

Methylacrylat

S

MAK	5 ml/m ³ (ppm) 18 mg/m ³
Datum der letzten Festsetzung:	1985
Synonyma:	Acrylsäure-methylester Propensäure-methylester
Chemische Bezeichnung:	Acrylsäure-methylester
Formel:	$\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_3$ $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$
Molekulargewicht:	86,1
Siedepunkt:	81 °C
Erstarrungspunkt:	- 75 °C
Dampfdruck bei 20 °C:	89,2 mbar
1 ml/m³ (ppm) = 3,57 mg/m³	1 mg/m³ = 0,280 ml/m³ (ppm)

Allgemeiner Wirkungscharakter

Methylacrylat wirkt bei Mensch und Tier reizend bis leicht ätzend auf die Haut [1–6], reizend auf die Schleimhäute der Augen und oberen Atemwege [1, 2, 4, 7–10] sowie hautsensibilisierend [6, 11–15].

Bei einmaliger oraler, dermaler und inhalativer Gabe zeigt Methylacrylat geringe bis mäßige Toxizität [16–19]. Eine Resorption erfolgte nach dermaler Applikation unter okklusiven Bedingungen nur langsam und in geringem Ausmaß [20, 21].

Bei wiederholter oraler und inhalativer Gabe traten kaum toxische Effekte auf [8, 22]; im 2-Jahre-Versuch war ebenfalls keine systemische Toxizität festzustellen [9]. Methylacrylat wird rasch verstoffwechselt.

Im Ames-Test läßt sich kein mutagenes Potential erkennen [23–25]. In vivo werden nur in einem Test unter extremen Bedingungen (hohe Dosen bei i.p.-Applikation) mutagene Effekte gefunden [26]. Ein weiterer in vivo-Test erbrachte hingegen negative Ergebnisse [25]. Ebenso konnte keine kanzerogene Wirkung nachgewiesen werden [9].

Metabolismus

Methylacrylat wird in Blutplasma, Leber-, Lungen- und Nierenhomogenat der Ratte rasch enzymatisch hydrolysiert, die höchste Aktivität findet sich in der Leber. Dies erfolgt über die unspezifische Carboxylesterase [27, 28]. Durch einen Inhibitor des



2 Methylacrylat

Enzyms – Triorthotolyl-Phosphat (TOTP) – kann die Hydrolyse gehemmt und so die akute Toxizität von Methylacrylat z. B. nach inhalativer Gabe potenziert werden; klinisch zeigen sich: ausgeprägtere Reizwirkung an der Nasen- und Augenschleimhaut der Ratten, kürzere Überlebenszeit nach Applikation und höhere Mortalitätsrate [27]. Der in den Epithelzellen der terminalen Bronchiolen und der Alveolen lokalisierten und hier histochemisch dargestellten Esterase [29] kommt damit eine große Bedeutung bei der Hydrolyse der inhalierten Substanz zu.

Außerdem führt die pulmonale Aufnahme von Methylacrylat zur Depletion der Sulfhydrylgruppen (NPS) in Leberhomogenat; bei mit TOTP vorbehandelten Ratten nahm die Depletion noch zu [27]. Nach pulmonaler Aufnahme sowie dermalen Applikation an Ratten bzw. Kaninchen war eine Verringerung des Glutathiongehaltes im Blut feststellbar [5, 30]. In anderen Experimenten konnten nach i. p.-Applikation von Methylacrylat an der Ratte Mercaptursäuren im Urin gefunden werden. Vorbehandlung der Tiere mit TOTP führte zu einem Anstieg der Thioether im Urin [31]. Dies besagt, daß der Metabolismus von Methylacrylat alternativ über unspezifische Carboxylesterase und durch SH-Konjugation erfolgt.

Auch am Meerschweinchen konnte der Entgiftungsmechanismus von Methylacrylat nachgewiesen werden. Nach oraler und i. p.-Applikation des markierten Materials zeigte sich eine hohe Radioaktivität hauptsächlich in Leber und Harnblase sowie ein erhöhter Thioethergehalt im Urin. 40% der Dosis wurden innerhalb von 72 Stunden als CO_2 abgeatmet. Da nach dermalen Applikation (okklusiv) die Resorption von Methylacrylat nur langsam erfolgte, konnte (nach lokaler Reiz- und Ätzwirkung und lokaler Radioaktivität) eine schwache Radioaktivität in Harnblase und anderen Organen erst nach 16 und 28 Stunden beobachtet werden. Während dieser Zeit erfolgte die Verstoffwechslung überwiegend in der Haut; hier wurde auch ein großer Teil der radioaktiven Substanz retiniert [20, 21].

Erfahrungen beim Menschen

Reizung der Augenschleimhaut und oberen Atemwege wurde bei Konzentrationen von 0,25–0,50 mg/l festgestellt [10], die Reizschwelle dürfte um 0,25 mg/l (ca. 75 ml/m³) liegen [7]. Die Geruchsschwelle soll nach einer älteren russischen Veröffentlichung 0,13 mg/l (ca. 37 ml/m³) betragen [1]; sie wird jedoch von einem deutschen Hersteller mit 0,1 ml/m³ angegeben [32], was auch den Erfahrungen der betrieblichen Praxis entsprechen dürfte. Zu Hautverbrennung zweiten Grades kam es im Selbstversuch nach einer Stunde und 20 Minuten Einwirkung von unverdünntem Methylacrylat [1]. Auch Hautsensibilisierungen wurden bei exponierten Arbeitern von russischen Autoren beschrieben [12, 13]. In einem Epikutantest mit Methylacrylat bei Beschäftigten der Kunstfaserindustrie wurden relativ häufig schwach positive Reaktionen festgestellt [11].

Nach einer nur als Abstract vorliegenden russischen Untersuchung wirkte Methylacrylat auf den Trigeminus [33]. In weiteren russischen Arbeiten wurden beim gewerbsmäßigen Umgang ein Abfall des Reststickstoffs im Serum und Urin beschrieben [34] sowie – bei Mischungsexposition insbesondere mit Acrylnitril – Funktionsstörungen des Herzkreislauf-, Immun-, hämatopoetischen- und Zentralnervensystems, die in den meisten Fällen reversibel waren, und Dysfunktionen des weiblichen Zyklus (Abstracts russischer Arbeiten ohne nähere Angaben) [35–37]. Solche Befunde konnten jedoch nicht in der langjähi-

gen betrieblichen Praxis bei reiner Acrylat-Exposition erhoben werden und sind aus westlichen Acrylat-Produktionsstätten nicht bekannt geworden [38].

Tierexperimentelle Befunde

Die Daten für die akute Toxizität sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tab. 1. Akute orale, intraperitoneale und dermale Toxizität.

Tierart	Appl.-Art	Dosis	Symptome/Sektionsbefunde	Lit.
Ratte	oral	277 mg/kg LD ₅₀		[16]
Ratte	oral	300 mg/kg LD ₅₀		[17]
Ratte	oral	ca. 765 mg/kg LD ₅₀	unspezifische klinische Symptomatik, Todeseintritt innerhalb von 2 Tagen, Magenschleimhautveränderungen	[18]
Ratte	i.p.	325 mg/kg LD ₅₀		[16]
Maus	oral	826 mg/kg LD ₅₀		[39]
Maus	i.p.	253 mg/kg LD ₅₀		[40]
Maus	i.p.	ca. 382 mg/kg LD ₅₀	beschleunigte Atmung, Krämpfe	[18]
Kaninchen	oral	ca. 200 mg/kg LD _{low}	Tremor, Atemnot, Zyanose, Blutungen u. Ödem im Magen-Darm-Trakt, degenerative Veränderungen in Herz, Leber, Nieren, Milz; Lungenhyperämie	[41]
Kaninchen	oral	ca. 500 mg/kg LD ₅₀	beschleunigte Atmung, präfinale Krämpfe, Rötung der Magenschleimhaut	[42]
Kaninchen	dermal (24 h Einwirkung, okklusiv)	1,3 ml/kg LD ₅₀		[17]

Eine 6- bis 18malige dermale Applikation im Abstand von 10 Min. (Einwirkung insgesamt 1–3 Stunden, okklusiv, innerhalb von 1–2 Tagen) bei einer Gesamtdosis von 4,3–32,6 g/kg führte nicht zum Tode der Kaninchen (lokal jedoch: Ödem, Blutung, Entzündung) [41].



4 Methylacrylat

Tab. 2. Akute Inhalationstoxizität.

Spezies	Expositionsdauer	Befunde (LC ₅₀)	Lit.
Ratte	4 min gesättig. Atmosph. (20°C)	Mortalität 2/6	[18]
	8 min gesättig. Atmosph. (20°C)	Mortalität 6/6	
Ratte ♂/♀	1 h (33 000/34 000 ml/m ³)	Mortalität 1/5 ♂ bzw. 3/5 ♀	[43]
Ratte	4 h (1000 ml/m ³)	Mortalität 3/6	[17]
Ratte	4 h (700 ml/m ³) (1390 ml/m ³)	Mortalität 2/6 Mortalität 4/6	[44]
Kaninchen	1 h (2522 ml/m ³) 2,75 h (2620 ml/m ³)	Mortalität 2/4 Mortalität 4/4	[41]
Ratte	ohne Zeitangabe	LC ₅₀ : 2073 ml/m ³ (7300 mg/m ³)	[45]
Ratte nüchtern	4 h	LC ₅₀ : 1630 ml/m ³	[19]
nicht nüchtern		LC ₅₀ : 1855 ml/m ³	
Maus	ohne Zeitangabe	LC ₁₀₀ : 2641 ml/m ³ (9,3 mg/l)	[10]
Maus	ohne Zeitangabe	LC ₅₀ : 3635 ml/m ³	[45]
Maus nüchtern	4 h	LC ₅₀ : 1610 ml/m ³	[19]
nicht nüchtern		LC ₅₀ : 1435 ml/m ³	
Hamster nüchtern	4 h	LC ₅₀ : 910 ml/m ³	[46]
nicht nüchtern		LC ₅₀ : 715 ml/m ³	
Kaninchen	2 h	LC ₁₀₀ : 5680 ml/m ³ (20 mg/l)	[1]

Die Symptome und Sektionsbefunde sind auf die Reizwirkung zurückzuführen: Augen- und Nasensekretion, Atemnot, Lungenhyperämie, -ödem und -blutungen, Hydrothorax, Emphysem [1, 18, 19, 41, 46].

Haut-Reiz-(Ätz-)Wirkung

Nach okklusiver Applikation unverdünnter Substanz zeigten sich an der geschorenen Kaninchenhaut [2-4]

1. bei kurzdauernder Einwirkung (1-15 Minuten): anfangs eine leichte Rötung, die sich an den folgenden beiden Tagen unter Ausbildung eines Ödems verstärkte und nach 8 Tagen in eine Hautschuppung (3minütige Einwirkung) bzw. Nekrose (5- bis 15minütige Einwirkung) übergegangen war;
2. bei mittel- bis langdauernder Einwirkung (1-24 Stunden): anfangs starke Rötung und Ödembildung mit Ausbildung von Nekrosen während der folgenden Tage.

Außer diesen lokalen Effekten wurden keine resorptiven Vergiftungssymptome beobachtet. Nach einer nur als Abstract vorliegenden russischen Arbeit soll allderdings die

Untersuchungen zur Kanzerogenität

In einer 2-Jahre-Inhalationsstudie wurden Sprague-Dawley-Ratten an 5 Tagen/Woche 6 Stunden lang in Ganzkörperinhalationskammern Substanzkonzentrationen von 15, 45 und 135 ml/m³ exponiert. Es ergaben sich weder Anzeichen systemischer Toxizität noch tumoriger Wirkung. Aufgrund einer Reizung kam es lediglich zu dosisabhängigen Veränderungen an einem eng umschriebenen Übergangsbereich zwischen respiratorischem und olfaktorischem Nasenhöhlenepithel: a) leichte Atrophie und beginnende Hyperplasie der Reservezellen in der niedrigen Dosisgruppe und b) Hyperplasie der Reservezellen mit Verlust von Riech- und Flimmerzellen in der mittleren und hohen Dosisgruppe [9].

Der Trübung und Vaskularisation der Cornea, obwohl in allen Dosisgruppen nachgewiesen (und auch bei einem männlichen Kontrolltier feststellbar), ist keine große Bedeutung beizumessen (Inzidenz: 1, 8, 15, 47 männliche und 0, 6, 23, 40 weibliche von jeweils ~ 50 Tieren/Gruppe. Ihr Auftreten beruht zum größten Teil auf anatomisch-geriatriischen Besonderheiten der Ratte und ist daher nicht direkt auf den Menschen übertragbar. Das Auge der Ratte ist kugelig, Cornea stark gewölbt, somit leichter äußeren Faktoren ausgesetzt als das des Menschen. Die Tränendrüsen der Ratte bestimmter Stämme, darunter auch die der Sprague-Dawley-Ratte, weisen sehr häufig altersbedingte Veränderungen auf [49]. Dies hat sich auch durch eigene historische Daten an der Wistar-Ratte bestätigen lassen [50]. Die hierdurch entstandene Tränensekretionsstörung zieht bei diesen Tieren die schutzlose Cornea in Mitleidenschaft. Eine zusätzliche äußere Belastung, z. B. die Reizwirkung des Methylacrylats kann schließlich zu (dosisabhängigen) cornealen Veränderungen führen. In einer 27-Monate-Studie mit Ethylacrylat kamen bei Fischer-344-Ratten praktisch weder altersbedingte Tränendrüsenveränderungen noch dosisabhängige Corneaschäden vor [51].

Außerdem erscheint die Vaskularisation der Cornea bei den mit Methylacrylat exponierten Ratten insoweit reversibel, als nach Beendigung der Exposition die Gefäße zu „Gefäßleichen“ zurückgebildet werden können [52].

Damit lassen sich die unter den geschilderten Bedingungen an der Ratte aufgetretenen Veränderungen der Tränendrüsen und Cornea nicht auf den Menschen übertragen. Ferner sind in den Fabrikationsstätten eines Methylacrylatherstellers keine Hornhautschäden aufgefallen [38].

Begründung des MAK-Wertes

Das führende Toxizitätskriterium von Methylacrylat ist bei Einatmung die lokale Reizwirkung an den oberen Atemwegen. Da ferner der Ester rasch metabolisch gespalten wird, wird die Substanz zur Spitzenbegrenzung der Kategorie I zugeordnet.

Für die Festlegung eines MAK-Wertes wurden die am Menschen beobachtete Reizschwelle von 0,25 mg/l (ca. 75 ml/m³) und besonders eine 3monatige und eine 2-Jahre-Inhalationsstudie an der Ratte zugrundegelegt. 3 Monate bei 23 ml/m³ exponierte Ratten zeigten keine, bei 124 ml/m³ nur marginale Effekte. Nach 2jähriger Exposition fanden sich in der Konzentration von 15 ml/m³ lediglich geringfügige substanzbedingte Reizerscheinungen an einer eng umschriebenen Stelle der Nasenhöhlen und Veränderungen an der Cornea.



8 Methacrylat

Wegen der spezifischen Altersveränderungen an der Tränendrüse des verwendeten Rattenstammes lassen sich die Corneabefunde nicht direkt auf den Menschen übertragen. Ferner bedingt die besondere Atemphysiologie der Ratte (obligate Nasenatmung) eine hohe lokale Empfindlichkeit, so daß ein MAK-Wert von 5 ml/m^3 den Menschen ausreichend schützen wird.

Wegen der hautsensibilisierenden Wirkung am Menschen und im Tierversuch wird Methacrylat durch „S“ gekennzeichnet.

Literatur

1. Karpow, B. D.: Farmakol. i Toksikol. (Moskva) 17, 49 (1954)
2. van Beek, L.: "Primary skin and eye irritation tests with Methacrylate in albino rabbits." Unveröffentl. Bericht des Central Institute for Nutrition and Food Research, Zeist, im Auftrag der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1978
3. Gelbke, H.-P.: „Bericht über die Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Methacrylat, Äthylacrylat, Butylacrylat und Äthylhexylacrylat am Kaninchen“ und „Bericht über die Prüfung der Ätzwirkung von Methacrylat am Kaninchen“. Unveröffentl. Untersuchungen der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1978/1979
4. Oettel, H., H. Zeller: „Bericht über die Prüfung verschiedener Acrylsäureester.“ Unveröffentl. Untersuchungen der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1958
5. Surovov, A. P., G. P. Kudin: Farmakol. i Toksikol. (Moskva) 34(5), 593 (1971)
6. Suvorov, A. P.: Farmakol. i Toksikol. (Moskva) 36(1), 107 (1973), zit. nach Chem. Abstr. 78, 119 846 (1973)
7. Deichmann, W. B., H. W. Gerarde: "Toxicology of Drugs and Chemicals", Academic, New York, 1969; zit. nach Clayton, G. D., F. E. Clayton (eds.): "Patty's Industrial Hygiene and Toxicology", Vol. 2, p. 2294, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1981
8. Klimisch, H.-J., K. Deckardt, D. Mírea: „Bericht über die Prüfung der subakuten Toxizität von Methacrylat im Inhalationsversuch an Sprague-Dawley-Ratten.“ Unveröffentl. Untersuchungen der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1978
9. Klimisch, H.-J., W. Reininghaus: Toxicologist 4, 53 (1984)
10. Karpow, B. D.: Gig. i Sanit. No. 8, 19 (1955)
11. Ammer, D.: Przegł. derm. Suppl. 6, 121 (1976)
12. Dovzhanskii, L. S.: Gig. Tr. prof. Zabol. No. 1, 40 (1976), zit. nach Chem. Abstr. 86, 8195 (1977)
13. Khromov, V.: Vrach. Delo, No. 12, 115 (1974), zit. nach Chem. Abstr. 82, 174 771 (1975)
14. Parker, D., J. L. Turk: Contact Dermatitis 9, 55 (1983)
15. Parker, D., P. V. Long, J. E. Bull, J. L. Turk: Contact Dermatitis 12, 146 (1985)
16. Paulet, G., Mme Vidal: Arch. Mal. prof. 36, 58 (1975)
17. Smith, H. F., Ch. P. Carpenter: J. industr. Hyg. 30, 63 (1948)
18. Oettel, H., H. Th. Hofmann: „Bericht über die toxikologische Prüfung verschiedener Acrylsäureester.“ Unveröffentl. Untersuchungen der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1958
19. Hofmann, H. Th., H.-J. Klimisch: „Bericht über die Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC_{50} von Methacrylat bei 4stündiger Exposition an – Sprague-Dawley-Ratten (nüchtern und gefüttert) – NMRI-Mäusen (nüchtern und gefüttert)“, Unveröffentl. Untersuchung der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1979
20. Seutter, E., N. V. M. Rijntjes: Arch. Derm. Res. 270, 273 (1981)
21. Delbressine, L. P. C., E. Seutter, F. Seutter-Berlage: Brit. J. Pharmacol. 68 (1), 165 P (1980)

22. Gorzinski, S. J., G. C. Jersey, C. E. Wade, E. A. Hermann, S. B. McCollister, R. J. Kociba: *Toxicologist* 2, 33 (1982)
23. Oesch, F.: „Ames-Test an den Substanzen Acrylsäure, Methylacrylat, Butylacrylat.“ Unveröffentl. Bericht des Pharmakologischen Instituts der Universität Mainz im Auftrag der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1977
24. Waegemachers, T. H. J. M., M. P. M. Bensink: *Mutat. Res.* 137, 95 (1984)
25. Hacmiya, N., A. Taketani, J. Takizawa: *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 29(5), 236 (1982), zit. nach *Chem. Abstr.* 97, 121 765 (1982)
26. Przybojewska, B., E. Dziubaltowska, Z. Kowalski: *Mutat. Res.* 135, 189 (1984)
27. Silver, E. H., S. D. Murphy: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 57, 208 (1981)
28. Miller, R. R., J. H. Ayres, L. W. Rampy, M. J. McKenna: *Fundam. appl. Toxicol.* 1, 410 (1981)
29. Sorokin, S. P.: „The cells of the lung“ in „Morphology of Experimental Respiratory Carcinogenesis“, AEC Symp. Ser. 21, 3 (1970), zit. nach Silver, E. H., S. D. Murphy: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 57, 208 (1981)
30. Lomonova, G. V., M. A. Gritsevskii, E. I. Klimova, E. B. Malysheva: *Gig. i Sanit.* No. 1, 34 (1980)
31. Delbressine, L. P. C., F. Seutter-Berlage, E. Seutter: *Xenobiotica* 11(4), 241 (1981)
32. N. N.: „Technische Information, Lagerung und Handhabung von Acrylestern“, BASF Aktiengesellschaft, D-6700 Ludwigshafen, Nov. 1984
33. Bezpal'ko, L. E.: *Gig. i Sanit.* 32(10), 3 (1967), zit. nach *Chem. Abstr.* 68, 11 271 (1968)
34. Suvorov, A. P.: *Gig. i Sanit.* 35, 106 (1970), zit. nach *Chem. Abstr.* 73, 86 020 (1970)
35. Shustov, V. P., E. A. Mavrina: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 3, 27 (1975), zit. nach *Chem. Abstr.* 83, 32 509 (1975)
36. Marvina, E. A., V. A. Ilina: *Gig. i Sanit.* No. 5, 109 (1974), zit. nach *Chem. Abstr.* 81, 126 340 (1974)
37. Chobot, A. M.: *Zdravookhr. Beloruss.* No. 2, 24 (1979), zit. nach *Chem. Abstr.* 91, 26 464 (1979)
38. Dietrich, G.: Persönl. Mitteilung, BASF Aktiengesellschaft, D-6700 Ludwigshafen, 1985
39. Tani, H., K. Hashimoto: *Toxicol. Lett.* 11, 125 (1982)
40. Lawrence, W. H., G. E. Bass, W. P. Purcell, J. Autian: *J. dent. Res.* 51, 526 (1972), zit. nach *Environm. Hlth Perspect.* 11, 141 (1975)
41. Treon, J. F., H. Sigmon, H. Wight, K. V. Kitzmiller: *J. industr. Hyg.* 31, 317 (1949)
42. Oettel, H., H. Th. Hofmann: „Bericht über die toxikologische Prüfung verschiedener Acrylsäureester an Kaninchen und Katzen.“ Unveröffentl. Untersuchungen der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1960
43. Vernot, E. H., J. D. McEwen, C. C. Haun, E. R. Kinkead: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 42, 417 (1977)
44. Carpenter, Ch. P., H. F. Smyth, U. C. Pozzani: *J. industr. Hyg.* 31, 343 (1949)
45. Lomonova, G. V., E. J. Klimova: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 9, 55 (1979), zit. nach *Chem. Abstr.* 91, 205 297 (1979)
46. Zeller, H., H.-J. Klimisch: „Bericht über die Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC₅₀ von Methylacrylat an chinesisichen Streifenhamstern (nüchtern und gefüttert)“, Unveröffentl. Untersuchungen der BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1979
47. Suvorov, A. P.: *Farmakol. i Toksikol. (Moskva)* 32, 105 (1969), zit. nach *Chem. Abstr.* 70, 85 810 (1969)
48. Osintseva, V. P., L. E. Bespal'ko, A. M. Zubets: *Farmakol. i Toksikol. (Moskva)* 33, 631 (1970)
49. Cotchin, E., F. Y. C. Rol: „Pathology of Laboratory Rats and Mice“, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1967
50. Mírea, D.: Persönl. Mitteilung zu historischen Daten unbehandelter Ratten aus Cancerisierungsversuchen, BASF Aktiengesellschaft, Abt. Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen, 1985
51. Miller, R. R., J. T. Young, J. A. Ayres, C. N. Park: *Drug chem. Toxicol.* 8, 1 (1985)
52. Henkind, P.: *Amer. J. Ophthal.* 85, 287 (1978)

