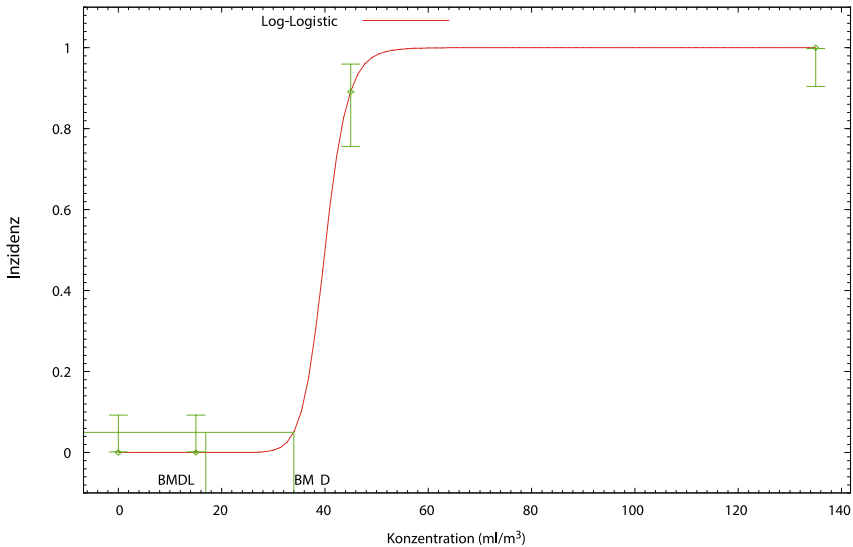


Abb. 2 BMD-Berechnung für Reservezellhyperplasie mit Verlust des funktionellen Epithels, weibliche Ratte, BMD = 34 ml/m³, BMDL₀₅ = 17 ml/m³, Log-Logistic-Modell mit Parameterrestriktion

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay an CBA/Ca-Mäusen wurde für Methylacrylat, getestet in Aceton/Olivenöl (4:1), ein EC3-Wert von 19,6 ermittelt (Dearman et al. 2007). Methylacrylat erwies sich demzufolge in diesem Testsystem als eher schwaches Kontaktallergen.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In einer Vorstudie zur unten beschriebenen 2-Generationsstudie wurden je 12 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Gruppe über einen Zeitraum von sechs Stunden pro Tag, an sieben Tagen pro Woche gegen 0, 25, 75 oder 150 ml/m³ exponiert. Die Dauer der Behandlung betrug bei den männlichen Tieren insgesamt 42 Tage, beginnend vier Wochen vor der Verpaarung. Die weiblichen Tiere wurden

insgesamt 12 Wochen exponiert, ebenfalls vier Wochen vor der Verpaarung beginnend bis zum Ende der Laktation mit einer expositionsfreien Zeit zwischen dem 21. Gestations- bis zum vierten Laktationstag. Ab der niedrigsten Konzentration traten bei den Elterntieren histopathologische Schädigungen der Nasengewebe auf, in der nächsthöheren Konzentrationsgruppe kam es zu verringerter Futteraufnahme, verzögerter Körpergewichtsentwicklung und zu einem konzentrationsabhängigen verringerten terminalen Körpergewicht. Die Nachkommen dieser Gruppe zeigten ebenfalls verringerte terminale Körpergewichte (siehe Tabelle 4; Acrylate REACH Task Force 2009).

In einer 2-Generationenstudie wurden in Übereinstimmung mit OECD-Prüfrichtlinie 416 je 27 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Gruppe per Inhalation gegen 0, 5, 25 oder 75 ml Methylacrylat/m³ an sechs Stunden pro Tag, sieben Tage pro Woche, zehn Wochen vor der Verpaarung beginnend bis zum Ende der Laktation ganzkörperexponiert, mit Ausnahme der Muttertiere, die eine Expositionspause vom 20. Gestations- bis zum vierten Laktationstag erhielten. Am Ende der Laktation wurden die Nachkommen für die F1-Elterntiere ausgewählt, die dann in gleicher Weise exponiert wurden, wie die F0-Generation in der 4. Postnatalwoche beginnend bis zum Ende der Laktation der F2-Generation. Es wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle, klinischen Symptome, pathologischen oder histologischen Veränderungen in Reproduktionsorganen der F0- oder der F1-Generation beobachtet. Die Spermienparameter bzw. der Östruszyklus waren unverändert. Bei der höchsten Konzentration waren Körpergewichtszunahme und Futterverbrauch sowie terminales Körpergewicht der männlichen und weiblichen F0- und F1-Elterntiere im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe erniedrigt, wobei das terminale Körpergewicht bei den männlichen F0-Elterntieren erniedrigt war, jedoch statistisch nicht signifikant. Das relative Gewicht von Testes und Nebenhoden der männlichen F0-Tiere sowie das relative Gewicht von Leber und Gehirn der weiblichen F0-Tiere waren im Vergleich zur Kontrolle erhöht. In der F1-Generation waren die relativen Gewichte von Gehirn, Testes, Samenbläschen mit Koagulationsdrüsen sowie der Nebenhoden bei den männlichen, die von Nebennieren und Gehirn bei den weiblichen Tieren erhöht. Ab 25 ml/m³ zeigten die Elterntiere der F0- und F1-Generation histopathologische Effekte in den Geweben der Nase, wobei Inzidenz und Schweregrad konzentrationsabhängig zunahmen. Die genaue Beschreibung dieser Effekte findet sich im Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“. Folgende Parameter blieben durch die Behandlung unverändert: Verpaarung, Konzeption, Fertilität, Gestationsindizes, Postimplantationsverluste, Beginn der Paarung, Gestationslänge, Wurfgröße, Geschlechterverhältnis und postnatale Überlebensindizes. Bei den Nachkommen war der Zeitpunkt der Vaginalöffnung bzw. Präputialtrennung ähnlich dem der Kontrolltiere (siehe Tabelle 4; Acrylate REACH Task Force 2009).

Die NOAEC für lokale Toxizität für die Elterntiere der F0- und der F1-Generation beträgt 5 ml/m³, basierend auf histopathologischen Effekten an den Geweben der Nase. Die NOAEC für systemische Effekte bei den Elterntieren und Nachkommen ist 25 ml/m³, basierend auf verringertem Körpergewicht. Die NOAEC für die Fertilität liegt bei 75 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration.

Tab. 4 Mehrgenerationenstudie nach inhalativer Exposition gegen Methylacrylat

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe		Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 12 ♂, 12 ♀	Vorstudie zur 2-Generatio- nen-Studie 0, 25, 75, 150 ml/ m ³ , Ganzkörper ♂: 42 d ♀: ca. 12 w 6 h/d, 7 d/w	ab 25 ml/m³: histopathologische Schädigung der Nasengewebe ab 75 ml/m³: <u>Elterntiere:</u> Futter- aufnahme ↓, konzentrationsabh. terminales KG ↓ (♂: -7%, ♀: -2% im Vgl. zur Kontrolle), KG-Entw. ↓ <u>Nachkommen:</u> konzentrationsabh. terminales KG ↓ (♂: -4%, ♀: -9% im Vgl. zur Kontrolle) 150 ml/m³: <u>Elterntiere:</u> Atemgeräu- sche nach Exposition <u>Nachkommen:</u> KG ↓ im Vgl. zur Kontrolle (PND 14)	Acrylate REACH Task Force 2009
Ratte, Sprague Dawley, 27 ♂, 27 ♀	2-Generatio- nen-Studie, 0, 5, 25, 75 ml/ m ³ , 6 h/d, 7 d/w Ganzkörper OECD 416	5 ml/m³: NOAEC parentale Toxi- zität ab 25 ml/m³: <u>Elterntiere F0, F1:</u> histopathologische Schädigung der Nasengewebe (s. Tabelle 1) 75 ml/m³: <u>Elterntiere F0, F1:</u> NOAEC Fertilität, Futtermaufnahme ↓, KG-Entw. ↓, termi- nales KG ↓ <u>Elterntiere F0:</u> ♂: rel. Gew. von Testes u. Nebenhoden, ♀: rel. Gew. von Gehirn u. Leber <u>Elterntiere F1:</u> ♂: rel. Gew. von Gehirn, Testes, Samenbläschen u. Ne- benhoden ↑, ♀: rel. Gew. von Gehirn u. Nebennieren ↑, abs. Schilddrüsen- gew. ↓ <u>Nachkommen F0, F1:</u> KG-Entw. ↓	Acrylate REACH Task Force 2009

PND: Postnataltag

Entwicklungstoxizität

Die Studien zur Entwicklungstoxizität sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Gruppen von jeweils 25 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten (Kontrolle: 27) wurden sechs Stunden täglich vom sechsten bis zum 20. Gestationstag Methylacrylat-Konzentrationen von 0, 25, 50 oder 100 ml/m³ ausgesetzt. Maternale Futtermaufnahme und Körpergewichtszunahme waren ab der mittleren Konzentration verringert, wobei die Muttertiere nach Abzug des Uterusgewichtes sogar an Körpergewicht verloren hatten. Die fetalen Körpergewichte waren konzentrationsabhängig ebenfalls verringert, statistisch signifikant in der höchsten Konzentrationsgruppe. Ein Fetus der 100-ml/m³-Gruppe wies eine Fehlbildung (Kraniorhachischisis) auf, die nicht

als substanzbedingt gewertet wurde. Es traten keine substanzbedingten Effekte auf die skelettalen Variationen auf. Die NOAEC für maternale Toxizität liegt in dieser Studie bei 25 ml/m³, die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei 50 ml/m³ (Saillenfait et al. 1999).

Jeweils 25 trächtige Himalaya-Kaninchen wurden sechs Stunden täglich vom sechsten bis zum 28. Gestationstag gegen 0, 5, 15 oder 45 ml Methylacrylat/m³ exponiert. Die Untersuchung der Feten erfolgte am 29. Gestationstag. Bis zur höchsten Konzentration wurden keine Effekte auf die Parameter für Entwicklungstoxizität oder die Feten beobachtet. Die Muttertiere wiesen ab der mittleren Konzentration von 15 ml/m³ Degeneration und Atrophie des olfaktorischen Epithels (Schnittebene III 0/25, 0/25, 4/25, 25/25; Schnittebene IV 0/25, 0/25, 0/25, 21/25) auf. Die NOAEC für die systemische maternale Toxizität beträgt 15 ml/m³, da bei 45 ml/m³ die Schäden am nasalen Epithel so stark waren, dass dies Stress bei den Muttertieren verursacht haben dürfte. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität liegt bei 45 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration (Acrylate Task Force 2010).

In der bereits im Abschnitt „Fertilität“ beschriebenen 2-Generationenstudie waren die Gewichte der Nachkommen bis zum 14. Postnataltag vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe. Bei dem nächsten Untersuchungszeitpunkt (21. Postnataltag) waren die Körpergewichte der Nachkommen beider Generationen in der höchsten Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt (Acrylate REACH Task Force 2009). Die NOAEC für lokale Toxizität für die Elterntiere der F0- und der F1-Generation beträgt 5 ml/m³, basierend auf adversen histopathologischen Effekten an den Geweben der Nase. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität und systemische Toxizität bei Elterntieren und Nachkommen beträgt 25 ml/m³ durch das verringerte Gewicht bei 75 ml/m³.

Tab. 5 Entwicklungstoxizitätsstudien nach inhalativer Exposition von Methylacrylat

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 25–27 ♀	GD 6–20, 0, 25, 50, 100 ml/ m ³ , Ganzkörper, Untersuchung GD 21	25 ml/m³: <u>Muttertiere</u> : NOAEC maternale Toxizität 50 ml/m³: <u>Feten</u> : NOAEC Entwicklungstoxizität ab 50 ml/m³: <u>Muttertiere</u> : Futteraufnahme ↓, KG-Entw. ↓, terminales KG ↓ 100 ml/m³: <u>Feten</u> : KG ↓; 1 Fetus mit Krani-orhachischisis	Saillenfait et al. 1999

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen , Himalaya, 25 ♀	GD 6–28 , 0, 5, 15, 45 ml/m ³ , Ganzkörper, Un- tersuchung GD 29	5 ml/m³: <u>Muttertiere</u>: NOAEC lokale maternale Toxizität 15 ml/m³: <u>Muttertiere</u>: beginnende Dege- neration und Atrophie des olfaktorischen Epithels (4/25) 45 ml/m³: <u>Muttertiere</u>: Degeneration und Atrophie des olfaktorischen Epithels (25/25) <u>Feten</u>: NOAEC Entwicklungstoxizität	Acrylate Task Force 2010
Ratte , Sprague Dawley, je 27 ♂, ♀	2-Generatio- nen-Studie , 0, 5, 25, 75 ml/m ³ , Ganzkörper 6 h/d, 7 d/w, 2 Generationen (19 Wochen pro Generation) OECD 416	5 ml/m³: NOAEC lokale Toxizität bei Elterntieren 25 ml/m³: <u>Elterntiere</u>: NOAEC systemi- sche Toxizität <u>Nachkommen</u>: NOAEC Entwicklungs- toxizität Befunde siehe Tabelle 4	Acrylate REACH Task Force 2009

Fazit:

Die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen beträgt 45 ml/m³, die höchste getestete Konzentration. Alle Muttertiere dieser Expositionsgruppe weisen histopathologische Schädigungen des olfaktorischen Epithels auf (maternale NOAEC = 5 ml/m³). In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten liegt die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei 50 ml/m³, bedingt durch verringerte Gewichte der Feten nach Exposition gegen 100 ml Methylacrylat/m³. Die maternale NOAEC liegt bei 25 ml Methylacrylat/m³ wegen verringerter Futterauf- und Körpergewichtszunahme bei 50 ml/m³. In einer 2-Generationenstudie mit Sprague-Dawley-Ratten beträgt die lokale NOAEC für die Elterntiere beider Generationen 5 ml/m³, bedingt durch adverse histopathologische Schädigungen in der Nase, die NOAEC für Entwicklungstoxizität liegt bei 25 ml/m³, basierend auf verringertem Gewicht der Nachkommen bei 75 ml/m³. Damit stehen die beiden NOAEC für Entwicklungstoxizität bei Ratten nicht im Widerspruch zueinander.

Genotoxizität

Seit der Begründung 1986 sind zahlreiche Studien zur Genotoxizität in vitro und in vivo veröffentlicht worden. Um eine Bewertung der Keimzellmutagenität vornehmen zu können, werden alle vorliegenden Studien kurz zusammengefasst.

In vitro

Methylacrylat induziert keine Mutationen in *Salmonella typhimurium* (Begründung 1986; IARC 1999).

Eine Induktion von Chromosomenaberrationen wurde in L5178Y-Mauslymphomzellen, CHO- und CHL-Zellen beobachtet. Im TK^{+/+}-Test mit L5178Y-Mauslymphomzellen wurden kleine Kolonien induziert, was auf eine klastogene Wirkung oder Zytotoxizität hinweist. Im HPRT- oder XPRT-Test mit CHO-Zellen wurden keine Mutationen induziert. In Säugerzellen erfolgte die Testung in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (SCOEL 2004).

In vivo

In *Drosophila melanogaster*-Larven war der SLRL-Test nach Futtergabe negativ (Zimmering et al. 1989).

Nach zweimaliger intraperitonealer Gabe von 37,5 bis 300 mg Methylacrylat/kg KG im Abstand von 24 Stunden wurden in hohen Dosisgruppen im Knochenmark von Balb/C-Mäusen Mikronuklei induziert. Dabei kam es zu einer signifikanten Abnahme des PCE/NCE-Verhältnisses, was auf Zytotoxizität dieser Dosierungen hinweist (Przybojewska et al. 1984). Auch das gleichzeitig getestete Ethylacrylat lieferte ein positives Ergebnis, das jedoch in einer weiteren Studie mit höheren intraperitonealen Dosierungen in Balb/c- und C57BL/6-Mäusen (je zehn pro Gruppe; 2 × 738 mg/kg KG oder 2 × 812 mg/kg KG) nicht reproduziert werden konnte (siehe Nachtrag „Ethylacrylat“ 2016). Weitere Mikronukleustests mit männlichen ddY-Mäusen mit inhalativer Exposition (1300 oder 2100 ml Methylacrylat/m³, 3 Stunden, Probenahme 18, 24, 30, 48 oder 72 Stunden nach Behandlung) (Sofuni et al. 1984) oder ein- bzw. viermaliger oraler Gabe (einmalige Gabe von 62,5; 125 oder 250 mg/kg KG, sechs Tiere pro Gruppe; viermalige Gabe von 125 mg/kg KG und Tag, vier Tiere pro Gruppe, Probenahme 24 Stunden nach der Behandlung) (Hachiya et al. 1982; OECD 2008) verliefen negativ.

Kanzerogenität

In der bereits in der Begründung 1986 bewerteten 2-Jahre-Inhalationsstudie wurde bei Sprague-Dawley-Ratten, die an fünf Tagen pro Woche, sechs Stunden pro Tag gegen Konzentrationen von 0, 15, 45 oder 135 ml/m³ exponiert worden waren, keine kanzerogene Wirkung festgestellt. Die Anzahl an Tieren, die am Ende der zweijährigen Behandlungsdauer untersucht wurden, waren 46 männliche bzw. 49 weibliche

Tiere in der Kontrollgruppe, 50 bzw. 48 in der niedrigen, 53 bzw. 47 in der mittleren und 52 bzw. 46 in der höchsten Behandlungsgruppe (Reininghaus et al. 1991).

Bewertung

Kritische Effekte von Methylacrylat sind Reservezellhyperplasie mit Verlust von Flimmerhärchen und Riechzellen sowie Degeneration mit Regeneration im olfaktorischen Epithel, Hyperplasie des Übergangsepithels sowie Hyperplasie und Hypertrophie der Becherzellen im respiratorischen Epithel von Ratten.

MAK-Wert. Nach wie vor gibt es für die sensorische Reizwirkung keine verwertbaren Erfahrungen beim Menschen. Eine Arbeitsplatzstudie, die nicht im Original vorliegt, mit 15 gegen Methylacrylat Exponierten ist aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Personen, hoher Spitzenkonzentrationen, die vermutlich verantwortlich für die Reizeffekte sind, sowie unzureichender Beschreibung von Expositionsbedingungen und Effekten nicht für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignet. Die Ableitung des MAK-Wertes orientiert sich daher weiterhin an Untersuchungen am Tier.

Die NOAEC einer 2-Generationenstudie, in der männliche Sprague-Dawley-Ratten ca. 12 Wochen lang und die weiblichen über ca. 4,5 Monate an sieben Tagen pro Woche exponiert wurden, liegt bei 5 ml/m³. In der nächsthöheren Konzentrationsgruppe mit 25 ml/m³ treten bei den Elterntieren beider Generationen multifokale Hyperplasie des Übergangsepithels sowie Hyperplasie und Hypertrophie der Becherzellen im respiratorischen Epithel auf. Auch Degenerationen mit Regeneration des olfaktorischen Epithels werden beobachtet. In der 2-Jahre-Inhalationsstudie mit einer LOAEC von 15 ml/m³ werden bei den exponierten Ratten ebenfalls Effekte am Übergangsepithel zwischen olfaktorischem und respiratorischem Epithel beobachtet. Die errechnete BMDL₀₅ dieser Studie beträgt 6,8 ml/m³ für männliche Ratten. In der Gesamtschau beider Studien und bei Berücksichtigung, dass die Ratten in der 2-Generationenstudie täglich exponiert wurden, wird der MAK-Wert aus der BMDL₀₅ der 2-Jahrestudie von 6,8 ml/m³ abgeleitet. Nach Brüning et al. (2014) resultiert daher für die Übertragung der Effekte auf das olfaktorische und das respiratorische Epithel von Ratten auf den Menschen (1:3) und der Anwendung des Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 2 ml/m³.

Die Befunde entsprechen denen der 2-Jahre-Studie mit **n-Butylacrylat** (BASF 1984; BASF AG 1985 b; Reininghaus et al. 1991). Mit **Ethylacrylat** werden in einer 27-Monate-Studie bei 25 ml/m³ hauptsächlich Befunde am olfaktorischen Epithel von F344-Ratten beobachtet. In einer 2-Jahre-Studie treten bei der einzigen Konzentration von 5 ml/m³ keine Effekte auf (Miller et al. 1985).

Die Hydrolyse stellt für die betrachteten Acrylate eine Detoxifizierung dar, daher ist die Reaktion mit Nukleophilen und nicht die Freisetzung der Säure für die Toxizität der Acrylate bestimmend. In-vitro-Untersuchungen zur Reaktion mit Nukleophilen zeigen für Methyl-, Ethyl- und Butylacrylat ähnliche Reaktivitäten, wodurch deren MAK-Werte von 2 ml/m³ zusätzlich gestützt werden. Weiterhin stützend ist

die NOAEC für sensorische Reizwirkung in einer Probandenstudie mit Ethylacrylat von 2 ml/m³ (Nachtrag „Ethylacrylat“ 2016).

Bei diesem MAK-Wert für Methylacrylat ist auch nicht mit adversen Effekten durch den Metaboliten Methanol, dessen MAK-Wert bei 200 ml/m³ liegt, zu rechnen.

Spitzenbegrenzung. Die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie I aufgrund der lokalen Wirkung bleibt bestehen. In-vitro-Untersuchungen zur Reaktion mit Nukleophilen zeigen für Ethyl- und Methylacrylat eine ähnliche Reaktivität, daher kann in Analogie zu Ethylacrylat ein Überschreitungsfaktor 2 für Methylacrylat, für das keine Probandenstudien vorliegen, vergeben werden. In einer validen Probandenstudie mit Ethylacrylat werden nach vierstündiger Exposition gegen einen Mittelwert von 2,5 ml/m³ mit doppelt so hohen Spitzenkonzentrationen keine Reizeffekte an Auge und Nase festgestellt (Nachtrag „Ethylacrylat“ 2016).

Fruchtschädigende Wirkung. In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratte und Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 414 treten bei der Ratte bei 100 ml Methylacrylat/m³ verringerte Gewichte der Feten bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf. Beim Kaninchen erweist sich die höchste getestete Konzentration von 45 ml/m³ als NOAEC für Entwicklungstoxizität, bei der bei allen Muttertieren histopathologische Schädigungen des olfaktorischen Epithels zu sehen sind. In einer 2-Generationenstudie mit Sprague-Dawley-Ratten beträgt die LOAEC für Entwicklungstoxizität 75 ml/m³, basierend auf verringertem Gewicht der Nachkommen. Nach Inhalation betragen die NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität bei der Ratte 50 ml/m³, beim Kaninchen 45 ml/m³ und in der 2-Generationenstudie mit Ratten 25 ml/m³. Da die sich daraus ergebenden 25-, 23- und 13-fachen Abstände zum MAK-Wert von 2 ml/m³ (7,1 mg/m³) ausreichend groß sind, wird Methylacrylat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Seit der Begründung 1986 sind keine weiteren Daten zur kanzerogenen Wirkung von Methylacrylat veröffentlicht worden. In der 2-Jahre-Inhalationsstudie an Ratten hat sich keine kanzerogene Wirkung gezeigt. Methylacrylat wird daher weiterhin nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Es liegen keine Daten an Keimzellen vor. Methylacrylat induziert in Bakterien und Säugerzellen keine Gen- oder Punktmutationen. In vitro zeigt Methylacrylat eine klastogene Wirkung. Diese positiven Ergebnisse werden in vivo nicht bestätigt. Insgesamt ergibt sich somit kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung. Methylacrylat wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus Modellrechnungen (siehe Abschnitt „Toxikokinetik und Metabolismus“) eine dermale Aufnahme von bis zu 1670 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter der Annahme einer einständigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen. Ausgehend von der systemischen NOAEC von 135 ml/m³ (482 mg/m³) in der 2-Jahre-Studie mit Ratten (Begründung 1986) ergibt sich bei einem Atemvolumen von 10 m³ am Arbeitsplatz nach Übertragung auf den Menschen (1/2) unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz im Vergleich zur Exposition der Tiere

in Ruhe (1/2) eine systemisch tolerable Menge von ca. 1205 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25% der systemisch tolerablen Menge, und Methylacrylat wird mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Über eine kontaktsensibilisierende Wirkung des Methylacrylats liegen nur die in dem Nachtrag 1999 berücksichtigten Fallberichte vor. Ein positives Ergebnis in einem Local Lymph Node Assay bestätigt aber, dass die Substanz ein kontaktallergenes Potenzial aufweist. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nach wie vor nicht verfügbar. Methylacrylat wird daher weiterhin mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Acrylate REACH Task Force (2009) Methyl acrylate: two generation inhalation reproductive toxicity study in Crl:CD(SD) rats. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Study ID 081056, Acrylate REACH Task Force, Hamilton, USA, unveröffentlicht
- Acrylate Task Force (2010) Methyl acrylate – prenatal developmental toxicity study in Himalayan rabbits, administration via inhalation. Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Project No. 41R0652/04105, Acrylate Task Force, Hamilton, USA, unveröffentlicht
- BAMM (Basic Acrylate Monomer Manufacturers) (2012) Acute inhalation study in Wistar rats 4-hour vapor (head-nose only). BASF SE, Experimental Toxicology and Ecology, Report No 13I0652/04I029, BAMM, unveröffentlicht
- BASF (1978) Report on the study of the subacute toxicity of methyl acrylate in the 12-week inhalation study on Sprague-Dawley rats. Project No. XXVI/351, BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, unveröffentlicht
- BASF (1980) Ergänzende histologische Untersuchungen auf mögliche Schädigungen der Nasenschleimhaut nach 12 bzw. 13wöchiger Inhalation von Methylacrylat und n-Butylacrylat an Sprague-Dawley-Ratten. BASF Gewerbehygiene und Toxikologie, unveröffentlicht
- BASF (1984) Carcinogenicity of acrylates: Long-term inhalation studies of methyl acrylate and n-butyl acrylate in rats. NTIS-OTS 0537542, Doc ID 88-920004561, NTIS, Alexandria, VA, USA
- BASF AG (1985 a) 2-Jahre-Inhalationsstudie mit Methylacrylat an der Ratte. INBIFO Institut für biologische Forschung, Köln, Report A 0135/1530, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1985 b) 2-Jahre-Inhalationsstudie mit 6monatiger Nachbeobachtungsperiode mit n-Butylacrylat an der Ratte. INBIFO Institut für biologische Forschung, Köln, Report A 0123/1531, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Toxicol 88: 1855–1879
- Dearman RJ, Betts CJ, Farr C, McLaughlin J, Berdasco N, Wiench K, Kimber I (2007) Comparative analysis of skin sensitization potency of acrylates (methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, and ethylhexyl acrylate) using the local lymph node assay. Contact Dermatitis 57: 242–247

- ECETOC (European Centre of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1998) Joint assessment of commodity chemicals No. 37, methyl acrylate, CAS No. 96-33-3, September 1998, Brüssel, Belgien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on methyl acrylate (CAS Number 96-33-3), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 05.04.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Giménez-Arnau A, Silvestre JF, Mercader P, De la Cuadra J, Ballester I, Gallardo F, Pujol RM, Zimerson E, Bruze M (2009) Shoe contact dermatitis from dimethyl fumarate: clinical manifestations, patch test results, chemical analysis, and source of exposure. *Contact Dermatitis* 61: 249–260
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hachiya N, Taketami A, Takizawa Y (1982) Ames test and mouse bone marrow micronucleus test on acrylic resin monomer and other additives (Japanese). *Jpn J Publ Health* 29: 236–239
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Methyl acrylate. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 71, IARC, Lyon, FR, 1489–1496
- Klimisch H-J, Reininghaus (1984) Carcinogenicity of acrylates: long-term inhalation studies on methyl acrylate (MA) and n-butyl acrylate (BA) in rats. *Toxicologist* 4: 53
- Lammintausta K, Zimerson E, Winhoven S, Susitaival P, Hasan T, Gruvberger B, Williams J, Beck M, Bruze M (2010) Sensitization to dimethyl fumarate with multiple concurrent patch test reactions. *Contact Dermatitis* 62: 88–96
- McCarthy TJ, Witz G (1997) Structure-activity relationships in the hydrolysis of acrylate and methacrylate esters by carboxylesterase in vitro. *Toxicology* 116: 153–158
- McCarthy TJ, Hayes EP, Schwartz CS, Witz G (1994) The reactivity of selected acrylate esters toward glutathione and deoxyribonucleosides in vitro: structure-activity relationships. *Fundam Appl Toxicol* 22: 543–548
- Miller RR, Young JT, Kociba RJ, Keyes DG, Bodner KM, Calhoun LL, Ayres JA (1985) Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethyl acrylate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Chem Toxicol* 8: 1–42
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2008) Methyl acrylate, CAS Nr. 93-33-3, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, http://webnet.oecd.org/hpv/ui/SIDS_Details.aspx?id=78f22557-d144-466b-b753-993f1d-d6a982
- Przybojewska B, Dziubaltowska E, Kowalski Z (1984) Genotoxic effects of ethyl acrylate and methyl acrylate in the mouse evaluated by the micronucleus test. *Mutat Res* 135: 189–191
- Reininghaus W, Koestner A, Klimisch H-J (1991) Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 29: 329–339
- Roos K (2015) Enzymatic hydrolysis of acrylate and methacrylate esters in varying physiological media. Bachelor-Arbeit, Fachbereich Biologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland
- Saillenfait AM, Bonnet P, Gallissou F, Protois JC, Peltiert A, Fabriès JF (1999) Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol Sci* 48: 240–254

- Sapota A (1993) The disposition and metabolism of methyl acrylate in male Wistar albino rats. *Pol J Occup Med Environ Health* 6: 185–193
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2004) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methylacrylate, SCOEL/SUM/46, September 2004, <http://ec.europa.eu/social/keyDocuments.jsp?advSearchKey=methyl+acrylate&mode=advancedSubmit&langId=de&policyArea=&type=0&country=0&year=0>
- Sofuni T, Hayashi M, Matsuoka A, Sawada M, Hatanaka M, Ishidate M Jr (1984) Cytogenetic effects of gaseous and volatile chemicals on mammalian cells in vitro and in vivo. II. Micro-nucleus tests in mice (Japanese). *Eisei Shikenjo Hokoku* 102: 84–90
- Tuček M, Tenglerová J, Kollárová B, Kvasničková M, Maxa K, Mohyluk I, Švandová E, Topolčan O, Vlasák Z, Cikrt M (2002) Effect of acrylate chemistry on human health. *Int Arch Occup Environ Health* 75, Suppl: S67–S72
- Williams GM, Iatropoulos MJ (2009) Evaluation of potential human carcinogenicity of the synthetic monomer ethyl acrylate. *Regul Toxicol Pharmacol* 53: 6–15
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Zimmering S, Mason JM, Valencia R (1989) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VII. Results of 22 coded compounds tested in larval feeding experiments. *Environ Mol Mutagen* 14: 245–251

abgeschlossen am 24.02.2016