

# Methylmethacrylat

S

MAK	100 ml/m <sup>3</sup> (ppm) 410 mg/m <sup>3</sup>
Datum der letzten Festsetzung:	1963
Synonyma:	Methacrylsäuremethylester
Chemische Bezeichnung:	Methylmethacrylat
Formel:	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )-COOCH <sub>3</sub>
Molekulargewicht:	100,13
Schmelzpunkt:	-48 °C
Siedepunkt:	100-101 °C
Dampfdruck bei 20 °C:	47 mbar
1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) = 4,161 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,240 ml/m <sup>3</sup> (ppm)	

## Allgemeiner Wirkungscharakter

*Methylmethacrylat (MMA)* ist eine farblose, brennbare Flüssigkeit mit starkem reizend-beißendem fruchtartigem Geruch, dessen Wahrnehmungsschwelle bei 0,21 ml/m<sup>3</sup> [1] liegt. Da MMA leicht von Licht, Wärme, ionisierenden Strahlen oder chemischen Katalysatoren polymerisiert oder kopolymerisiert wird, liegt es fast immer mit Inhibitorzusätzen, vor allem mit Hydrochinon, aber auch mit Resorcinol, Phenol, Eugenol oder Pyridin vor. Auch Beschleuniger, z. B. N,N-Dimethylparatoluidin, sind oft vorhanden. Seine Toxizität wird als mäßig beschrieben. Akute Inhalation führt zu dosisabhängiger milder Reizung der Schleimhäute der oberen Luftwege und der Augen. Nach höheren Dosen werden narkotische Wirkungen, ZNS-Störungen und Depression beobachtet, Effekte, die nach Absetzen der Exposition voll reversibel sind.

Akute orale und i.p.-Verabreichungen bei Versuchstieren führen im wesentlichen zu den gleichen dosisbezogenen systemisch-toxischen Wirkungen wie bei inhalativer und i.v.-Gabe.

Schwere akute gewerbliche Vergiftungen durch Inhalation sind wenig wahrscheinlich wegen des als unangenehm und reizend empfundenen Geruches.

Tödliche Dosen führen bei Tieren zu erhöhtem Speichelfluß, Gereiztheit, Hypotonie, narkotischen Anzeichen und Depression, Schleimhautreizungen, Herz-Kreislaufveränderungen und Atemversagen. Histopathologisch werden Schädigungen der Atemorgane und gelegentlich des Thymus, Magens, Darmes, der Leber und der Nieren festgestellt. Akuter kutaner Kontakt mit flüssigem MMA verursacht vorübergehende Reizung vor allem von Augen und Schleimhäuten und ruft Hautsensibilisierung und reversible Dermatitis hervor. An vorgeschädigter Haut führt MMA gelegentlich zu langanhaltenden,



## 2 Methylmethacrylat

aber reversiblen Parästhesien. Flüssiges MMA wird durch die intakte Haut resorbiert, jedoch nicht in tödlichen Mengen [2, 3].

Akute Folgen toxikologisch wirksamer i.v.-Dosen sind im Tierversuch Hypotonie, Tachypnoe, oft gefolgt von Atemdepression, Leistungs- und Frequenzminderung des Herzens bis hin zum tödlichen Kollaps und Lungenschäden. Ähnliche Beobachtungen im Verlauf der klinischen Anwendung von kaltpolymerisierendem Polymethylmethacrylat-Knochenzement und der Implantation der Endoprothesenkomponenten wurden früher auf den Übertritt von Monomer in die Blutbahn zurückgeführt. Neuere tierexperimentelle [z. B. 4] und klinische [z. B. 5, 6] Untersuchungen haben aber aufgezeigt, daß zwischen den kurzfristig nachweisbaren Monomerkonzentrationen im zentralen Venenblut und Blutdrucksenkungen keine Korrelation besteht (s. S. 9 u. S. 12).

Hinweise auf Embryo- und Fetotoxizität sowie auf teratogene Effekte liegen bei Konzentrationen um den MAK-Wert nicht vor. Nach hohen Luftkonzentrationen und hohen intraperitonealen Dosen wurde eine erhöhte Anzahl von Hämatomen und Hämangiomen bei Versuchstieren gefunden.

MMA wird als ausgeprägt zytotoxisch bezeichnet. In hohen Konzentrationen ruft es Chromosomen-Aberrationen in Knochenmarkszellen hervor, jedoch konnte bisher mit dem Standard-Ames-Test keine, wohl aber in modifizierten Ames-Tests Mutagenität nachgewiesen werden. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist noch nicht klar.

Die Ergebnisse von Langzeitversuchen an Ratten und Hamstern begründen keinen Verdacht auf cancerogene Wirkung des monomeren MMA.

*Polymethylmethacrylat (PMMA)* gilt als inert und nicht toxisch. Es ist eine feste Substanz, die je nach Herstellungsart (kalt- oder heißpolymerisiert) unterschiedliche Mengen an Rest-MMA enthalten kann; auch sind Katalysatorenzusätze wie Benzoylperoxid immer vorhanden. Sein Staub kann allergische Reaktionen hervorrufen, und kaltpolymerisiertes PMMA führte in einzelnen Fällen zu Kontaktallergien, welche aber sehr wahrscheinlich auf das Restmonomer zurückzuführen sind. Unterschiedliche Resultate wurden in den zahlreichen Carcinogenitätsstudien mit PMMA-Implantationen erzielt [Übersicht: 7]. Positive Ergebnisse an Nagern waren Fremdkörpersarkome und damit nicht Ausdruck chemischer Kanzerogenese, sondern Ergebnis eines mechanischen Reizprozesses (vgl. S. 26).

### Abbau, Speicherung und Ausscheidung von MMA

In Ratten wurde der Metabolismus von in verschiedenen Positionen des Propylens  $^{14}\text{C}$ -markiertem MMA überprüft: Bis zu 88% einer einzelnen Dosis (5,7 mg/kg p.o. oder i.v.) wurde innerhalb von 10 Tagen als  $^{14}\text{CO}_2$  ausgeatmet, davon 65% in den ersten beiden Stunden. Etwa die Hälfte der restlichen Radioaktivität erschien im Harn, die andere Hälfte wurde 10 Tage nach Dosierung noch im Fett- und Lebergewebe gefunden. Die Ausscheidung kleiner Mengen von [ $^{14}\text{C}$ ]-Methylmalonat und anderen normalen Körpermetaboliten deutet an, daß MMA nach Umwandlung durch Succinyl-CoA in den Krebszyklus eingeschleust wird (siehe Abb. 1). Diese Deutung stimmt auch überein mit der Hypothese, daß MMA über Methylmalonyl-CoA, das beim normalen Abbau des Valins entsteht, metabolisiert wird. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß im Stoffwechsel des MMA schädliche reaktive Metaboliten entstehen [9].

Für einen Abbau von [Me- $^{14}\text{C}$ ]-Methacrylat über den Valin-Stoffwechsel sprechen auch Untersuchungen an Ratten [10], bei denen 80% der Dosis als  $^{14}\text{CO}_2$  ausgeatmet und

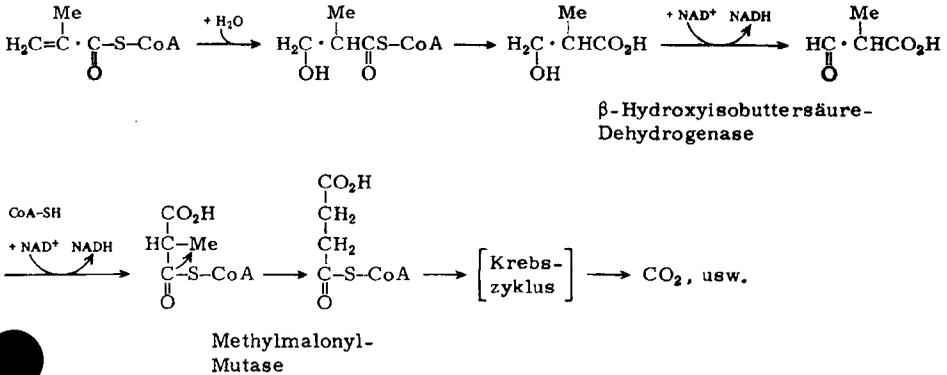


Abb. 1. Metabolismus von Methylmethacrylat [8].

0,22% als [ $^{14}\text{C}$ ]-Methylmalonsäure über den Harn ausgeschieden wurden, ebenso Beobachtungen an Menschen, bei denen nach der Gabe von Na-[Me- $^2\text{H}_3$ ]-Methacrylat, [Me- $^2\text{H}_3$ ]-Methylmalonsäure im Harn gefunden wurde.

Die Halbwertszeit von MMA in menschlichem Blut beträgt 20–40 Minuten in vitro (37 °C) bei einer Isotopenverdünnungsmethode mit MMA-Konzentrationen von 1 bis 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  [11].

Zu den Isotopenmessungen ist zu bemerken, daß bei radioaktiver Markierung die niedermolekularen Polymere ebenfalls erfaßt werden und somit die gemessenen Monomerkonzentrationen nicht den tatsächlichen Monomergehalt widerspiegeln dürften.

Gaschromatographische Untersuchungen sind hier im Ergebnis exakter.

MMA induziert qualitative Veränderungen der Cytochrom P-450 Typ-Verteilung in der Mäuseleber, wobei die Gesamtmenge der Hämoproteine unverändert bleibt [12].

Die Wirkungen von MMA auf Fremdstoff-metabolisierende Enzyme in Leber und Niere überprüfte man an Ratten, denen MMA i.p. injiziert wurde. Eine einmalige Dosis von 0,5 g MMA/kg KG rief innerhalb von 24 Stunden keine Änderungen der Enzymaktivitäten hervor. 1,0 g MMA/kg KG, 3 Tage hintereinander injiziert, ließ vorübergehende Enzymveränderungen beobachten. Die Leber-, Nieren- sowie Körpergewichte wichen nicht von denen der Kontrollen ab. Die Cytochrom P-450-Gesamtkonzentration in der Rattenleber blieb konstant. Höhere MMA-Konzentrationen (2,0 g/kg KG) scheinen eine langsame Zerstörung von Cytochrom P-450 oder eine Inhibition der de novo-Synthese zu verursachen. Ein Vergleich zwischen MMA-Wirkungen (i.p.) an Nieren und Leber ließ vermuten, daß die Fremdstoff-metabolisierenden Aktivitäten der Niere weniger empfindlich sind als die der Leber [13].

Nach hohen MMA-Dosen ist GSH hauptsächlich in der Leber, aber auch in geringerem Ausmaß in der Niere vermindert [13, 14]. Auch in isolierten Hepatozyten führt MMA zu Verminderung von zellulärem GSH [13]. MMA unterscheidet sich von vielen anderen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen dadurch, daß es in vitro nicht spontan mit GSH reagiert [15].

Nach intraperitonealer MMA-Verabreichung an Ratten wurden Mercaptursäuren im Harn ausgeschieden; dies deutet auf eine Entgiftung durch Glutathion-Konjugation [16].



Gegenüber der Carboxylesterase-katalysierten Hydrolyse dürfte dieser Stoffwechselweg aber nur eine untergeordnete Rolle spielen [17]. Elovaara und Mitarbeiter [13] vermuten, daß elektrophile Zwischenprodukte in kritischer Menge nur in Sonderfällen entstehen können: Bei einer Blockierung der (des) Hauptstoffwechselwege(s) oder in Fällen, in denen zelluläre MMA-Konzentrationen hoch genug sind, um diese(n) zu sättigen.

### Erfahrungen beim Menschen

#### Akute Toxizität: MMA

Akute Vergiftungen beim gewerblichen Umgang mit MMA werden als mild und reversibel beschrieben (vgl. Tab. 1). Sie äußern sich je nach Expositionshöhe in unterschiedlich starker Reizung der Schleimhäute der oberen Atemwege und der Augen sowie in subjektiven Beschwerden wie Kopfschmerz, Übelkeit und Appetitlosigkeit [18]. Aus diesen Daten [18] (vgl. Tab. 1) läßt sich das Einsetzen einer Reizwirkung nicht mit der definierten Luftkonzentration belegen. Exponierte (PMMA-Verarbeiter, Zahnärzte, Chirurgen usw.) gewöhnen sich bis zu einem gewissen Grad an Geruch und Reiz des Monomers [30].

Eine im Operationsraum überprüfte Luftkonzentration stieg selbst nach drei hintereinander ausgeführten Hüftoperationen nicht über  $280 \text{ ml/m}^3$ . Diese Konzentrationsspitze wurde innerhalb 0,25 Minuten nach Mischen des PMMA-Knochenzementes gemessen und fiel innerhalb von 2 Minuten auf  $50 \text{ ml/m}^3$  und in 6 Minuten auf  $< 10 \text{ ml/m}^3$  [31]. Bei einem Probanden wurde eine sofortige langsame Senkung der Druckaktivität der Magenmuskulatur nach Einatmung eines MMA-Luftgemisches (Konz. n. a.) festgestellt [32].

#### Allergische Sensibilisierung

Die unverdünnte Flüssigkeit sowie in einem Fall 5%iges MMA können sowohl positive lokale Reaktionen, d. h. Hautreizungen und allergische ekzematöse Reaktionen der Haut, als auch positive Reaktionen bei  $\geq 15\text{--}20\%$  der Patch-Test-Probanden hervorrufen, dagegen sind der Polymer-Puder und das heiß polymerisierte Kunstharz nur äußerst selten sensibilisierend (s. Tab. 2). Nur in wenigen Fällen werden Schleimhautreizungen (Mundschleimhaut) oder allergische ekzematöse Reaktionen mit PMMA beobachtet (s. nachfolgenden Text und Tab. 2). MMA-Kontakt kann verschiedene allergische Erscheinungen (Kopfschmerz, Hautaffektionen, Augenreizung) verursachen [33].

Bei der Beurteilung mancher Angaben der Allergie-Studien treten Schwierigkeiten auf, da die Applikationstechniken nicht präzise angegeben bzw. nicht vergleichbar sind oder weil Differenzierungen zwischen Reiz- oder Allergiereaktionen fehlen [34, 35]. Zudem wird nicht immer angegeben, ob ein bzw. welcher Inhibitor (Hydrochinon, Resorcinol, Phenol, Eugenol, Pyridin) dem MMA zugesetzt war oder ob ein bzw. welcher Katalysator (z.B. 1–2,5% Benzoylperoxid) bei PMMA vorhanden war. Alle diese Zusätze können sensibilisieren [42].

Am Arbeitsplatz sind Zahnärzte und Zahntechniker besonders gefährdet, die das Monomer in einem kalt polymerisierten Verfahren beim Formen und Ausbessern von PMMA-Ersatzzähnen und Zahnprothesen verwenden [39, 41].

Tab. 1. Beobachtungen am Arbeitsplatz nach akuter und chronischer Exposition gegenüber MMA bei Herstellung und Verarbeitung von PMMA.

Anzahl untersuchter Pers.	Konzentrationen ml/m <sup>3</sup> (ppm)	mg/m <sup>3</sup>	Expos.-Dauer	Wirkungen	Lit.
n. a.	~ 125-240	500 -1000	20-90 min	mögliche ZNS-Effekte	[18]
5 (5)	Mischung: MMA: ~ 0,12- ~ 0,5 Chloropren: ~ 0,54	0,5- 2 ~ 2	chronisch	statistisch signifik. Zunahme der Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in den Lymphozyten	[19]
94	~ 0,24- ~ 5	1 - 20	5-20 a	keine toxischen Wirkungen	[20]
90	meistens ~ 1-5 manchmal ~ 6-20	4 - 20 25 - 80	3- 6 a	keine chronischen gewerblichen Intoxikationen, aber funktionelle Störungen. (ZNS, Herzkreislauf, Leber)	[20]
50	~ > 12	> 50	≥ 10 a	neurozirkulatorische Dystonien kardialen Typs; meist reversibel außer bleibender Myodystrophiekardiosklerose	[21]
225	~ > 12	> 50	chronisch	ZNS-Verändergn.; reversible Blutbildänderungen (Neigung zu Anämie u. Leukopenie, absolute Lymphopenie u. Monozytose); tox. Läsionen der Leber; kardiovaskuläre Veränderungen	[22]
38	Spuren - ~ 15	Spuren - 60	chronisch	30/38 Pers.: chronische Intoxikationssymptome: Reizbarkeit, Appetitabnahme, Schwindel, Kopfschmerz, Hypotonie	[23]
152 (davon 119 bei Herstellung u. Gießen)	~ ≥ 0,5-50 (häufigst ~ 2,4-16 bei Verarbeitung, ~ 18,3-36 bei Herstellg. u. Gießen)	≥ 2 ≥ 200	≥ 10 a	ZNS-Störungen; vegetativ-vaskuläre Störungen; Störungen in Nebennierenrinde, Veränderungen des K-Ca-Spiegels im Blutserum, der Cholinesteraseaktivität; astheno-neurotisches Syndrom u. veg. Dystonie; Erythrozytose, Leuko- u. Monozytose	[24]
14 (aus der obigen Zahl von 152)	~ 0,5-50	2 - 200	11-26 a	14/14 Pers.: chron. Intoxikation; 12/14: astheno-neurotisches Syndrom, veg. Gefäßdystonie u. veg. empfindliche Polyneuritis; 2/14: tox. Enzephalopathie	[24]



Tab.1. (Fortsetzung)

Anzahl untersuchter Pers.	(Kontr.)	Konzentrationen ml/m <sup>3</sup> (ppm)	mg/m <sup>3</sup>	Expos.-Dauer	Wirkungen	Lit.
~ 350 (z. T. auch Ethylacrylat-exponiert)		≤5-130	-	unterschiedl. lang (über Jahre)	<i>chronisch</i> : subjektive Beschwerden, nicht eindeutig objektivierbar (d. h. Reizung, ZNS, Haut- u. Harnwegesymptome)	[25]
91 (aus der obigen Zahl von ~ 350; z. T. auch Ethylacrylat-exponiert)	(43)	4- 49	-	unterschiedl. lang (über Jahre)	<i>akut</i> : tox. Symptome sehr selten; keine signif. Hypotonie <i>chron.</i> : keine Obstruktion der Luftwege; bei etwa 49 ppm: Änderungen in Serumglukose, Rest-N, Cholesterin, Albumin u. Gesamtbilirubin	[25]
55		~36- 84	150 - 350	bis 11 a	ZNS-Effekte; Hypotonie bei > 28/55 Pers.	[23]
70		~24-720	100 -3000	4-9 a	ZNS-Effekte; Hypotonie bei 35/70 Pers.	[18]
n. a.		~125-240	500 -1000	n. a.	Reizung der Schleimhäute der oberen Luftwege u. Augen	[18]
n. a.		170-250		chronisch (Jahre n. a.)	Reizung	[26]
n. a.		n. a.; Kunstharz-Inhal. u. PMMA-Staub-Kontakt		chronisch (Jahre n. a.)	bei 1 Pers. Gesichtsschwellung, Dermatitis in 2/3 Fällen	[27]
50-110	(15 + 25)	n. a.		chronisch (Jahre n. a.)	ZNS: Effekte am Dienzephalon, jedoch keine Erhöhung des Cholesterinspiegels; Hyperlipidämie; Fettlosigkeit; keine: Arteriosklerose, Leberveränderungen oder Erhöhung der wichtigsten Lipidindikatoren im Blut. Hormonale Veränderungen: Hyperinsulinämie u. Hyposomatotropinämie; Schilddrüse: Iodstoffwechsel erhöht = mäßige Hyperfunktion	[28]
8	(10)	n. a.		chronisch (Jahre n. a.)	chron. Neurotoxikose, Schlafstörungen	[29]

n. a. = nicht angegeben.

Tab. 2. Kutane Untersuchungen und klinische Befunde mit MMA und PMMA am Menschen.

Anzahl untersuchter Personen (Kontrolle)	Appl.-Ort u. -Fläche bzw. Kontaktstelle	Appl.-Art	Stoff, Konz.	Dauer	Befunde und Beobachtungen	Lit.
20 (+)	n. a.	Patch-Test	MMA, 5% in Paraffin und Olivenöl; n. a., ob Inhibitor verwendet	n. a.	bei 15/20 lokale Reizung vom 2.-6. d; [34] bei 18/20 Erythem vom 10. d bis 4. Wo	
7 (+)	Rücken; Fläche n. a.	Patch-Test	MMA, 20% in Olivenöl; n. a., ob Inhibitor verwendet	48 h	bei 7/7 keine Wirkung	[36]
45	Rücken; 12 mm Ø	Finn Chamber Test von Pirilä	MMA, 20% in Olivenöl; n. a., ob Inhibitor verwendet	1. Appl.: 48-72 h; 2. Appl. am 31. d	nicht reizend (bis 33. d beobachtet)	[35]
30	Rücken; Fläche n. a.	Néodermo-Test Roc (Sensibil.-Test)	MMA, 99% mit 1% Inhibitor (Hydrochinon)	1. Appl.: 48-72 h; 2. Appl. 18. d: 48-72 h	bei ~ 15% der Probanden sensibilisierend erst ~ 16-18 d nach Appl.; Kontrolltest: Hydrochinon 1% i. Vaseline bei 2/2 sensibilis. Probanden negativ	[35]
8	n. a.	Patch-Test	MMA (0,1 ml), 99% mit 1% Inhibitor (Hydrochinon)	n. a.	48-72 h negativ; 2.-4. Wo Kontrolltests durchgeführt: a) Hydrochinon 5% i. Wasser, bei 5/8 sensibilisierend b) MMA 1%, bei 2/8 sensibil.	[37]
50 (+)	Vorarm	Patch-Test	MMA, 100%; n. a., ob Inhibitor verwendet	48 h	mildes Erythem bei etwa 15/50; sensibilisierend bei etwa 10/50 Probanden	[2]
3 (Druckindustrie: Kontakt mit photoempfindlichen acrylschichteten Druckplatten)	Rücken; Fläche n. a.	Patch-Test	MMA, 1% in Methyl-ethylketon; n. a., ob Inhibitor verwendet	48 h	alle 3 behandelt wegen Kontaktdermatiden an Fingern, Händen, Vorarmen oder Gesichtern; keine Patch-Test-Wirkung	[38]

Tab. 2. (Fortsetzung)

Anzahl untersuchter Personen (Kontrolle)	Appl.-Ort u. -Fläche bzw. Kontaktstelle	Appl.-Art	Stoff, Konz.	Dauer	Befunde und Beobachtungen	Lit.
13 (Kontakt mit MMA-Knochenzement am Arbeitsplatz)	n. a.	Patch-Test der schon MMA-PMMA-hautsensibil. Patienten	MMA, 10% in Olivenöl; n. a., ob Inhibitor verwendet	n. a.	alle 13 behandelt wegen Kontaktdermatitiden; bei 7/13 allerg. Kontaktdermatitiden	[39]
1 (MMA-PMMA-Kontakt im Zahnlabor)	Finger; Fläche n. a.	Patch-Test des schon MMA-PMMA-hautsensibil. Patienten	MMA, PMMA (keine weiteren Angaben!)	48 h (?)	behandelt wegen Kontaktdermatitiden; starkes Erythem, Ödem u. Bläschenbildung bei MMA und PMMA	[40]
4 (2 Zahnärzte, 2 Zahntechniker)	n. a.	Patch-Test	MMA (keine weiteren Angaben!)	n. a.	alle 4 behandelt wegen Kontaktdermatitiden; bei 4/4: Erythem, Ödem, Bläschenbildung	[41]
	n. a.	Patch-Test	PMMA (kaltpolymerisiert)	n. a.	bei 4/4: Erythem u. Ödem	[41]
	n. a.	Patch-Test	PMMA-Pulver, PMMA (heißpolymerisiert)	n. a.	bei 4/4: keine Wirkung	[41]
10 (0)	Vorarm ~ 1,25 cm <sup>2</sup>	Patch-Test an schon MMA-hautsensibil. Probanden	PMMA, 100%; n. a., ob Inhibitor oder Katalysator verwendet	48 h	bei 10/10 keine Wirkung	[2]

(+) = Kontrolle vorhanden; Anzahl nicht angegeben.

n. a. = nicht angegeben.

Unter Zahnprothesenträgern kommt allergische Mundschleimhautentzündung vor. Solche kalt polymerisierten PMMA-Ersatzzähne und Prothesen können bis zu 3–5% Monomer-Reste enthalten [41, 42]. Da das Monomer selbst intakte Gummihandschuhe zu durchdringen vermag, können Chirurgen beim Umgang mit kaltpolymerisierendem PMMA-Knochenzement gefährdet sein. Dermatitis [43] sowie langanhaltende (3–4 Monate nach Heilung der Dermatitis an Fingern), aber reversible Parästhesien der Finger können entstehen [44].

Bei der Herstellung und Weiterverarbeitung von PMMA und seinen Produkten werden Arbeiter durch Dampf und Staub gefährdet. Dermatitis und ein Fall von Gesichtsschwellung sind bei der Herstellung von Behältern berichtet worden [27]. Beim Sägen, Schleifen und beim Transport entwickelten Arbeiter typische Cheiropompholyx (Hautpusteln an den Händen), die nach Beendigung der Kontaktmöglichkeit abklang. Es wird vermutet, daß das durch Temperaturanstieg beim Sägen und Schleifen freiwerdende Monomer der Verursacher ist [45]. Asthma mit Beeinträchtigung von Auge und Nase bei einem Arbeiter wurde dem aufgewirbeltem PMMA-Staub zugeschrieben, dem er auch noch nach Feierabend in seiner im Fabrikgelände gelegenen Dienstwohnung ausgesetzt war [46].

Es liegen zudem etliche nicht arbeitsplatzbedingte Allergieberichte vor: z. B. allergisch-ekzematöse Reaktionen des Fingernagelbettes nach dem Tragen von PMMA-Ersatzfingernägeln [47], des Ohrs nach dem Tragen vom PMMA-Hörgeräteilen [48] sowie ein Fall von Kreuz-Sensibilisierung zwischen Ethylmethacrylat und MMA [49], jedoch konnte Jordan [36] keine Kreuzreaktionen zwischen MMA und kommerziell verwendeten Acrylaten an Probanden feststellen.

### Akute Toxizität: PMMA

Über akute Intoxikationen liegen keine Veröffentlichungen vor. Jedoch sind die zahlreichen und nicht arbeitsplatzbedingten Berichte über akute Herzkreislaufwirkungen (Hypotonie, manchmal tödlicher Herzstillstand) bei zumeist älteren Coxarthrose-Patienten nach klinischer Anwendung von kaltpolymerisiertem PMMA-Knochenzement sehr aufschlußreich [z. B.: 50–55]. Manche Autoren vermuten, daß bei diesen Fällen MMA primärer, zumindest mitwirkender Verursacher des Herzstillstandes ist [52, 53]. Andererseits fanden Modig et al. [5] in ihren klinischen Untersuchungen wie auch Wenda et al. [4] in ihren Tierversuchen (s. Tierexperimentelle Befunde) keine Korrelation zwischen Monomerkonzentration im zentralen venösen Blut und Blutdruckabfall. Eggert et al. [55] sahen eine Übereinstimmung zwischen Monomerkonzentrationen im zentralen venösen Blut und Beginn, Maximum und Ende des Blutdruckabfalls ihrer Patienten. Da aber die Prothesenkomponenten unmittelbar nach dem Einbringen des Zementes plaziert wurden, lassen sich die beiden Abläufe (Monomerkonzentration und intrafemorales Druckverhalten) nicht voneinander trennen. In einer späteren Arbeit gaben Eggert et al. [56] an, eine Abhängigkeit zwischen Ausruhen und zeitlichem Abstand der Zementapplikation und den Monomerkonzentrationen gefunden zu haben. Fuchs et al. [57] aus der gleichen Arbeitsgruppe verglichen zwei Zemente. Während nach dem einen der arterielle Mitteldruck leicht abfiel, stieg er nach dem anderen leicht an. In beiden Patientengruppen konnte das Monomer im zentralen venösen Blut nicht nachgewiesen werden, also auch keine Korrelation zwischen Monomerkonzentration und Blutdruckverhalten.

## 10 Methylmethacrylat

Ernste Kreislaufzwischenfälle bis hin zum Tod sind nach neuer Auffassung auf massive Fettembolien zurückzuführen, wobei vorübergehende Kreislauf- und Lungenfunktionsstörungen auf das chirurgische Trauma, einschließlich einer Hypovolämie, zurückgeführt werden. Die Symptome der pulmonalen Dysfunktion sind den Symptomen der Schocklunge ähnlich [6, 58].

Homsy et al. [59] zeigten mit  $^{14}\text{C}$ -markiertem MMA eines PMMA-Knochenzements, der Hüftgelenk-implantiert wurde (6 Coxarthrose-Patienten), daß das Monomer innerhalb von 3 Minuten in der Vena cava inf. nachgewiesen werden konnte. Wie spätere Erkenntnisse zeigten, führte zu frühes Einsetzen des PMMA-Knochenzements mit zu hohen Anteilen von noch nicht ausreagiertem monomerem MMA zu diesen Beobachtungen [50, 54].

Nach Aushärten des PMMA-Zements scheint es zu keinen negativen Auswirkungen zu kommen: Möglichen Lungenschaden nach Einsetzen von PMMA-Zement überprüften Hughes et al. [60] durch Messen der Lungenfunktionstätigkeit von 37 Patienten vor, während und nach der Hüftgelenksoperation. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrolle. In einer weiteren Untersuchung an 35 Coxarthrose-Patienten fanden Eggert et al. [55] nach einmaliger Lungenpassage des Blutes gaschromatographisch kein Monomer.

### Chronische Toxizität: MMA

Nach berufsmäßiger Exposition über mehrere Jahre werden reversible Reizung der Schleimhäute von Augen und Luftwegen, Hautausschlag und Brenngefühl beschrieben [25].

Milde ZNS-Störungen, meist als reversibel bezeichnet, werden beim Menschen schon bei niedrigen Konzentrationen beobachtet, sind aber nicht ausreichend untersucht (vgl. Tab. 1). Objektive Veränderungen wurden in labor diagnostischen Blutparametern, im Differentialblutbild (schwache Leukozytose), im Blutdruck (Hypotonie), im Lipidmetabolismus, im Hormon- und Iodstoffwechsel gemessen (vgl. Tab. 1).

Chronische Inhalations-Expositionen mit MMA-Konzentrationen, die unter dem MAK-Wert liegen, rufen nach einigen Untersuchungen Hypotonie, meist reversibler Art, sowie Herzkreislaufveränderungen hervor (s. Tab. 1). Wie aus der Tabelle ersichtlich, fehlen jedoch meist Kontrollgruppen und/oder ausreichende Angaben zu Konzentrationen und Zeitdauer und zu Rauchgewohnheiten. Geschlechtsdifferenzierungen, obwohl in neueren Untersuchungen als wichtig beurteilt, wurden selten durchgeführt.

Weder langanhaltende Blutdruckänderungen noch signifikante Obstruktion der Atemwege oder signifikante Unterschiede bei Lungenfunktionstests wurden in einer NIOSH-Studie bei 5 PMMA-Herstellerfirmen (91 Arbeiter, 43 Kontrollen, MMA-Exposition  $4\text{--}49\text{ ml/m}^3$ , Zeitdauer verschieden) festgestellt. Keine signifikanten Unterschiede ergaben auch die meisten Leberfunktionstests. Signifikante Unterschiede wurden im Gesamtbilirubin und Albumin gefunden und in erhöhten Cholesterinwerten. In einzelnen Fällen ergaben sich minimal erniedrigte Serumglukose- und Rest-N-Werte [25]. Die Autoren erachten jedoch die Testgruppe für zu klein und glauben, daß Untersuchungen bei höheren MMA-Konzentrationen, d. h. um den MAK-Wert, brauchbare Aussagen ergeben hätten.

In einer NIOSH „screening“-Studie (MMA-Konz. nicht angegeben, aber  $\leq 5$  bis  $\leq 130 \text{ ml/m}^3$ ) wurden von einer Gruppe von 67 MMA-exponierten Arbeitern (61 Kontrollen) drei vergleichende Blutuntersuchungen innerhalb einiger Jahre durchgeführt, die keine signifikanten Unterschiede bei Hämoglobinwerten zeigten, jedoch bei Leukozytenwerten: Mittelwerte 8,44 (Exponierte) bzw.  $7,78 \times 10^3/\text{mm}^3$  (Kontrolle) [25]. Über einen ähnlichen Befund mit erhöhten Leukozytenwerten wurde von Blagodatin et al. [24] berichtet. Die Autoren fanden zudem eine Neigung zu Erythrozytose mit Makrozytose, ein verändertes K-Ca-Verhältnis im Blutserum und eine Änderung der Cholinesteraseaktivität bei der Mehrzahl von 152 exponierten Arbeitern (MMA-Konz. 2–200  $\text{mg/m}^3$ ; Dauer  $\geq 10$  Jahre). Bei dieser Studie fehlen jedoch quantitative Aussagen zu den Veränderungen sowie Angaben zur Kontrollgruppe. Zur Klärung der häufig beobachteten Fettleibigkeit unter MMA-Exponierten wurde eine Überprüfung des Lipid- und Hormonmetabolismus bei 50–110 Personen mit chronischer beruflicher MMA-Exposition (Konzentration und Dauer n. a.) durchgeführt. Überzeugende Daten einer toxischen Leberaffektion wurden nicht erhalten, auch wurde keine Hypercholesterinämie gefunden [28].

Zu den häufig nicht genau definierten ZNS-Effekten werden immer wieder nicht objektivierbare Beschwerden, Schwindel, Euphorie, Schmerzen in den Extremitäten, Müdigkeit, Schlafstörungen, Gedächtnisschwund und Reizbarkeit bei Längerexponierten beschrieben [18, 20, 22–25, 28, 29, 32].

### Mutagenität und Carcinogenität

Bisher liegen keine eigentlichen Untersuchungen zur mutagenen Wirkung von *reinem* MMA beim Menschen vor.

Es gibt lediglich einen kurzen Bericht über signifikant erhöhte Chromosomenaberrationen bei 5 Arbeitern der Lederindustrie, die mit „Latex MCH“ arbeiteten, dem MMA und Chloropren entwichen. Angegeben wurden 0,5–2  $\text{mg/m}^3$  MMA und 2–2,2  $\text{mg/m}^3$  Chloropren [19]. Der Aussagewert dieser Arbeit ist jedoch wegen der in den Tierversuchen bekannten mutagenen Wirkung des Chloroprens [siehe: 61] fraglich.

Auch liegen keine systematischen Untersuchungen zur carcinogenen Wirkung von MMA und PMMA beim Menschen vor.

Eine epidemiologische Studie, die ungefähr 1000 Arbeiter erfaßte, die zwischen 1959 und 1979 zumeist  $< 100 \text{ ml/m}^3$  MMA und anderen Acrylaten exponiert waren, liegt nur als Kurzfassung und Zwischenbericht vor. Die Zwischenergebnisse deuten auf keine erhöhte Tumorraten bei diesen Arbeitern hin. Auch wurden keine erhöhte Mortalitätsrate oder Herzkreislauf-Veränderungen festgestellt [62].

Vier von 7 Arbeitern, die mit der Herstellung von Kontaktlinsen aus PMMA beschäftigt waren, erkrankten am Urogenitaltrakt (1 Blasenkarzinom, 2 Zystitiden unbekannter Ätiologie) oder an der Lunge (1 Granulom des Oberlappens der linken Lunge). Alle waren dort 10 Jahre beschäftigt; die Erkrankungen waren alle in den letzten zwei dieser 10 Jahre aufgetreten. Xylol und Tetrachlorkohlenstoff wurden bei der Endreinigung der Linsen verwendet [63].

Über die letzten 40 Jahre, dem ungefähren Zeitraum seit Einsatz von PMMA als Implantationsmaterial, gibt es nur einige Berichte über positive Carcinogenitätsbefunde bei Patienten. Sie wurden kontrovers diskutiert. Die Faktoren, die zu den positiven Ergebnissen führten, sind umstritten, wahrscheinlich mechanischer Art [27, 64, 65].

**Tierexperimentelle Befunde****Akute Toxizität: MMA**

Akute Exposition gegenüber sehr hohen Dosen von MMA in den unterschiedlichsten Verabreichungsformen ruft bei Tieren, wie in den meisten Studien berichtet (vgl. Tab. 3, 4, 5), eine sofortige Tachypnoe mit nachfolgender Atemdepression und Tod durch pulmonales Versagen hervor. Oft tritt Herzstillstand erst nach völligem Atemstillstand ein, jedoch betonen manche Autoren Herzstillstand als Todesursache; eine reversible Blutdrucksenkung wird selbst bei mäßigen MMA-Dosen beobachtet (s. Tab. 5).

In vitro-Herzfunktions tests am isolierten perfundierten Kaninchenherzen (konz. MMA: Perfusionslösung = 1 : 1000, 1 : 10 000, 1 : 100 000 v/v) zeigten signifikante irreversible Verminderungen von Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Fördervolumen [66].

Homsy et al. [59] untersuchten den Transport von <sup>14</sup>C-MMA nach Verwendung eines PMMA-Knochenzements, femoral- oder Hüftgelenk-implantiert, in den zentralen Blutkreislauf an 3 Hunden und am Menschen. Bei Hunden (wie auch beim Menschen) wurde MMA innerhalb von 3 Minuten nach Implantation in der Vena cava inf. nachgewiesen (die gemessene maximale MMA-Konz. entspricht ~ 2 mg/kg KG ≈ 0,1% der i.p.-LD<sub>50</sub> bei Kleintieren).

Wenda et al. [4] konnten jedoch im Hunderversuch keine Korrelation zwischen zentralen venösen Monomerkonzentrationen und Blutdruckverhalten feststellen.

Tab. 3. Angaben zur akuten toxischen Wirkung von MMA nach einmaliger Verabreichung.

Tierart (Anzahl)	Appl.-Art	LD <sub>50</sub> (ml/kg)	Lit.
Maus (16)	oral	~5,6 (~4,2-7,4)	[68]
Maus (10/Gruppe)	oral	5,61 (0,5-16)	[3]
Ratte (40)	oral	~9,0 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[33, 69]
Ratte (24)	oral	10,0 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Meerschw. (24)	oral	6,3 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Maus (30)	i.v.	0,315	[70]
Maus (24)	i.p.	1,0 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Maus (n. a.)	i.p.	1,198	[66]
Maus (10/Gruppe)	i.p.	1,20 (0,5-16)	[3]
Ratte (n. a.)	i.p.	1,328 (1,0843-1,6265)	[71]
Ratte (24)	i.p.	1,8 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Meerschw. (24)	i.p.	2,0 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Maus (24)	s.c.	6,3 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Ratte (24)	s.c.	7,5 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Meerschw. (24)	s.c.	6,3 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]
Hund (8?)	s.c.	4,5 (= approx.-LD <sub>50</sub> )	[2]

n. a. = nicht angegeben.

Tab. 4. Akute MMA-Toxizität bei Tieren.

a) Inhalation

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Konz. ml/m <sup>3</sup> (ppm)	Expos.-Dauer	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Maus	n. a.	~ 480-960	n. a.	Differenzierungsfähigkeit für sensorische Qualitäten gestört	[18]
Maus	n. a.	~ 3 150		= LC <sub>low</sub>	[18]
Maus	n. a.	~ 4 090	n. a.	Seitenlage (mittlere narkotische Konz.)	[18]
Maus	n. a.	~ 4 450	2 h	= LC <sub>50</sub>	[20]
Maus	20 (n. a.)	~ 6 300	3 h	1/20 †, 3 h	[2]
Maus	15 (n. a.)	~ 11 470	5 h	= LC <sub>60</sub> , 2-5 h; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leberdegeneration u. -nekrose	[2]
Maus	70? (n. a.)	~ 13 220	3 h	= approx. LC <sub>50</sub> ; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leberdegeneration u. -nekrose	[2]
Maus	n. a.	~ 14 470	n. a.	mittlere narkotische Konz.	[20]
Maus	15 (n. a.)	~ 14 860	3 h	= approx. LC <sub>100</sub> , 1-3 h; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leberdegeneration u. -nekrose	[2]
Maus	20 (n. a.)	~ 23 170	< 3 h	20/20 † in 2¼ h; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leberdegeneration u. -nekrose	[2]
Maus	n. a.	~ 27 650		LT <sub>50</sub> = 56 min	[3]
Maus	n. a.	~ 39 475		LT <sub>50</sub> = 26,95 min	[3]
Maus	n. a.	~ 40 678		LT <sub>50</sub> = 27 min	[3]
Ratte	n. a.	400	1 h	anaesthetisierte Ratten: signif. Veränderung der neuronalen Aktivität in mindestens 2 Gehirnregionen	[72]
Ratte	2	~ 1 200	8 h	beide Tiere überlebten	[69]
Ratte	n. a.	~ 3 760	< 8 h	= LC <sub>50</sub> kalk.; Atemdepression, Schleimhautreizungen d. Atemwege; Pathol.: Schädigung d. Atemorgane, Thymus, Magen, Darm	[69]
Ratte	2 (n. a.)	~ 4 570	2½ h	= LC <sub>100</sub> , 2½ h; Atemdepression, Schleimhautreizungen d. Atemwege; Pathol.: Schädigung d. Atemorgane, Thymus, Magen, Darm	[69]
Ratte	60 (10)	7 093	4 h	= LC <sub>50</sub> kalk.	[73]
Ratte	n. a.	von ~ 11 820 bis ~ 12 020	2 h	= LC <sub>50</sub>	[74]



Tab. 4. (Fortsetzung)

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Konz. ml/m <sup>3</sup> (ppm)	Expos.-Dauer	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Ratte	n. a.	~ 18 750	4 h	= LC <sub>50</sub>	[20]
Ratte	80 (n. a.)	~ 26 440 (15 °C)		LT <sub>50</sub> = 72,2 min (Wiederholte Expos. führt zu erhöhter Toleranz)	[75]
Meerschw.	1 (n. a.)	~ 4 200	8 h	Tier überlebte	[69]
Meerschw.	1 (n. a.)	~ 4 570	5 h	= LC <sub>low</sub> : Atemdepression, Schleimhautreizungen d. Atemwege; Pathol.: Schädigung d. Atemorgane, Thymus, Magen, Darm	[69]
Meerschw.	6 (n. a.)	~ 15 750	3 h/d 3 d lang	6/6 †, 1.-3. d; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leberdegeneration, Atemversagen	[2]
Meerschw.	6 (n. a.)	~ 17 330	4¼ h	6/6 †, 2¾-4¼ h; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leberdegeneration, Atemversagen	[2]
Kaninchen	1 (n. a.)	~ 3 440		Tier überlebte	[69]
Kaninchen	1 (n. a.)	~ 4 200	4½ h	= LC <sub>low</sub> : Atemdepression, Schleimhautreizungen d. Atemwege; Pathol.: Schädigung d. Atemorgane, Thymus, Magen, Darm	[69]
Kaninchen	1 (n. a.)	~ 4 570	3½ h	1/1 †	[69]
Katze	n. a.	3 600-4 800	n. a.	erhöhter Speichelfluß	[18]
Hund	2 (n. a.)	~ 9 900	3 h	2/2 †, 2-3 h; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leber- u. Nierendegeneration, Atemversagen	[2]
Hund	2 (n. a.)	~ 11 250	1 ½ h/d 8 x	2/2 † am 6. u. 8. d; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leber- u. Nierendegeneration, Atemversagen	[2]
Hund	2 (n. a.)	~ 17 330	1½ h	2/2 †, 1-1½ h; Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Leber- u. Nierendegeneration, Atemversagen	[2]
Hund	12 (incl. Kontr.)	2 000	< 1 h (verschieden)	anaesthetisierte Tiere: verminderte Darmpassage; vorübergehende Blutdrucksenkung	[76]

Tab. 4. (Fortsetzung)

b) nach sonstigen akuten, einmaligen Applikationen.

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Appl.-Art	Konz.	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Ratte	12	oral	> 8,0 < 16,0 ml/kg KG (= approx. LD)	Todesursache n. a.	[3]
Kaninchen	9	oral	~ 7,0 ml/kg KG (= approx. LD <sub>low</sub> )	Atemdepression, Schleimhautreizung	[69]
Hund	8 (?)	oral	> 2,5-5,0 ml/kg KG (= approx. LD <sub>low</sub> )	Depression, erhöhter Speichelfluß, Gereiztheit, Atemversagen; Histol.: Herz, Lungen, Milz, Leber, Nebennierendrüsen, Magen, Darm normal; Nierentubuli-Degeneration	[ 2]
Ratte	n. a.	i.p.	0,5 g/kg KG	Leber- u. Nieren-Enzymaktivität: o. B.	[13]
Ratte	12 (12)	i.p.	2 g/kg KG	4 †. Sofortige reversible tox. Anzeichen: beeinträchtigte Atmung; reduzierte Aktivität; stark beeinträchtigte Beweglichkeit, jedoch keine narkotischen Symptome. Leber- u. Nierenveränderungen	[13]

n.a. = nicht angegeben.

LD<sub>low</sub> = niedrigste publizierte letale Dosis.

LC<sub>low</sub> = niedrigste publizierte letale Konz.

LT<sub>30</sub> = Expositionszeit, in der 50% der Tiere verendeten.



Tab. 5. Akute MMA-Toxizität nach intravenöser Verabreichung an Versuchstiere.

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Appl.-Art	Konz.	Häufigkeit	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Meerschw.	n. a.	Injektion am monovagotomierten, mech. beatmeten Tier	0,5-10 mg/kg KG	1 ×	dosisbezogene Beschleunigung der Atemfrequenz (30 s) (= Tachypnoe), verursacht durch bronchospastische Erregung der Lungendehnungsrezeptoren	[70]
Meerschw.	n. a.	Injektion am monovagotomierten, mech. beatmeten Tier	20 mg/kg KG	1 × ?	Bronchospasmus durch indirekte Erregung der Lungendehnungsrezeptoren	[70]
Meerschw.	n. a.	Injektion am monovagotomierten, mech. beatmeten Tier	40-100 mg/kg KG	1 × ?	Tachypnoe; Atemstillstand	[70]
Kaninchen	n. a.	Injektionen am anaesthesierten Tier	28-37 mg/kg KG	2-3 ×	plötzl. arter. Blutdrucksenkung mit Normalisierung nach 3-4 min; Tachypnoe 20-30 min; Atemstillstand nach letzter Verabreichung trotz noch aktiver Herz-tätigkeit	[69]
Hund	6	Injektionen am anaesthesierten, mech. beatmeten Tier	Bolus von 0,25 ml 0,50 ml	1 × 1 ×	bei 0,25 ml und 0,50 ml: signifik. vorübergehende arterielle, jedoch keine venöse Blutdrucksenkung; signifik. Herzfrequenz-Steigerung; bei 0,25 ml signifik. Steigerung der Herzleistung	[77]
Hund	5 (5)	Injektion (Bolus) am anaesthesierten, mech. beatmeten Tier	50 mg/100 ml Blut	1 ×	sofortige signifik. Verminderung der Herzleistung; direkter Lungenschaden vermutet; periphere Blutgefäße erweitert	[78]
Hund		Injektion am anaesthes. Tier	MMA in Salzsuspension: 14 mg/kg KG 28 mg/kg KG 56 mg/kg KG 112 mg/kg KG	1 ×	Tachypnoe; sofortige dosisbezog. reduzierte Herzfrequenz u. sofortige Blutdrucksenkung übergehend in sekundäre Erhöhung	[79]
	3 (+)					
	3 (+)					
	3 (+)					
	? (+)					
					LD	

Tab. 5. (Fortsetzung)

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Appl.-Art	Konz.	Häufigkeit	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Hund	6 (0)	Infusion, 3-5 min	bis zu Blutspiegelwerten von 5; 10; 25; 50; 125 mg MMA/100 ml Blut	1 ×	5 mg: schwache Blutdrucksenkung; 50-125 mg: un-mittelbare Blutdrucksenkung; Lungenschaden; 125 mg: Tod durch Atemstillstand trotz noch aktiver Herztätigkeit	[59]
Hund	6 (0)	Infusion, 3-5 min	bis zu Blutspiegelwerten von 10 oder 50 mg MMA/100 ml Blut	1 × ?	30 d nach Exposition getötet; pleurale Narben, keine weiteren pathol. Veränderungen	[59]
Hund	3 (n. a.)	Infusion	0-5 mg MMA/ 100 ml Blut	1 ×	keine Wirkungen	[80]
Schaf	6 (n. a.)	Infusion	10-50 mg MMA/ 100 ml Blut	1 ×	sofort. Hypotonie mit reduzierter Herzkontraktionsfähigkeit. Histol.: fokale Lungengefäßstauungen mit flüssigkeitsgefüllten Alveolen	[80]
Schimpanse	1 (n. a.)	Infusion	100 mg MMA/ 100 ml Blut	1 ×	schneller Herzkreislaufkollaps mit Endphase-EKG-Veränderungen. Histol.: Lungenhämorrhagie	[80]

n. a. = nicht angegeben.

(+) = Kontrolle vorhanden, Zahl nicht angegeben.

Ratten, die 25 mg MMA zweimal pro Woche (Applikationsart und -dauer nicht angegeben) erhielten, zeigten Verminderung im Serumglykoprotein- und Albuminwert, jedoch Zunahme anderer Leberenzym-Aktivitäten [81].

Hohe akute MMA-Inhalation verlängerte bei der Maus die Phenobarbital-induzierte Schlafdauer [83], niedrige Langzeit-MMA-Exposition verkürzte jedoch die Schlafdauer [84].

Hunde, die mit 0,05 ml MMA/kg KG injiziert (3mal innerhalb 1 Stunde, intravenös oder intraarteriell) und deren Organe anschließend histologisch untersucht wurden, wiesen Kongestion, Ödem, Hämorrhagie, Degeneration und Nekrose in Lunge, Leber oder Niere auf, abhängig von der Injektionsart. Keine histologischen Veränderungen wurden im Gehirn, in Herz, Magen, Darm und in der Milz festgestellt [85].

Ein Rhesusaffe, der unbeabsichtigt 22 Stunden dem Dampf von nicht ganz polymerisiertem PMMA ausgesetzt war (Konzentration nicht ermittelt!), starb an den Folgen von Lungenödem und Atelektase sowie ausgedehnten Leberschädigungen. Die Histopathologie des gefleckten Lebergewebes zeigte Nekrosen der zentralen Leberläppchen. Einhalb Stunden vor dem Tod zeigte der Blutspiegel ein normales Differential-Blutbild, aber erhöhte Werte für Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Laktat-Dehydrogenase, Phosphorhexose-Isomerase, Rest-N und Serum-Na [86].

Eine Beeinträchtigung der ziliären Funktion des Tracheaepithels zeigten Frösche, die 400 ml MMA/m<sup>3</sup> 61 Stunden über 7 Tage inhalierten (vor diesen Messungen wurden Rückenmark und Gehirn perforiert); unter gleichen Bedingungen wurde mit 116 ml MMA/m<sup>3</sup> keine Beeinträchtigung beobachtet [84]. In verschiedenen in vivo-Studien mit akuter Exposition gegenüber hohen MMA-Luftkonzentrationen wurde über reversible Verminderung der Magen-Motorik bei anästhesierten Ratten [32] und der Magen-Darm-Motorik bei anästhesierten Hunden sowie eine Depression der in vitro-Darmmuskel-Motorik (Ratte) berichtet [87].

Durch hohe MMA-Konzentrationen hervorgerufene Auswirkungen auf das Nervensystem werden in Versuchen mit Fröschen der Veränderung der Ischiasnervenscheide und Hyperpolarisation der Nervenmembran zugeschrieben [88]. Im lateralen Hypothalamus und ventralen Hippocampus wurden ZNS-Veränderungen bei anästhesierten Ratten nach einstündiger Inhalation von 400 ml MMA/m<sup>3</sup> festgestellt (nicht angegeben, ob reversibel) [72]. In einer Studie unter gleichen Bedingungen haben Innes und Tansy [89] eine verminderte Frequenz der Nervenimpulse beschrieben.

### **Hautresorption und allergische Sensibilisierung**

Hautapplikation von konzentriertem MMA ruft bei verschiedenen Tierarten (siehe Tab. 6) reversiblen, lokalen Reiz und Unbehagen hervor. Die beobachtete kurze ZNS-Depression nach MMA-Kontakt der fast gesamten Hautfläche eines Kaninchens [2] könnte u. U. der Einatmung des Dampfes zugeschrieben werden. Da bei okklusiven Patch-Tests mit bis zu 8 ml/kg KG [3] keine Mortalität beim Kaninchen festzustellen war, wird geschlossen, daß flüssiges MMA in letalen Mengen nicht durch die intakte Haut dringt.

MMA-Sensibilisierungstests beim Meerschweinchen zeigen kein eindeutiges Bild: Positive Ergebnisse [35, 90] wie auch negative [3] werden beschrieben, ferner werden MMA-Kreuzsensibilisierungen gegenüber Ethyl- und n-Butylmethacrylat beobachtet [90]. Ver-

Tab. 6. Tierexperimentelle Befunde nach Applikation von MMA auf Haut und Schleimhäute der Augen und allergische Sensibilisierungstests.

Tierart (Anzahl)	Applikations- Ort*)	Art	Menge, Konz.	Dauer	Symptome/Wirkungen	Lit.
Kaninchen (n. a.)	Rücken	okklusiv, "Patch Test" n. a.		24 h	Tiere überlebten; LD <sub>50</sub> muß > 8 ml/kg KG sein	[3]
Kaninchen (n. a.)	Abdomen; (Einatmen d. Stoffes verhindert)	offen; getropft	10 ml/kg KG unverdünnt	n. a.	vorübergehender lokaler Reiz und Unbe- hagen; nach 1 h normalisiert	[69]
Kaninchen (2)	Rücken; (n. a., ob Einatmen des Stoffes verhindert)	n. a.	20 ml/kg KG unverdünnt	n. a.	vorübergehender Reiz; beide Tiere über- lebten	[2]
Kaninchen (2)	Rücken; (n. a., ob Einatmen d. Stoffes verhindert)	n. a.	40 ml/kg KG (= fast ganze Tierhaut) unverdünnt	n. a.	vorübergehender Reiz; kurze ZNS-De- pression; beide Tiere überlebten	[2]
Kaninchen (6)	Haut	n. a.	unverdünnt	24 h	nicht reizend; mildes Erythem bei 6/6	[93]
Kaninchen (6)	je 1 Auge	Instillation	3 Tropfen MMA/ Auge, unverdünnt	einmalig	Auge 4-5 h geschlossen; Reiz u. Ödem d. Auges; nach 24 h: 2/6 normal, 4/6 Lidödem u. Kon- junktivitis; nach 72 h: 6/6 normal	[2]
Kaninchen (?)	Auge	n. a.	unverdünnt	?	keine Reaktion	[93]
Meerschw. (100)	n. a.	intraderm. Inj. + ok- klusiv (Sensibilisierg.- Test nach Magnusson u. Kligman)	Injektion: entweder 1% oder 5% in Petrola- tum; okklusiv: unver- dünnt	n. a.	mit 1% MMA: 10/100 zeigten Sensibili- sierung; mit 5% MMA: 50/100 zeigten Sensibilisie- rung	[94]
Meerschw. (n. a.)	Flanke	intraderm. Inj. + ok- klusiv (Sensibilisierg.- Test nach Magnusson u. Kligman)	n. a.	24 h	nicht sensibilisierend	[3]

\*) Flächengröße nicht angegeben.  
n. a. = nicht angegeben.



antwortliche Faktoren bei den unterschiedlichen Ergebnissen solcher Verfahren könnten die Flüchtigkeit von MMA sein [90] und die Tatsache, daß Sensibilisierung erst durch wiederholte Sensibilisierungstests ausgelöst wird [35].

### **Chronische Toxizität: MMA**

Tierexperimentelle Befunde nach subchronischer und chronischer Einwirkung von MMA sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Es sind nur wenige Hinweise auf Kumulation erkennbar. Hypotonie, Herzkreislauf- und Leberfunktionsveränderungen aufgrund von MMA-Luftkonzentrationen unter dem MAK-Wert werden in einzelnen Fällen beschrieben [20]. Bei 116 ml MMA/m<sup>3</sup> wurden nach längerer Exposition schwache Leberveränderungen (vereinzelt kleine fokale Nekrosen, Veränderungen der Zellplasma-Textur, Anschwellung einzelner Zellen und verschwommene Zellstrukturen) bei der Ratte beobachtet, jedoch waren diese Veränderungen weder dosis- noch zeitabhängig [84, 91]. Andererseits wurden keine MMA-bedingten histologischen Effekte an Lunge, Leber, Herz und Niere nach subchronischer Exposition in 1500 ml/m<sup>3</sup> MMA bei der Maus festgestellt [92].

Die von Blagodatin et al. [20] berichteten Leberfunktionsstörungen bei Maus und Ratte nach subchronischer Inhalation von ~ 12, ~ 132 oder ~ 1200 ml/m<sup>3</sup> stellten sich bei den einzelnen Konzentrationen wie folgt dar: Bei ~ 12 ml/m<sup>3</sup> verminderte Hippursäurewerte; bei ~ 132 ml/m<sup>3</sup> Verlängerung der Hexenal-Schlafdauer, Verminderung der Hippursäure, fokale Nekrosen in der Leber; bei ~ 1200 ml/m<sup>3</sup> Verminderung des Albumin-Globulinindex und des Serum-Albuminwertes, erhöhte Urobilinwerte.

Blutserumanalysen bei Ratten, die 116 ml MMA/m<sup>3</sup> für etwa 4 Monate exponiert waren, zeigten einen reduzierten Gesamtbilirubin- und einen erhöhten Gesamtcholesterinwert [91].

Im chronischen Inhalationsversuch werden beim Tier (vgl. Tab. 7) zusätzlich Körpergewichtsreduzierung, schwache Rhinitis, Schleimhautschäden der Luftwege und verminderte Darmpassage beobachtet.

### **Embryo- und Fetotoxizität, Teratogenität**

Inhalationsversuche mit trächtigen Ratten, die vom 6.-15. Tag der Gestation gegenüber ~ 110 mg/l bei 15 °C (~ 26 500 ml/m<sup>3</sup>), 17,2 oder 54,2 (= ¼ und ¾ der akuten LT<sub>50</sub>) Minuten pro Tag exponiert wurden, führten zu folgenden Ergebnissen: Signifikante Reduktion des Körpergewichtes sowie der Futtermittelaufnahme wurde bei den Muttertieren beider Expositionsgruppen festgestellt. Keine signifikanten Veränderungen wurden in der Anzahl der Implantationen, Resorptionen und der lebenden Feten pro Wurf beobachtet.

Nach der längeren Exposition (54,2 Minuten pro Expositionstag) wurde eine signifikante Zunahme früher fetaler Todesfälle und eine signifikante Retardierung des fetalen Körpergewichtes und der Körperlänge sowie eine signifikante Zunahme von Hämatomen und verzögerte Wirbelverknöcherung beobachtet. Nach der kürzeren Expositionsdauer (17,2 Minuten pro Expositionstag) wurde lediglich Retardierung des fetalen Körpergewichtes und der Körperlänge nachgewiesen. Die Autoren [75] schreiben beobachtete Skelettanomalien nach der hohen MMA-Exposition einer verzögerten fetalen Reifung zu, da diese Konzentration auch toxische Wirkungen bei den Muttertieren hervorrief.

Tab. 7. Subchronische und chronische MMA-Toxizität bei Tieren

a) Inhalation

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Konz. ml/m <sup>3</sup> (ppm)	Expos.-Dauer	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Maus Ratte	30 (+) 42 (+)	~ 12	1-3 Mo lang (n. a.: h/d, d/Wo)	Hypotonie, EKG-Veränderungen, Leberfunktionsstörungen	[20]
Maus Ratte	30 (+) 42 (+)	~ 132	1-4 Mo lang (n. a.: h/d, d/Wo)	Gewichtszunahme verzögert, Leberfunktionsstörungen	[20]
Maus Ratte	n. a. (+) n. a. (+)	~ 1200	1 Mo lang (n. a.: h/d, d/Wo)	alle Tiere überlebten. Bei Ratten: Leberfunktionsstörungen, metabolische Störungen, Blutveränderungen, Herzkreislaufstörungen	[20]
Maus	8 (6)	1500	2 x/d für 2 h, 5 d/Wo, 2 Wo lang	keine MMA-bedingten histolog. Veränderungen in Leber, Lunge, Herz, Niere	[92]
Ratte	(n. a.)	25, 100, 400	6 h/d, 5 d/Wo, 24 Mo lang	makro- u. mikroskopisch: keine expositionsabhängige tox. Wirkungen beobachtet außer schwacher Rhinitis u. (bei 400 ppm) reduziertes Körpergewicht bei ♀	[62]
Ratte	50 (50)	116	8 h/d, 5 d/Wo, für 3 u. 6 Mo	keine †; geringere Körper- u. Organgewichte (weg. Kalorienmangel: Jungtiere). 3 Mo: erhöhter Serum-Alkali-Phosphatase-Wert. 6 Mo: <i>vermind.</i> : Darmpassage, Gesamtserumeiweiß, Cholesterin, Rest-N-Wert, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase u. Ca/PO <sub>4</sub> -Mittelwerte; <i>erhöht</i> : Serum-Alkali-Phosphatase u. anorg. Phosphat-Mittelwerte	[95]
Ratte	23 (23)	116	7 h/d, 5 d/Wo, bis 542 h Gesamtexpos. (etwa 15,5 Wo)	keine Veränderung von Futter- u. Wasseraufnahme, Wasserausscheidung, Körper- u. Organgewichte; Gesamtbilirubin signif. vermindert; Cholesterin erhöht; minimale metabolische Veränderungen; Histol.: mögl. Leberschaden; Herz, Nieren, Milz, Magen, Dünndarm, Nebennieren o. B.	[91]



Tab. 7. (Fortsetzung)

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Konz. ml/m <sup>3</sup> (ppm)	Expos.-Dauer	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Ratte	50 (50)	116	8 h/d, 5 d/Wo, für 3 u. 6 Mo	keine †; keine Tumoren; Herz, Magen, Darm, Nebennieren u. Milz normal; Blutparameter normal. Histopath: bei 6 Mo Exp.: Schaden an Mucosa der Luftröhre, mögl. Leberschaden	[84]
Ratte	10 (9)	1000	56 h in 7 d	keine †; keine Tumoren; Herz, Magen, Darm, Nebennieren u. Milz normal; deutl. Lungenschaden, mögl. Leberschaden	[84]
Hamster	(n. a.)	25, 100, 400	6 h/d, 5 d/Wo, 18 Mo lang	25 u. 100 ml/m <sup>3</sup> : keine expositionsabhängigen Wirkungen; 400 ml/m <sup>3</sup> : vermind. Körpergewicht, keine stoffbezogenen Neoplasien, erhöhte Mortalität bei ♂	[62]
Meerschw.	6 (n. a.)	~ 9447	3 h/d, 15 ×	alle Tiere überlebten; möglicher Lungenreiz	[2]
Hund	18 (inkl. Kontr.)	100, 400	6 h/d, 5 d/Wo, 3 Mo lang	keine signif. Veränderungen von Blutdruck, EKG, Herz- u. Atemfrequenz, Blutbild, labordiagnostischen Blutparametern u. Harnanalyse	[96]
Hund	n. a.	100, 400	6 h/d, 5 d/Wo, 3 Mo lang	keine toxikol. oder pharmakol. Wirkungen; keine Wirkungen bei Differentialblutbild-, Harn-, EKG- u. Blutdruckwerten sowie labordiagnostischen Blutparametern; makro- u. mikroskopisch: o.B.	[97]
Hund	2 (n. a.)	~ 9900	1/2 h/d, 15 ×	alle Tiere überlebten; Auswirkungen: n. a.	[2]
Hund	2 (n. a.)	~ 11250	1/2 h/d, 15 ×	1/2 Tieren † am 14. d; Depression, Atemversagen; Leber- u. Nierentubuli-Degeneration	[2]

n. a. = nicht angegeben.

Tab. 7. (Fortsetzung)

b) Oral

Tierart	Anzahl der exponierten Tiere (Kontrolle)	Konz. in ppm im Trinkwasser	Expos.-Dauer	Beobachtungen und Auswirkungen	Lit.
Ratte	50 (50)	6	2 a lang	keine Todesfälle; Blutparameter, Proteingehalt u. reduzierende Stoffe im Harn normal; histopath.: keine Läsionen, ♀ erhöhte Nierengew. bei der 2000 ppm-Gruppe	[74]
	50	60			
	50	2000			
Hund	4 (4)	10	2 a lang	keine signif. Toxizität; histopath.: keine Läsionen; Blutparameter, Proteingehalt u. reduzierende Stoffe im Harn normal	[74]
	4	100			
	4	1000-1500			

(+) = Kontrolle vorhanden, Zahl nicht angegeben.

n. a. = nicht angegeben.



Zwei Inhalationsstudien an trächtigen Ratten wurden mit 100 oder 1000 ppm bzw. 25; 100 oder 1000 ppm MMA, 5 Stunden pro Tag, vom 6. bis zum 15. Tag der Gestation durchgeführt.

MMA war bei diesen Konzentrationen nicht teratogen. Mit 100 ppm wurden keine Embryo- oder Fetaleffekte beobachtet; mit 1000 ppm erhöhte sich die Zahl der frühen Resorptionen [98].

In einer weiteren Inhalationsstudie mit trächtigen Mäusen (Dosen: 116 oder 400 ppm, 6 Stunden pro Tag, vom 4. bis 13. Tag der Gestation) wurden ebenfalls keine Unterschiede der Resorptionen sowie keine teratogenen Wirkungen festgestellt [99].

Ebenso fanden McLaughlin u. Mitarbeiter [31] außer schwach erhöhten fetalen Gewichten keine toxischen oder teratogenen Veränderungen an Mäusen nach Inhalationsversuchen mit 1330 ppm (2mal pro Tag 2 Stunden vom 6.–15. Tag der Gestation).

Intraperitoneale Dosen von 0,1328; 0,2656 und 0,4427 ml MMA/kg (=  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{5}$  und  $\frac{1}{3}$  der akuten  $LD_{50}$ ) wurden Ratten am 5., 10. und 15. Tag der Gestation verabreicht [71].

Resorptionen traten bei allen Dosen auf (4,4–5,9%), auch bei den Kontrollen (7,7 und 7,4%). Hämangiome wurden in statistisch signifikanten Quoten bei den beiden höheren Dosierungsgruppen beobachtet. Ein bei allen Dosen signifikant geringeres Fetengewicht wurde der Fetotoxizität von MMA zugeschrieben; der gleiche Effekt wurde aber auch bei den Volumenkontrollen beobachtet. Skelettmißbildungen wurden bei keiner MMA-Dosis gefunden. Maternale Toxizität wurde nicht erwähnt.

### **Mutagenität**

Zytogenetische Studien mit MMA (plus 11 ppm Hydrochinon-Stabilisator) in Konzentrationen von 100; 1000 und 9000 ml/m<sup>3</sup> (einmalige 2-Stunden-Exposition; oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 5 Stunden) zeigten nur bei den beiden sehr hohen Expositionen signifikant erhöhte Chromosomen-Aberrationsraten in Knochenmarkszellen männlicher Ratten [98]. Eine darauffolgende Studie mit Konzentrationen von 100; 400; 700 und 1000 ml/m<sup>3</sup> unter gleichen Bedingungen wie oben [100] zeigte nach Bewertung der Autoren eine schwache, nicht eindeutig dosisabhängige Erhöhung der Chromosomen-Aberrationen.

Der bei MMA meist eingesetzte Stabilisator Hydrochinon ist zwar im Standard-Ames-Test negativ, zeigte jedoch mit einem besonderen *S. typhimurium*-Stamm TA 1535A (ohne S-9 Mix) und einem modifizierten Minimal-Medium eine schwache, reproduzierbare mutagene Wirkung [101], ebenso Mikrokerne (Folge von Chromosomenbrüchen) in Erythrozyten, jedoch eine negative Wirkung im Basc-Test in *Drosophila* [101]. Der Einfluß von 11 ppm dieses Hydrochinon-Stabilisators auf die entsprechenden MMA-Studien-Ergebnisse wurde von keiner MMA-testenden Gruppe untersucht.

Die Inhalation eines Gemisches von MMA (0,74 mg/m<sup>3</sup>) und Chloropren (0,54 mg/m<sup>3</sup>) führte bei der Ratte zu Chromosomen-Aberrationen in Knochenmarkszellen (bis 8% bei Exponierten; bis 3,5% bei Kontrollen) [19]. Ähnliche Inhalationsuntersuchungen mit einer Mischung von MMA ( $\approx 4$  mg/m<sup>3</sup>) und Chloropren (2,8 mg/m<sup>3</sup>) täglich über 4 Monate (Stunden pro Tag nicht angegeben) führten bei Ratten (6 Exponierte und 6 Kontrollen) zu einer erhöhten Zahl von Chromosomen-Aberrationen [102]. Neuere Studien zeigen jedoch, daß Chloropren Chromosomen-Aberrationen in Knochenmarkszellen von Mäusen und Ratten [siehe Begründung: 2-Chloropren, Nachtrag 1980] sowie Mutagenität bei *S. typhimurium* TA 100 und TA 1530 [103] hervorruft.

Untersuchungen mit MMA und Stabilisator (Art und Konzentration nicht angegeben) sowie Gemischen von MMA und PMMA (plus Stabilisator und Katalysator; Art und Konz. nicht angegeben) an subkutanen Bindegewebskulturen (Kaninchen) zeigten eine ausgeprägte zytotoxische Wirkung des flüssigen MMAs. In beiden Fällen wurden 0,2 bis 0,3 ml Teststoff pro 4 ml Kulturmedium eingesetzt. Ausgehärtetes PMMA war nicht zelltoxisch [104]. Andererseits erzeugten Galin et al. [105] keine Zelltoxizität mit 1,1 bis 3,7% MMA an Kaninchennieren-Zellkulturen.

Im Dominant-Letal-Test an der CD-1-Maus wurde nach Inhalationskonzentrationen von 100; 1000 und 9000 ml/m<sup>3</sup> MMA (6 Stunden pro Tag, 5 Tage) auf mutagene Wirkung untersucht. In diesen Konzentrationen war MMA nicht mutagen, auch zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität [106].

MMA rief auch im Ames-Test nach Begasung der Platten bis 9000 ml/m<sup>3</sup> MMA (plus 11 ppm Hydrochinon) keine Mutagenität hervor. Ames-Tests mit verschiedenen Konzentrationen eines MMA-Dimethylsulfoxid (DMSO)-Gemisches bis 2500 µg/Platte an *S. typhimurium* TA 1535, TA 1538, TA 98 und TA 100 mit und ohne S-9 Mix führten zwar zu gelegentlichen, nicht reproduzierbaren Erhöhungen der Kolonienzahl gegenüber den negativen Kontrollen, wurden jedoch vom Autor als biologisch nicht signifikant gewertet [107].

Waegemaekers und Malten [108] überprüften 14 Mono(meth)-acrylate an *S. typhimurium* (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 und TA 100) und konnten bei keiner Substanz, weder mit noch ohne S-9 Mix, mutagene Wirkungen finden. Auch an *E. coli* zeigte sich MMA nicht mutagen [62].

Dagegen führten modifizierte Ames-Tests, bei denen MMA mit S-9 Mix präinkubiert wurde, zu positiven Ergebnissen, in einem Fall zu Rückmutationen [109], in einem anderen Fall zu Vorwärtsmutationen im Stamm TM 677 [110]. Es wurden mutagene Stoffwechselprodukte der Bakterien, deren Relevanz für den menschlichen Metabolismus noch nicht geklärt ist, als Ursache diskutiert.

## Carcinogenität

Inhalationsversuche mit Hamstern und Ratten, die 18 Monate bzw. 2 Jahre mit bis zu 400 ml/m<sup>3</sup> MMA (6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche) exponiert waren, ergaben keinen eindeutigen Hinweis auf Carcinogenität. Außer einer Körpergewichtsminderung beim Hamster in der 400 ppm-Gruppe wurde Rhinitis in der Nasenmuschel bei der Ratte beobachtet. Die festgestellten histopathologischen Veränderungen der Nasenschleimhaut konnten nicht eindeutig mit der MMA-Exponierung korreliert werden. Es wurden keine MMA-bezogenen Hyperplasien, squamöse Metaplasien oder Neoplasien der Nasenhöhle gefunden [111, 112].

Bei oraler Verabreichung von MMA für 2 Jahre an Ratten im Trinkwasser (0; 6; 60 oder 2000 mg/l) oder an Hunde im Futter (bis 1000 ppm) wurden keine MMA-bezogenen Tumoren gefunden [74].

Hauptpinselung (Rattennacken) mit MMA, 3mal pro Woche, 4 Monate lang, induzierte innerhalb der normalen Lebensdauer keine lokalen Tumoren bei den 10 Versuchstieren [113].

Fünf Kurzzeit-Carcinogenitätstests (Zelltransformations-, Talgdrüsensuppressions-, subkutaner Implantations-, Tetrazolium- Reduktions- und Rabin'scher Degranulationstest)

erbrachten keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Kontrollen [114]. Der zuverlässigste dieser Tests, der Zelltransformationstest, konnte zwischen MMA und 4 gentoxischen Analogen unterscheiden [9].

Das carcinogene Potential des glasartigen Polymeren von MMA, Polymethylmethacrylat (PMMA), wurde in zahlreichen und vielfältigen Tier-Implantationsversuchen überprüft [Zusammenfassung: 7]. Implantate des Polymeren (subkutan, intramuskulär oder intraperitoneal, in Form von Scheibchen) führten zu lokalen Sarkomen in Ratten. Bei Mäusen wurden lokale Sarkome nach subkutaner Implantation von PMMA-Filmen hervorgeufen. Keine Tumoren an der Implantationsstelle wurden beim Meerschweinchen nach intramuskulärer oder beim Hamster nach PMMA-Implantation in die Backentasche gefunden.

Diese lokalen Tumoren können bei Nagern mit vielen Kunststoffen und auch mit Metallen erzeugt werden. Ihre Entstehung hängt wesentlich von Form und Größe der Implantate und erst in zweiter Linie von der chemischen Zusammensetzung ab. PMMA wird beim Menschen seit mehreren Jahrzehnten angewendet, ohne daß dabei die bei den Nagern erzeugten Tumoren aufgetreten sind (vgl. S. 11).

### **Begründung des MAK-Wertes**

Der MAK-Wert für MMA orientiert sich an den akuten Reizwirkungen und den akuten systemischen Wirkungen. Die MMA-Grenzkonzentration in Luft, die *chronische* Veränderungen an Schleimhäuten der Atemwege verursacht, ist allerdings bis jetzt nicht verlässlich festgestellt worden [115]. Reizung der oberen Luftwege und Augen sowie mögliche ZNS-Wirkungen werden beim Menschen nach Inhalation von 125 bis 240 ml MMA/m<sup>3</sup> berichtet [18]; Mucosareizung wird bei Personen, die nicht an MMA gewöhnt sind, bei Konzentrationen von 170 bis 250 ml/m<sup>3</sup> hervorgerufen; andererseits tolerieren MMA-Arbeiter 200 ml/m<sup>3</sup> ohne Beschwerden [26].

Einzelne Berichte sprechen von ZNS-Wirkungen und Hypotonie nach bis zu 11 Jahre langer Inhalation am Arbeitsplatz von etwa 36 bis 84 ml MMA/m<sup>3</sup> [23]; selbst bei noch niedrigerer gewerblicher Exposition werden funktionelle Störungen (ZNS, Herzkreislauf, Leber, Blutbild) beschrieben [20], jedoch ist eine gültige Aussage über diese und verwandte Studien wegen fehlender Meßdaten und Objektivierbarkeit nicht möglich. Aus Tabelle 7 ist bei verschiedenen Versuchstierarten ein „no-toxic-effect-level“ zwischen 100 und 400 ml/m<sup>3</sup> nach chronischer Exposition zu entnehmen. Einige Tierversuche mit Wirkungen bei noch niedrigeren Konzentrationen [20] können wegen Mängel in der Methodik zur Beurteilung nicht herangezogen werden. Ein „no-toxic-effect-level“ von 100 ml/m<sup>3</sup> wurde beim Hamster (18 Monate exponiert) ermittelt; 400 ml/m<sup>3</sup> war der Schädigungsgrenzwert (low-effect-level) beim Hamster nach einer Exposition von 18 Monaten sowie bei der Ratte nach 2-Jahres-Exposition. Hunde, die 3 Monate lang 100 bzw. 400 ml/m<sup>3</sup> ausgesetzt waren, zeigten weder toxische Wirkungen noch Herzkreislaufveränderungen [62]. Bei Ratten, die 116 ml/m<sup>3</sup> vier bis sechs Monate lang inhalierten, wurden Mucosaveränderungen an der Luftröhre und sehr schwache Einflüsse auf den Metabolismus und die Leberzellen festgestellt [84, 91].

Ein Zusammenhang der nach klinischer Verwendung von PMMA-Knochenzement beobachteten Herzwirkungen mit arbeitsplatzbedingter Exposition ist nicht herstellbar. Weder beim Menschen noch beim Tier wurden nach Inhalation von MMA die jeweiligen

Blutkonzentrationen ermittelt, die einen Vergleich mit klinisch ermittelten Blutwerten ermöglichten [25]. Das gleiche trifft für die tierexperimentell beobachteten Herzfunktionsveränderungen nach intravenöser MMA-Infusion zu.

Untersuchungen an Ratte und Maus zur teratogenen Wirkung von MMA erbrachten nach Inhalation niedriger Konzentrationen negative [31, 98, 99], jedoch nach hohen Dosen, die auch für die Muttertiere toxisch waren, positive Ergebnisse [75]. Zweifelhaft sind die Ergebnisse nach intraperitonealer Verabreichung, da auch die i. p. Volumenkontrollen, die mit destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurden, positiv reagierten [71]. Da MMA somit in mehreren Inhalationsversuchen bei Ratten und Mäusen nicht teratogen wirkte und nur in hohen maternaltoxischen Konzentrationen schwache reproduktionstoxikologische Veränderungen hervorrief, braucht ein teratogenes Risiko bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht befürchtet zu werden. Zytogenetische Studien an Ratten erbrachten positive, aber nicht eindeutig dosisabhängige Ergebnisse mit einigen MMA-Konzentrationen [98]. Der Einfluß des als Stabilisator verwendeten Hydrochinons wurde nicht beachtet, der Stoff könnte aber für die beobachteten Effekte verantwortlich sein.

MMA erzeugt keine Mutagenität in Standard-Ames-Tests [107, 108]. Lediglich in modifizierten Ames-Tests wurde eine schwache mutagene Wirkung, die möglicherweise der Entstehung mutagener metabolischer Produkte in den Testmikroben zuzuschreiben ist, nachgewiesen [109, 110].

Kurzzeittests [114] und Metabolismus deuten an, daß keine carcinogenen Wirkungen von MMA zu erwarten sind. MMA-bezogene Tumoren wurden weder nach chronischen Inhalationsversuchen [111, 112], noch nach oraler Verabreichung [74], noch nach Hautpinselung [113] festgestellt. Die Ergebnisse eines bereits abgeschlossenen Carcinogenitätstests an Maus und Ratte mit Konzentrationen von 250 bis 1000 ml/m<sup>3</sup> liegen jedoch noch nicht vor [116]. Positive Tumorbefunde nach PMMA-Implantation [Zusammenfassung: 7] waren Fremdkörpersarkome, die bei Nagern im Gegensatz zum Menschen sehr leicht entstehen. Diese Nager-spezifischen lokalen Tumoren sind primär das Ergebnis eines mechanischen Reizprozesses.

Eine Gegenüberstellung der Schädigungsgrenzwerte bei Mensch und Tier ergibt, wie oben festgestellt, vergleichbare Empfindlichkeit, so daß die vorliegenden Langzeit-Tierversuche zur MAK-Wert-Findung heranzuziehen sind. Auf dieser Basis kann der bestehende MAK-Wert von 100 ml/m<sup>3</sup> vorläufig beibehalten werden. Es fehlen jedoch ausreichende epidemiologische Studien mit Konzentrationen um 100 ml/m<sup>3</sup>. Ferner sollten die Ergebnisse des ausstehenden Langzeit-Inhalationstests an Maus und Ratte zur MAK-Wert-Findung beitragen [116].

Wegen der vorwiegend positiven Berichte über allergische Sensibilisierung erhält MMA den Zusatz „S“.

## Literatur

1. Stahl, W. H. (ed.): "Compilation of Odor and Taste Threshold Values Data", p. 113, ASTM Data Series DS 48, Baltimore, Md., U.S.A., 1973
2. Spealman, C. R., R. J. Main, H. B. Haag, P. S. Larson: *Industr. Med.* 14, 292 (1945)
3. Lawrence, W. H., M. Malik, J. Autien: *J. biomed. Mater. Res.* 8, 11 (1974)
4. Wenda, K., A. Grieben, J. Rudigier, H. Scheuermann: Unveröffentl. Vortrag, Knochenzentrum-Symposium, D-3400 Göttingen, 1984



5. Modig, J., C. Busch, S. Olerud, T. Saldeen, G. Waernbaum: *Acta anaesth. scand.* 19, 28 (1975)
6. Rinecker, H.: *Arch. orthop. traumat. Surg.* 97, 263 (1980)
7. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 19, p. 187, Lyon, France, 1979
8. Bratt, H., D. E. Hathway: *Brit. J. Cancer* 36, 114 (1977)
9. N. N.: zit. in Stafford, J.: "Toxicology of Methylmethacrylate - Sponsors Communication Document", Imperial Chemical Industries Ltd., Plastics Division, Health & Environment Protection, PO Box No 90 Wilton, Middlesbrough, Cleveland, TS 6 8JE England, 1980
10. Crout, D. H. G., E. J. Lloyd, J. Singh: *Xenobiotica* 12, 821 (1982)
11. Corkill, J. A., E. J. Lloyd, P. Hoyle, D. H. G. Crout, R. S. M. Ling, M. L. James, R. J. Piper: *Clin. chim. Acta* 68, 141 (1976)
12. Nilsen, O. G., R. Toftgard, M. Ingelman-Sundberg, J. A. Gustafsson: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 43, 299 (1978)
13. Elovaara, E., H. Kivisto, H. Vainio: *Arch. Toxicol.* 52, 109 (1983)
14. Boyland, E., L. F. Chasseaud: *Biochem. Pharmacol.* 19, 1526 (1970)
15. Boyland, E., L. F. Chasseaud: *Biochem. J.* 104, 95 (1967)
16. Delbressine, L. P. C., F. Seutter-Berlage, E. Seutter: *Xenobiotica* 11, 241 (1981)
17. Crout, D. H. G., J. A. Corkill, M. L. James, R. S. M. Ling: *Clin. Orthop.* 141, 90 (1979)
18. Karpow, B. D.: *Gig. i Sanit.* No. 10, 25 (1954)
19. Bagramjan, S. B., A. S. Pogosjan, E. A. Babajan, R. D. Ovanesjan, S. M. Tscharjan: *Biol. Zh. Arm.* 29, 98 (1976) (Abstrakt)
20. Blagodatin, V. M., E. S. Smirnova, E. D. Dorofeewa, I. A. Golova, E. A. Arzjajeva: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 6, 5 (1976)
21. Dorofeewa, E. D., E. J. Arzjajewa, E. I. Klimowa: *Vrach. Delo* No. 2, 132 (1978)
22. Dorofeewa, E. D.: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 8, 31 (1976) (Abstrakt)
23. Raynes, L. A.: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 1, 56 (1957)
24. Blagodatin, V. W., I. A. Golova, N. K. Blagodatkina, E. P. Rumjanzeva, L. A. Gorjačeva, N. K. Alieva, E. S. Gronsberg: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 14, 11 (1970)
25. Cromer, J., K. Kronoveter: "A study of Methyl Methacrylate Exposure and Employee Health", NIOSH Technical Information, DHEW (NIOSH) Public. No. 77-119, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 45202, USA, 1976
26. Coleman, A. L.: Communication to TLV Committee (1963); zit. in American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. (ACGIH): "Documentation of the Threshold Limit Values", 4th ed., p. 285, Cincinnati, Ohio, USA, 1980
27. Rosensteel, R. E., T. W. Thoburn: Health Hazard Evaluation Toxicity Determination Report, NIOSH TR HHE 74 53 179. 6P, National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH), Cincinnati, Ohio, USA, 1975
28. Makarow, I. A., K. I. Makarenko, N. W. Destatnikova: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 4, 20 (1981)
29. Gnesina, E. A., W. A. Antonjuschenko: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 9, 10 (1980)
30. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Health Hazard Report No. 77-112-447, The Hospital for Special Surgery, New York City, N. Y., USA, 1977; zit. in "Documentation of the Threshold Limit Values," 4th ed., p. 285.1 (1983)
31. McLaughlin, R. E., S. I. Reger, J. A. Barkalow, M. S. Allen, C. A. Di Fazio: *J. Bone Jt Surg.* 60A, 355 (1978)
32. Tansy, M. F., S. Benhaim, S. Probst, J. S. Jordan: *J. Amer. dent. Ass.* 89, 372 (1974)
33. Deichmann, W. B.: "Toxicology of Drugs and Chemicals", p. 75, 480, Academic Press, New York, N. Y., U.S.A., 1969
34. Nyquist, G.: *Trans. Roy. Schools Dent.*, p. 36 (1958); zit. in [35]
35. Cavelier, C., G. Jelen, H. Hervé-Bazin, J. Fousseureau: *Ann. Derm. Venercol.* 108, 549 (1981)
36. Jordan, W. P.: *Contact Dermatitis* 1, 13 (1975)
37. Magnusson, B.: *Excerpta med. (Amst.)*, Sect. III, Congr. Allerg., p. 131 (1958); zit. in [35]
38. Magnusson, B., H. Mobacken: *Berufsdermatosen* 20, 138 (1972)
39. Fries, I. B., A. A. Fisher, E. A. Salvati: *J. Bone Jt Surg.* 57A, 547 (1975)

40. Shellow, H.: *J. Amer. med. Ass.* 156, 1527 (1954)
41. Fisher, A. A.: *J. Amer. med. Ass.* 156, 238 (1954)
42. Foussereau, J., C. Benezra, H. I. Maibach, N. Hjorth: "Occup. Contact Dermatitis", p. 216, 226, 227, 241, Munksgaard, Kopenhagen, Dänemark, 1982
43. Pegum, J. S., F. A. Medhurst: *Brit. med. J.* 2, 141 (1971)
44. Fisher, A. A.: *Contact Dermatitis I*, 56 (1979)
45. Harris, D. K.: *Brit. J. industr. Med.* 10, 255 (1953)
46. Kennes, B., P. Garcia-Herrerros, P. Dierckx: *Clin. Allergy II*, 49 (1981)
47. Fisher, A. A.: *Contact Dermatitis* 6, 345 (1980)
48. Guill, M. A., R. B. Odom: *Arch. Derm.* 114, 1050 (1978)
49. Marks, J. G., M. E. Bishop, W. F. Willis: *Arch. Derm.* 115, 100 (1979)
50. Charnley, J.: "Acrylic Cement in Orthopedic Surgery", p. 7, 8, 24, 72-77, Livingstone, Edinburgh, London, U.K., 1970
51. Frost, P. M.: *Brit. med. J.* 3, 524 (1970)
52. Powell, J. N., P. J. McGrath, S. K. Lahiri, P. Hill: *Brit. med. J.* 3, 326 (1970)
53. Cohen, C. A., T. C. Smith: *Anesthesiology* 35, 547 (1971)
54. Milne, I. S.: *Anaesthesia* 28, 538 (1973)
55. Eggert, A., H. Huland, J. Ruhnke, H. Seidel: *Chirurg* 45, 236 (1974)
56. Eggert, A., W. Eckert, H. Seidel: *Arch. Orthop. Traumat. Surg.* 97, 221 (1980)
57. Fuchs, H.-J., H. Seidel, J. Welter, H.-N. Herden, F. Kohler: *Anäst. Intensivther. Notfall-med.* 18, 291 (1983)
58. Mebius, C.: Unveröffentl. Untersuchungen, Dept. of Anaesthesia, Karolinska Inst., Huddinge, Schweden, 1983
59. Homsy, C. A., H. S. Tullos, M. S. Anderson, N. M. Diferrante, J. W. King: *Clin. Orthop. rel. Res.* 83, 317 (1972)
60. Hughes, J. D., F. R. Convery, J. P. Drucker: *Amer. Rev. resp. Dis.* 105, 665 (1972)
61. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): „2-Chloropren, Nachtrag“, in Henschler, D. (Hrsg.): „Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten“, Verlag Chemie, D-6940 Weinheim, 1984
62. Joiner, R. L.: Unveröffentl. Untersuchungen, Batelle Columbus Laboratories, Columbus, OH 43201, U.S.A., 1982
63. Routledge, R.: *Brit. med. J.* 1, 487 (1973)
64. Wines, R. D.: *Brit. med. J.* 3, 409 (1973)
65. Ritts, R. E.: *J. Bone Jt. Surg.* 61 A, 1201 (1979)
66. Mir, G. N., W. H. Lawrence, J. Autien: *J. pharm. Sci.* 62, 778 (1973)
67. Patterson, R. M., M. J. Bernstein, E. Garshik: *Gov. Rep. Announce Index* 76, 195 (1976)
68. Tani, H., K. Hashimoto: *Toxicol. Lett.* 11, 125 (1982)
69. Deichmann, W.: *J. industr. Hyg.* 23, 343 (1941)
70. Kutzner, F., E. C. Dittmann, J. Ohnsorge: *Z. Orthop.* 112, 1053 (1974)
71. Singh, A. R., W. H. Lawrence, J. Autien: *J. dent. Res.* 51, 1632 (1972)
72. Innes, D. L., M. F. Tansy, J. S. Martin: *J. dent. Res.* 58, 208 (1979) (Abstrakt)
73. Tansy, M. F., W. E. Landin, F. M. Kendall: *J. dent. Res.* 59, 1074 (1980)
74. Borzelleca, J. F., P. S. Larson, G. R. Heenigar, E. G. Huf, E. M. Crawford, R. B. Smith: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 6, 29 (1964)
75. Nicholas, C. A., W. H. Lawrence, J. Autien: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 50, 451 (1979)
76. Tansy, M. F., J. S. Martin, S. Benhaim, W. E. Landin, F. M. Kendall: *J. pharm. Sci.* 66, 613 (1977)
77. Peebles, D. J., R. H. Ellis, S. D. K. Stride, B. R. J. Simpson: *Brit. med. J.* 1, 349 (1972)
78. Johansen, I., J. L. Benumof: *Anesthesiology* VSI, 77 (1979)
79. Mir, G. N., W. H. Lawrence, J. Autien: *J. Pharm. Sci.* 63, 376 (1974)
80. Bright, D. S., H. G. Clark, D. E. McCollum: *Surg. Forum* 23, 455 (1972)
81. Motoc, F., S. Constantinescu, G. Filipescu, M. Dobre, E. Bichir, G. Pambuccian: *Arch. Mal. prof.* 32, 653 (1971); zit. in [82]
82. Sandmeyer, E., C. J. Kirwin, Jr.: in G. D. Clayton, F. E. Clayton (eds.): "Patty's Industrial Hygiene and Toxicology", 3rd rev. ed., Vol. IIA Toxicol., p. 2298, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1981

83. Lawrence, W. H., J. Autien: *J. dent. Res.* 51, 878 (1972)
84. Tansy, M. F., F. J. Hohenleitner, D. K. White, R. Oberly, W. E. Landin, F. M. Kendall: *Environm. Res.* 21, 117 (1980)
85. Holland, C. J., K. C. Kim, M. I. Malik, M. A. Ritter: *Clin. Orthop. rel. Res.* 90, 262 (1973)
86. Kessler, M. J., J. L. Kupper, R. J. Brown: *Lab. Animal Sci.* 27, 388 (1977)
87. Tansy, M. F., J. S. Martin, S. Benhaim, W. E. Landin: *Clin. Res.* 23, 258 (1975)
88. Böhling, H. G., U. Borchard, H. Drouin: *Arch. Toxikol.* 38, 307 (1977)
89. Innes, D. L., M. F. Tansy: *Neurotoxicology* 2, 515 (1981)
90. Chung, C. W., A. L. Giles: *J. invest. Derm.* 68, 187 (1977)
91. Tansy, M. F., F. J. Hohenleitner, W. E. Landin, F. M. Kendall: *Environm. Res.* 21, 108 (1980)
92. McLaughlin, R. E., J. A. Barkalow, M. S. Allen: *Arch. environm. Hlth* 34, 336 (1979)
93. *Internat. Bio Research*; zit. in [35]
94. Institut National de Recherche et Sécurité (I.N.R.S.), Avenue de Bourgogne, F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy; zit. in [35]
95. Tansy, M. F., F. M. Kendall, S. Benhaim, F. J. Hohenleitner, W. E. Landin, M. Gold: *Environm. Res.* 11, 66 (1976)
96. Drees, J. A., M. F. Tansy, J. M. Smith: *Fed. Proc.* 38, 1135 (1979) (Abstract)
97. Smith, J. M., G. Cruzan, J. A. Drees, M. F. Tansy, W. B. Coate, F. E. Reno: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 48, Abstracts (1979)
98. Anderson, D., C. R. Richardson: Unveröffentl. Untersuchungen, Imperial Chemical Industries Ltd., Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/P/292, Nr Macclesfield, Cheshire, England, 1976
99. Tansy, M. F., F. M. Kendall: *Drug and Chem. Toxicol.* 2, 315 (1979)
100. Anderson, D., C. R. Richardson, T. M. Weight: Unveröffentl. Untersuchungen, Imperial Chemical Industries Ltd., Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/P/449, Nr Macclesfield, Cheshire, England, 1979
101. Gocke, E., M.-T. King, K. Eckhardt, D. Wild: *Mutat. Res.* 90, 91 (1981)
102. Bagramjan, S. B., E. A. Babajan: *Biol. Zh. Arm.* 27, 102 (1974)
103. Bartsch, H.: in Montesano, R., H. Bartsch, L. Tomatis (eds.): "Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests", p. 179, IARC Scientific Publ. No. 27, F-Lyon, 1980
104. Hulliger, L.: *Arch. orthop. Unfall-Chir.* 54, 581 (1962)
105. Galin, M. A., E. Chowchuvech, L. Turkish: *Trans. ophthal. Soc. U.K.* 96, 166 (1976)
106. Anderson, D., M. C. E. Hedge: Unveröffentl. Untersuchungen, Imperial Chemical Industries Ltd., Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/P/295, Nr Macclesfield, Cheshire, England, 1976
107. Anderson, D.: Unveröffentl. Untersuchungen, Imperial Chemical Industries Ltd., Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/P/297, Nr Macclesfield, Cheshire, England, 1976
108. Waegemackers, T. H. J. M., K. E. Malten: "Mutagenic Activity of a Series of Acrylate Esters in the Salmonella-Microsome Test", Abstract - 12th Annual Meeting of European Environmental Mutagen Society (EEMS) in Helsinki; Sect. of Occup. Dermatology, R. C. University Nijmegen, The Netherlands, 1982
109. Krahn, D. F.: Unveröffentl. Untersuchungen; zit. in [62]
110. Poss, R., W. G. Thilly, D. A. Kaden: *J. Bone Jt Surg.* 61 A, 1203 (1979)
111. Hazleton Laboratories America, Inc.: Unpubl. Final Report subm. to Rohm u. Haas Co. on June 11th, Spring House, PA, U.S.A., 1979; zit. in [62]
112. Hazleton Laboratories America, Inc.: Unpubl. Final Report subm. to Rohm u. Haas Co. on June 8th, Spring House, PA, U.S.A., 1979; zit. in [62]
113. Oppenheimer, B. S., E. T. Oppenheimer, I. Danishefsky, A. P. Stout, F. R. Eirich: *Cancer Res.* 15, 333 (1955)
114. Longstaff, E., J. Ashby, J. Styles, M. Penman, J. Naden, N. Pritchard: Unveröffentl. Untersuchungen, Imperial Chemical Industries Ltd., Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/R/397, Nr Macclesfield, Cheshire, England, 1977
115. Christiansen, M. L.: *Arbete och Hälsa* 21, 44 (1983)
116. Quest, J.: National Toxicology Program (NTP); zit. in *Information Bulletin*, W.H.O., Lyon, No. 10, p. 217, 1982

abgeschlossen am 28. 5. 1984