

Umweltforschungsplan des
Bundesministeriums für Umwelt,
Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit

Forschungskennzahl 3716 61 213 0
UBA-FB-00 [trägt die UBA-Bibliothek ein]

**Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die
Ableitung von EU-LCI Werten für
Triethylamin (CAS Nr. 121-44-8),
Tributylphosphat (CAS Nr. 126-73-8),
Triethylphosphat (CAS Nr. 121-44-8),
Methylmethacrylat (CAS Nr. 80-62-6) und
Ethylmethylketon (CAS Nr. 78-93-3)**

von

Dr. Jens-Uwe Voss

Toxikologische Beratung

Chemikalienbewertung – Risikoabschätzung

Britzinger Weg 8

79379 Müllheim

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

November 2016

Kurzbeschreibung

Gegenstand des Berichts ist die Erstellung von Stoffberichten für die Ableitung von EU-LCI-Werten für die im Titel genannten Stoffe. EU-LCI-Werte sind gesundheitsbasierte Referenzkonzentrationen für die inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung. Zur Ableitung wurden die toxikologischen Basisdaten für diese Stoffe recherchiert, zusammengestellt und bewertet und auf Basis der Vorgaben des ECA-Berichts Nr. 29 (EC, 2013) EU-LCI-Werte abgeleitet. Bereits bestehende Bewertungen und Richtwerte für diese Stoffe wurden gemäß den Vorgaben des ECA-Berichts in "data compilation sheets" und die für die Ableitung der EU-LCI-Werte wesentlichen Daten in "fact sheets" zusammengestellt.

Bei den im Rahmen dieses Vorhabens abgeleiteten LCI-Werten handelt es sich um Vorschläge. Die endgültigen EU-LCI Werte werden von der EU-LCI Arbeitsgruppe, einer Expertengruppe mit Fachleuten aus zehn europäischen Ländern, festgelegt. Diese Arbeitsgruppe erarbeitet aus den verschiedenen Bewertungsstofflisten von Emissionen aus Bauprodukten eine harmonisierte europäische Liste mit Stoffen und den dazugehörigen Emissionsgrenzen (EU-LCI Werte). Die Vorgehensweise der EU-LCI-Arbeitsgruppe bei der Ableitung dieser europäischen Referenzwerten für Bauproduktemissionen in die Innenraumluft ist mit allen Stakeholdern abgestimmt und im ECA-Bericht Nr. 29 publiziert (EC, 2013). Über den aktuellen Fortschritt bei der Ableitung der EU-LCI-Werte können sich alle Interessierten auf der Website "The EU-LCI Working Group" informieren (http://www.eu-lci.org/EU-LCI_Website/Home.html). Das Umweltbundesamt hat in den letzten Jahren darauf hin gearbeitet, dass die Europäische Kommission diese Harmonisierungsinitiative weiter voran bringt. Im November 2015 hat die Europäische Kommission das Mandat zur Fertigstellung der EU-LCI Liste an die EU-LCI-Arbeitsgruppe erteilt. Eine vollständig harmonisierte EU-LCI Liste soll bis Ende 2019 erarbeitet und veröffentlicht werden. Die im Rahmen dieses Forschungsvorhabens ausgearbeiteten Stoffdossiers unterstützen und beschleunigen diesen Prozess.

Abstract

The subject of this report is the preparation of substance reports for the derivation of EU-LCI values for the substances mentioned in the title of this report. EU-LCI values are health-based reference concentrations for inhalation exposure of the general population. For their derivation, the toxicological data basis for the substances is researched, compiled and evaluated, and EU-LCI values are derived based on the guidance given in the ECA report No. 29 (EC, 2013). Already existing evaluations and values and the quintessential data for the derivation of the EU-LCI values for the substances are also presented according to the guidance of the ECA report in "fact sheets" and "data compilation sheets".

The LCI values derived within the scope of this project are proposals. The final EU-LCI values will be determined by the EU-LCI Working Group, a group of experts from ten European countries. This Working Group is developing a harmonized European list of substances and their corresponding emission limits (EU-LCI values) from the varying evaluation lists of emissions from building products. The procedure of the EU-LCI Working Group in the derivation of these European reference values for building product emissions in indoor air has been harmonized with all stakeholders and published in the ECA report No. 29 (EC, 2013). All interested parties may keep themselves informed about the ongoing progress in the derivation of EU-LCI values on the website of the Working Group (http://www.eu-lci.org/EU-LCI_Website/Home.html). The Federal Environmental Agency has continuously worked that the harmonization initiative will be put forward by the European Commission. In November 2015, the Commission has mandated the EU-LCI Working Group to finalize the EU-LCI list. A completely harmonized EU-LCI list shall be prepared and published by the end of 2019. The substance dossiers prepared within the scope of this project will add in and accelerate this process.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
Zusammenfassung.....	14
Summary.....	20
1 Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Triethylamin.....	26
1.1 Stoffidentifikation	26
1.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften.....	26
1.1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung.....	26
1.2 Exposition.....	26
1.2.1 Innenraumluft	26
1.2.2 Andere	27
1.3 Toxikokinetik.....	27
1.4 Wirkungen.....	27
1.4.1 Irritative Wirkungen	27
1.4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition	28
1.4.3 Gentoxizität und Kanzerogenität	30
1.4.4 Reproduktionstoxizität.....	31
1.4.5 Geruchswahrnehmung.....	31
1.4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen.....	31
1.5 Bewertung.....	32
1.5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	32
1.5.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes	33
1.6 Quellenverzeichnis.....	35
1.7 Fact and data compilation sheet for triethylamine	39
2 Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Tributylphosphat	42
2.1 Stoffidentifikation	42
2.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften.....	42
2.1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung.....	42
2.2 Exposition.....	42
2.2.1 Innenraumluft	42
2.2.2 Gesamtexposition und Monitoringdaten.....	43

2.3	Toxikokinetik.....	43
2.4	Wirkungen.....	44
2.4.1	Irritative und akute Wirkungen.....	44
2.4.2	Neurotoxische Wirkungen	44
2.4.3	Wirkungen bei wiederholter Exposition	45
2.4.4	Gentoxizität und Kanzerogenität	47
2.4.5	Reproduktionstoxizität.....	49
2.4.6	Geruchswahrnehmung.....	50
2.4.7	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen.....	50
2.5	Bewertung.....	50
2.5.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	50
2.5.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	51
2.6	Quellenverzeichnis.....	54
2.7	Fact and data sheet for tributyl phosphate	56
3	Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Triethylphosphat.....	60
3.1	Stoffidentifikation	60
3.1.1	Physikalische und chemische Eigenschaften.....	60
3.1.2	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	60
3.2	Exposition.....	60
3.2.1	Innenraumluft	60
3.2.2	Weitere Angaben zum Vorkommen.....	61
3.3	Toxikokinetik.....	61
3.4	Wirkungen.....	61
3.4.1	Akute Toxizität und neurotoxische Effekte	61
3.4.2	Wirkungen bei wiederholter Exposition	62
3.4.3	Gentoxizität und Kanzerogenität	63
3.4.4	Reproduktionstoxizität.....	66
3.4.5	Geruchswahrnehmung.....	67
3.4.6	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen.....	67
3.5	Bewertung.....	67
3.5.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	67
3.5.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	67
3.6	Quellenverzeichnis.....	70
3.7	Fact and data sheet for triethyl phosphate	72

4	Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Methylmethacrylat	76
4.1	Stoffidentifikation	76
4.1.1	Physikalische und chemische Eigenschaften.....	76
4.1.2	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	76
4.2	Exposition.....	77
4.2.1	Innenraumluft	77
4.2.2	Gesamtexposition	77
4.3	Toxikokinetik.....	77
4.4	Wirkungen.....	78
4.4.1	Irritative Wirkungen	78
4.4.2	Wirkungen bei wiederholter Exposition	79
4.4.3	Gentoxizität und Kanzerogenität	83
4.4.4	Reproduktionstoxizität.....	83
4.4.5	Geruchswahrnehmung.....	84
4.4.6	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen.....	85
4.5	Bewertung.....	85
4.5.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	85
4.5.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	86
4.6	Quellenverzeichnis.....	89
4.7	Fact and data sheet for methyl methacrylate	92
4.8	Anhang: Benchmarkberechnungen	96
4.8.1	Berechnung der BMDL ₁₀	96
4.8.2	Berechnung der BMDL ₅	99
5	Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Ethylmethyleketon	104
5.1	Stoffidentifikation	104
5.1.1	Physikalische und chemische Eigenschaften.....	104
5.1.2	Stoffeigenschaften und Anwendung.....	104
5.2	Exposition.....	105
5.2.1	Innenraumluft	105
5.2.2	Innere Belastung	105
5.3	Toxikokinetik.....	105
5.4	Wirkungen.....	107
5.4.1	Akute und irritative Wirkungen	107
5.4.2	Wirkungen bei wiederholter Exposition	108

5.4.3	Gentoxizität und Kanzerogenität	109
5.4.4	Reproduktionstoxizität.....	109
5.4.5	Geruchswahrnehmung.....	111
5.4.6	Kombinationswirkung mit anderen Stoffen.....	112
5.5	Bewertung.....	112
5.5.1	Bestehende Regelungen und Bewertungen.....	112
5.5.2	Ableitung eines EU-LCI-Wertes	114
5.6	Quellenverzeichnis.....	116
5.7	Fact and data sheet for ethyl methyl ketone	119

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Benchmarkberechnung mit BMD_{10} und $BMDL_{10}$ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"96
Abbildung 2:	Benchmarkberechnung mit BMD_5 und $BMDL_5$ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"99

Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1. Stoffidentifikation Triethylamin	26
Tab. 1-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Triethylamin (Greim, 1996; NLM, 2016b).....	26
Tab. 1-3. Konzentrationen von Triethylamin in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten	27
Tab. 1-4. Inzidenz lokaler histopathologischer Veränderungen im Atemtrakt von 14 Wochen gegenüber Triethylamin exponierten Ratten und Mäusen (NTP, 1998a).	30
Tab. 1-5. Leitwerte verschiedener Organisationen für Triethylamin in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition	33
Tab. 1-6. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für Triethylamin (Erläuterungen im Text)	34
Tab. 1-7. Data compilation sheet triethylamine (TEA)	37
Tab. 1-8. Fact sheet triethylamine.....	39
Tab. 2-1. Stoffidentifikation Tributylphosphat	42
Tab. 2-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Tributylphosphat (ATSDR, 2012; ECHA, 2016)	42
Tab. 2-3. Inzidenz nicht-kanzero gener und kanzero gener Effekte bei Sprague-Dawley-Ratten nach zweijähriger Exposition gegenüber TBP im Futter	48
Tab. 2-4. Inzidenz nicht-kanzero gener und kanzero gener Effekte bei CD-1-Mäusen nach 18 Monaten Exposition gegenüber TBP im Futter	49
Tab. 2-5. Leitwerte verschiedener Organisationen für TBP in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition	51
Tab. 2-6. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für TBP (Erläuterungen im Text)	52
Tab. 2-7. Data compilation sheet tributyl phosphate	56
Tab. 2-8. Fact sheet tributyl phosphate	58
Tab. 3-1. Stoffidentifikation Triethylphosphat	60
Tab. 3-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Triethylphosphat (ECHA, 2016)	60
Tab. 3-3. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für TEP (Erläuterungen im Text).....	68
Tab. 3-4. Data compilation sheet triethyl phosphate (TEP)	72
Tab. 3-5. Fact sheet triethyl phosphate.....	73
Tab. 4-1. Stoffidentifikation Methylmethacrylat.....	76
Tab. 4-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Methylmethacrylat (ECB, 2002)	76
Tab. 4-3. Konzentrationen von Methylmethacrylat (MMA) in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten.....	77
Tab. 4-4. Häufigkeit (in %) nasaler Läsionen bei F344-Ratten nach zweijähriger inhalativer Exposition gegenüber Methylmethacrylat (ECB, 2002; Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; U.S.EPA, 1998c).....	82

Tab. 4-5. Schweregrad der Degeneration/Atrophie im olfaktorischen Epithel von F344-Ratten nach zweijähriger inhalativer Exposition gegenüber Methylmethacrylat (U.S.EPA, 1998c)	82
Tab. 4-6. Leitwerte verschiedener Organisationen für MMA in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition.....	86
Tab. 4-7. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für MMA (Erläuterungen im Text)	87
Tab. 4-8. Data compilation sheet methyl methacrylate.....	92
Tab. 4-9. Fact sheet methyl methacrylate (MMA)	93
Tab. 4-10. Vergleich der Modelle: BMD ₁₀ und BMDL ₁₀ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"	99
Tab. 4-11. Vergleich der Modelle: BMD ₅ und BMDL ₅ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"	102
Tab. 5-1. Stoffidentifikation Ethylmethylketon	104
Tab. 5-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Ethylmethylketon (ECHA, 2016a; OECD SIDS, 1997).....	104
Tab. 5-3. Konzentrationen von Methylethylketon (MEK) in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten.....	105
Tab. 5-4. Leitwerte verschiedener Organisationen für MEK in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition.....	113
Tab. 5-5. Vergleich verschiedener POD zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für MEK (Erläuterungen im Text).....	115
Tab. 5-6. Data compilation sheet Ethyl methyl ketone (butanone).....	119
Tab. 5-7. Fact sheet ethyl methyl ketone (butanone).....	120

Abkürzungsverzeichnis

AEGL	Acute exposure guideline level
AGÖF	Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute
BMD	Benchmark dose
DNEL	Derived no effect level
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	Environmental Protection Agency
GSH	Glutathione
IFA	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
LCI	Lowest concentration of interest
LOAEC	Lowest observed adverse effect concentration
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
MEK	Methylethylketon
MMA	Methylmethacrylat
NAEC	No adverse effect concentration
NAEL	No adverse effect level
NOAEC	No observed adverse effect concentration
NOAEL	No observed adverse effect level
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
POD	Point of departure
REL	Reference exposure level
RfC	Reference Concentration
SCOEL	Scientific Committee for Occupational Exposure Limits
TBP	Tributylphosphat
TEA	Triethylamin
TEP	Triethylphosphat

Zusammenfassung

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Triethylamin

Triethylamin (TEA) ist eine farblose Flüssigkeit mit einem an Ammoniak und Fisch erinnernden Geruch. Die Verbindung wird hauptsächlich als Katalysator bei der Herstellung von Polyurethanschaum verwendet. In der Innenraumluft war Triethylamin bei Messungen mit einer Nachweisgrenze von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nicht nachweisbar. Triethylamin wird bei Inhalation rasch und gut resorbiert (ca. 80 %). Auch die Elimination erfolgt rasch, über 90 % werden binnen zwei Tagen mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich als unverändertes Triethylamin sowie etwa 25 % als TEA-N-Oxid.

Mehrere Untersuchungen an Ratten, Mäusen und Kaninchen zeigen, dass TEA Reizwirkungen auf Augen und Atemwege ausübt, die dosis- und zeitabhängig sind. Vorliegende Befunde aus Probandenstudien und Untersuchungen am Arbeitsplatz unterstützen die Beobachtung, dass lokale Effekte an den Augen ("Blue haze" und andere) die vorherrschenden Wirkungen bei Exposition des Menschen darstellen.

Obwohl zahlreiche Untersuchungen an Freiwilligen und Exponierten am Arbeitsplatz vorliegen, sind diese Studien nicht für eine Ableitung geeignet. Die Gründe hierfür sind die sehr geringen Probanden- bzw. Teilnehmerzahlen, aber auch die mögliche Exposition der Arbeiter am Arbeitsplatz gegenüber anderen Substanzen. Eine Studie an Ratten ist hinreichend gut dokumentiert und wurde von anderen Organisationen als Bewertungsgrundlage gewählt. Sie erreicht allerdings von ihrer Qualität her nicht an die Untersuchungen einer aktuelleren subchronischen NTP-Studie (6 h/d, 5 d/w, 14 Wochen) mit Ratten und Mäusen heran. Die Ableitung des EU-LCI-Wertes erfolgt daher auf Basis dieser NTP-Studie. Obwohl zu dieser Studie kein Bericht veröffentlicht wurde, wurde diese Studie verwendet, da NTP-Studien generell eine hohe Qualität aufweisen und online eine gute Darstellung der Ergebnisse in Tabellenform verfügbar ist.

Als POD dient der LOAEC von $52,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ für Hyperplasien im respiratorischen Epithel von Ratten und für Hyperostosen in der Nasenhöhle von Mäusen.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen:

- ▶ LOAEC zu NAEC: 3
- ▶ Berücksichtigung der nur subchronischen Expositionszeit: 2
- ▶ Interspezies: 2,5
(Keine Anpassung erforderlich für Unterschiede im systemischen Metabolismus, da der POD von einem lokalen Effekt ausgeht. Für die verbleibenden Unsicherheiten wird ein Wert in Höhe von 1 gewählt, falls der Effekt auf einer einfachen Zerstörung der Zellmembranen beruht. Ein Standard-Wert in Höhe von 2,5 wird gewählt, wenn die Effekte auf einen lokalen Metabolismus oder Rezeptorbindungsreaktionen zurückzuführen sind. Für Triethylamin wird ein Faktor in Höhe von 2,5 gewählt, da gezeigt werden konnte, dass organische Amine mittels einer Säure-Base-Reaktion Rezeptoren für sensorische Irritationen aktivieren..)
- ▶ Intraspezies: 10.

Gesamtextrapolationsfaktor: 840 (einschließlich des Faktors 5,6 zur Umrechnung auf kontinuierliche Exposition).

Als EU-LCI (gerundet) für Triethylamin wird eine Konzentration von $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgeschlagen.

Der vorgeschlagene Wert liegt über der berichteten Geruchschwelle von $0,0054 \text{ ppm}$ ($22,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Eine geruchliche Wahrnehmung bei einer Konzentration in Höhe des vorgeschlagenen EU-LCI-Wertes ist somit wahrscheinlich.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Tributylphosphat

Tributylphosphat ist eine farb- und geruchlose Flüssigkeit. Natürliche Vorkommen sind nicht bekannt. TBP dient hauptsächlich als Hydraulikflüssigkeit in Flugzeugen sowie als Lösemittel bei der Extraktion Seltener Erden und Aktiniden. Kleinere Mengen werden als Zusatz zur Verhinderung von Lufteinschlüssen bei Beschichtungen und Fußbodenbelägen eingesetzt.

In der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Geschäften sowie in der Kabine von Passagierflugzeugen wurden Konzentrationen im Bereich von < 1 bis 560 ng/m^3 gemessen. Der Metabolit Dibutylphosphat (DBP) wurde in Urinproben von Kleinkindern und ihren Müttern nachgewiesen.

Zur Resorption bei inhalativer Exposition liegen keine Angaben vor. TBP wird oral rasch resorbiert und schnell und umfassend in eine Reihe dealkylierter und in der Kohlenstoffkette oxidierter Metabolite umgewandelt. Auch S-Butylcystein wurde nachgewiesen. Die Metabolite werden rasch mit dem Urin ausgeschieden, dabei bildet DBP den Hauptmetaboliten.

Die Datenbasis aus Humanstudien ist für die Ableitung von EU-LCI-Werten unzureichend. Untersuchungen mit oraler Exposition von Ratten weisen die Harnblase als das empfindlichste Zielorgan der toxischen Wirkung von TBP aus. Nach fortgesetzter Exposition wurde eine erhöhte Inzidenz von Epithelhyperplasien berichtet. Mechanistische Untersuchungen sprechen dafür, dass die beobachteten Effekte auf das Blasenepithel nach Ende der Exposition reversibel sind und durch eine zytotoxische Schädigung verursacht werden. Nach chronischer Exposition entwickelten Ratten außerdem Papillome und Karzinome des Blasenepithels, dabei erschienen männliche Ratten empfindlicher als weibliche. Bei höheren Konzentrationen traten zusätzlich Veränderungen der Leber auf (Hypertrophie, zytotoxische Effekte). Bei Mäusen stellten Wirkungen auf die Leber den kritischen toxischen Effekt dar. Nach chronischer Exposition entwickelten Mäuse Adenome, nicht aber Karzinome der Leber, wobei wiederum männliche Tiere empfindlicher reagierten als weibliche.

In-vitro- und *In-vivo*-Befunde liefern keine Hinweise auf gentoxische Wirkungen von TBP. Daher werden von allen Organisationen, die Bewertungen der Toxizität von TBP vorgenommen haben, die kanzerogenen Wirkungen als Folge eines zytotoxischen und nicht eines gentoxischen Mechanismus angesehen. Für derartige nicht-gentoxische Kanzerogene ist ein Schwellenwert wahrscheinlich, und infolgedessen kann ein Wert zum Schutz der Gesundheit auf Basis der Blasenepithelhyperplasie bei Ratten abgeleitet werden.

Es liegen keine Untersuchungen mit wiederholter inhalativer Exposition vor. Die Ableitung eines EU-LCI-Wertes basiert daher auf Studien mit oraler Exposition. Diese Vorgehensweise ist gerechtfertigt, da der kritische Effekt systemisch-toxischer Natur ist und toxikokinetische Daten nicht gegen eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation sprechen. Der NOAEL von $9 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$ für die in einer chronischen Studie bei Ratten beobachteten Hyperplasie dient als POD zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen:

- ▶ Pfad-zu-Pfad-Übertragung: $1.15 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d})$ (Ratte)
- ▶ Allometrie (Ratte zu Mensch): bereits im Extrapolationsfaktor für die Pfad-zu-Pfad-Übertragung berücksichtigt.
- ▶ Interspezies: 2.5
- ▶ Intraspezies: 10

Gesamtextrapolationsfaktor: $25 \times 1,15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d})$.

Als EU-LCI (gerundet) für Tributylphosphat wird eine Konzentration von 300 µg/m^3 vorgeschlagen.

Da die Substanz nach berichteten Angaben bei Raumtemperatur geruchlos ist, wird beim vorgeschlagenen EU-LCI-Wert keine geruchliche Wahrnehmung erwartet.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Triethylphosphat

Triethylphosphat (TEP) ist bei Raumtemperatur eine farblose Flüssigkeit mit fruchtigem Geruch. Natürliche Vorkommen sind nicht bekannt. Der Stoff wird hauptsächlich bei der Produktion von Keten eingesetzt, das weiter zu Essigsäureanhydrid und Essigsäure umgesetzt wird. Ein kleiner Teil des TEP wird als Flammenschutzmittel, Weichmacher und Trägermaterial verwendet. TEP wurde bei einer einzelnen Messung im Innenraum in einer Konzentration von 200 ng/m³ nachgewiesen, und es wurde berichtet, dass der Stoff aus Polyurethanschaum ausgasen kann.

Zur Resorption bei inhalativer Exposition liegen keine Angaben vor. TEP wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert. Der Metabolismus verläuft vermutlich entsprechend zu dem dem von Tributylphosphat, d. h. durch Dealkylierung und Oxidation. Der Hauptmetabolit Diethylphosphat sowie S-Ethylcystein und andere Metaboliten werden mit dem Urin ausgeschieden.

Verlässliche Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition gegenüber TEP liegen nicht vor. Die einzige subchronische Toxizitätsstudie (kombiniert mit einer reproduktionstoxischen Studie) mit oraler Verabreichung ergab einen NOAEL von 335 mg/(kg KG x d), wurde jedoch nur mit einer geringen Zahl von Versuchstieren durchgeführt. Diese Studie liefert außerdem Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und postnatalen Entwicklung durch TEP, allerdings wurde dieser Teil der Studie mit noch kleineren Tierzahlen durchgeführt. Dabei war die postnatale Entwicklung, gemessen am Körpergewicht der Jungtiere bei Entwöhnung, noch bei der niedrigsten eingesetzten Dosis von 67 mg/(kg KG x d) vermindert (LOAEL). TEP zeigte in einem Standardtest an Ratten keine entwicklungstoxischen Effekte. In Standarduntersuchungen *in vitro* und *in vivo* wirkte TEP nicht gentoxisch, mit Ausnahme von Tests an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Studien zur Toxizität nach chronischer Verabreichung und zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

Insgesamt ist die Datenbasis für TEP sehr begrenzt. Valid Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition liegen nicht vor. Aus diesem Grund basiert die Ableitung von EU-LCI-Werten auf Studien mit oraler Exposition. Diese Vorgehensweise ist gerechtfertigt, da der kritische Effekt systemisch-toxischer Natur ist und toxikokinetische Daten nicht gegen eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation sprechen.

Der LOAEL von 67 mg/(kg KG x d) aus dem Studienarm zur Reproduktionstoxizität der kombinierten Studie an Ratten wird als POD zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen:

- ▶ Pfad-zu-Pfad-Übertragung: 1.15 m³/(/kg KG x d) (Ratte)
- ▶ LOAEL zu NAEL: 3
- ▶ Allometrie (Ratte zu Mensch): bereits im Extrapolationsfaktor für die Pfad-zu-Pfad-Übertragung berücksichtigt.
- ▶ Interspezies: 2.5
- ▶ Intraspezies: 10
- ▶ Vollständigkeit und Konsistenz der Datenbasis: 10
(begrenzte Zahl exponierter Tiere, keine Mehrgenerationen-Studie, Bedenken hinsichtlich weiterer Effekte aus dem Read-Across zu Trimethylphosphat)

Gesamtextrapolationsfaktor: 750 x 1,15 m³/(kg KG x d).

Als EU-LCI (gerundet) für Triethylphosphat wird eine Konzentration von 80 µg/m³ vorgeschlagen.

Zur Geruchsschwelle liegen keine Angaben vor, über eine geruchliche Wahrnehmung beim vorgeschlagenen EU-LCI-Wert können daher keine Aussagen getroffen werden. Da TEP einen fruchtigen Geruch aufweisen soll, ist davon auszugehen, dass eine geruchliche Wahrnehmung keine merkliche geruchliche Belästigung verursachen dürfte.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Methylmethacrylat

Methylmethacrylat (MMA) ist eine farblose Flüssigkeit mit starkem, beißend-fruchtigem Geruch. Natürliche Vorkommen sind nicht bekannt. MMA ist ein großtechnisches Produkt, das hauptsächlich zur Herstellung hochmolekularer Polymere wie Acrylglas eingesetzt wird. In Wohngebäuden, Schulen, Kindergärten und Büros ist MMA in der Raumluft gewöhnlich nicht nachweisbar. Bei nicht sachgerecht ausgeführten Sanierungsarbeiten wurden jedoch sehr hohe Konzentrationen bis zu $13000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen; ähnlich hohe Werte können in Nagelstudios auftreten.

Human- oder Tierversuchsdaten zur Resorption bei inhalativer Exposition liegen nicht vor. Eine Untersuchung am isolierten oberen Atemtrakt von Ratten ergab eine Aufnahme von etwa 20 %. Die Verteilung und der Metabolismus von MMA entspricht der anderer aliphatischer Ester mit Hydrolyse in der Nasenschleimhaut unter Bildung der entsprechenden Carbonsäure und des Alkohols, hier also Methacrylsäure und Methanol. In den Blutstrom gelangtes MMA wird ebenfalls rasch hydrolysiert. Die Metaboliten werden weiter oxidiert und reichern sich nicht im Körper an. Im Urin werden nur geringe Mengen von MMA ausgeschieden, die Hauptelimination erfolgt als Kohlenstoffdioxid mit der Atemluft.

Die Ableitung von EU-LCI-Werten basiert auf tierexperimentellen Befunden. Epidemiologische Studien an Beschäftigten mit beruflicher MMA-Exposition können unterstützende Hinweise liefern, werden als Basis der Ableitung jedoch als unzureichend angesehen.

Die Schädigungen im olfaktorischen Epithel der Nase von Ratten werden als kritischer Effekt betrachtet. In einer chronischen Inhalationsstudie wurden Ratten 6 h/d, 5 d/Woche zwei Jahre lang gegenüber 0, 104, 416 bzw. $1664 \text{ mg MMA}/\text{m}^3$ exponiert. Eine detaillierte histologische Auswertung der Tiere in allen Gruppen zeigte eine konzentrationsabhängige Zunahme der Inzidenz und Schwere der Läsionen im olfaktorischen Epithel. Diese Studie lieferte eine NOAEC von $104 \text{ mg}/\text{m}^3$. Für eine gentoxische Wirkung von MMA liegen keine überzeugenden Hinweise vor, und MMA zeigt in chronischen Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen keine kanzerogene Wirkung.

Ähnliche Läsionen des olfaktorischen Epithels wie durch MMA wurden auch nach inhalativer Exposition von Ratten gegenüber aliphatischen Estern anderer Carbonsäuren und Alkoholen beobachtet. Die Schädigung steht in Zusammenhang mit der Bildung der Carbonsäure bei der hydrolytischen Spaltung des Esters, die wenn die spezifische Pufferkapazität der Zellen überschritten ist, zur Ansäuerung und daraus resultierend zu zytotoxischen Effekten führt.

Als Basis der Ableitung eines EU-LCI-Wertes wird die chronische Inhalationsstudie an Ratten herangezogen. Mit der Inzidenz minimaler bis schwerer Degenerationen/Atrophien im olfaktorischen Epithel männlicher Ratten wurde eine Benchmarkberechnung mit dem Programm BMDS (Version 2.6.0.1) der US EPA durchgeführt. Das am besten angepasste Modell ergab eine BMDL_{05} von $120 \text{ mg}/\text{m}^3$, die nur wenig über der ermittelten NOAEC von $104 \text{ mg}/\text{m}^3$ liegt. Somit kann auch der konventionelle Ansatz ausgehend von der NOAEC verwendet werden, und die NOAEC von $104 \text{ mg}/\text{m}^3$ für olfaktorische Epithelschäden wird als POD zur Ableitung des EU-LCI-Wertes herangezogen.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen:

- ▶ Interspezies: 2.5
- ▶ Intraspezies: 10

Gesamtextrapolationsfaktor: 140 (einschließlich des Faktors zur Umrechnung auf kontinuierliche Exposition).

Als EU-LCI (gerundet) für Methylmethacrylat wird eine Konzentration von $750 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgeschlagen.

Der vorgeschlagene EU-LCI-Wert liegt im Bereich berichteter Geruchsschwellenwerte ($0.2 - 0.62 \text{ mg}/\text{m}^3$). Somit sind geruchliche Wahrnehmungen beim EU-LCI-Wert nicht auszuschließen.

Stoffprofil und EU-LCI-Wert für Ethylmethylketon

Ethylmethylketon (Butanon, Methylethylketon, MEK) ist eine farblose Flüssigkeit mit minz- und acetonartigem Geruch. Der Stoff kommt in niedriger Konzentration in vielen Pflanzen und Lebensmitteln vor. Industriell verwendet wird MEK als Extraktionsmittel für Schmiermittel und Fette, in Vereisungsschutz sowie in Klebstoffen, Dichtungsmitteln, Beschichtungen, Polituren und Wachsen. MEK ist in niedriger Konzentration (meist $< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in der Innenraumlufte von Wohngebäuden, Kindergärten und Büroräumen nachweisbar. Spuren (ca. $5 \mu\text{g}/\text{L}$) wurden im Urin nicht beruflich exponierter Personen nachgewiesen.

MEK wird nach Inhalation rasch resorbiert (zu $\geq 50 \%$). Die Verteilung in alle Organe verläuft ebenfalls rasch. MEK wird durch P450-Monooxygenasen zu 3-Hydroxybutanon und weiter oxidiert. Es ist wahrscheinlich, dass MEK vollständig oxidiert wird. Nur geringe Mengen werden unverändert abgeatmet, und ebenfalls nur geringe Mengen ($< 5 \%$) werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden.

In Untersuchungen mit kontrollierter akuter Exposition von Probanden wirkt eine MEK-Konzentration von 200 ppm ($594 \text{ mg}/\text{m}^3$) auf die Atemwege nicht reizend. Die Datenbasis aus Humanstudien mit wiederholter Exposition ist für die Ableitung von EU-LCI-Werten unzureichend. In Tierversuchen, überwiegend mit Ratten, zeigte MEK eine geringe Toxizität. In einer subchronischen Inhalationsstudie an Ratten wurden nur leichte systemische Effekte (anfänglich verminderte Gewichtszunahme, Veränderungen klinisch-chemischer Parameter). Chronische Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor. MEK ist *in vitro* and *in vivo* nicht gentoxisch.

Die Ableitung des EU-LCI-Wertes basiert auf Studien zur Entwicklungstoxizität. In einer Studie an trächtigen Mäuse war nach Exposition mit 0, 1188, 2970 bzw. $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$ für 7 h/d vom 6. – 15. Tag der Gestation (GD) bei der höchsten Konzentration das Lebergewicht der Muttertiere erhöht, das Körpergewicht der Föten vermindert, und die Zahl an Föten mit Fehlstellung der Sternebrae im Trend erhöht. In einer ähnlichen Studie an Ratten (gleiche Exposition und Konzentrationen) war bei der höchsten Konzentration das maternale Gewicht reduziert und die Inzidenz fötaler Skelettvariationen (extralumbale Rippen) erhöht. In einer früheren entsprechenden Untersuchung an Ratten (7 h/d, GD 6 – 15) war bei den Föten der höchsten Exposition ($8610 \text{ mg}/\text{m}^3$) eine verminderte Verknöcherung der Sternebrae zu verzeichnen. In einer weiteren Studie mit zwei Untersuchungsreihen wurden Ratten in der ersten Untersuchung 6 h/d vom GD 6 – 20 mit 0, 2970, 5940, 11880 oder $17820 \text{ mg}/\text{m}^3$ exponiert, in der zweiten mit 0, 2970 oder $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$. Ab $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$ waren maternale Gewichtszunahme und Futteraufnahme reduziert, ebenso das fötale Gewicht. Embryoletale Effekte wurden nicht beobachtet, bis zu $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$ auch keine Variationen oder Fehlbildungen. Bei $11880 \text{ mg}/\text{m}^3$ war die Inzidenz unvollständiger Verknöcherungen der Sternebrae signifikant erhöht. Die NOAEC aus beiden Untersuchungsreihen liegt bei $5940 \text{ mg}/\text{m}^3$, und dieser Wert dient als POD zur Ableitung des EU-LCI-Wertes.

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden zur Ableitung eines EU-LCI-Wertes herangezogen:

- ▶ Interspecies: 2.5
- ▶ Intraspecies: 10
- ▶ Vollständigkeit und Konsistenz der Datenbasis: 3 (keine chronische Toxizitäts-/Kanzerogenitätsstudie, keine 2-Generationen-Studie)

Gesamtextrapolationsfaktor: 300 (einschließlich des Faktors zur Umrechnung auf kontinuierliche Exposition).

Als EU-LCI (gerundet) für Ethylmethylketon wird eine Konzentration von $20000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgeschlagen.

Der abgeleitete EU-LCI-Wert liegt über der berichteten Geruchschwelle von 0.44 ppm ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^3$). Beim vorgeschlagenen EU-LCI-Wert ist daher von einer geruchlichen Wahrnehmung auszugehen.

Summary

Substance profile and EU-LCI value for triethylamine

Triethylamine (TEA) is a colorless liquid with an ammonia-like and fishy odor. It is mainly used as a catalyst in the production of polyurethane foam. Triethylamine could not be detected in measurements of indoor air (detection limit $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Triethylamine is rapidly and well resorbed (about 80 %) following inhalation. Excretion is also rapid, with more than 90 % excreted in urine within two days, mainly as unchanged TEA and about 25 % as TEA-N-oxide.

Several animal studies in rats, mice and rabbits with triethylamine showed irritating effects on eyes and the respiratory system which were dependent on dose and time. Available data from human experimental studies and studies at workplaces support the finding that local effects on the eyes ("blue haze" and other effects) are the predominant effect in exposed humans. Limited data do not indicate that trimethylamine is genotoxic.

Although there are a number of studies with human volunteers and workers with occupational exposure to TEA, these are not adequate for the derivation of the EU-LCI. The reasons are a very low number of participants, but also the possible exposure of workers to other substances at the workplace. A study with rats provides a sufficiently sound documentation and has been used by other organizations as basis of evaluation. However, it does not reach the quality of data presented by a more recent subchronic NTP-study (6 h/d, 5 d/week) with rats and mice. The derivation of the EU-LCI is based on this 14-week NTP-study. Despite the fact that no published report for this study is available, the study was chosen because of the generally good quality of NTP studies and the good presentation of results (in tables) available online. The LOAEC of $52.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ for hyperplasia in the respiratory epithelium in rats and hyperostosis in the nasal cavity of mice serves as a POD.

The following extrapolation factors were used to derive an EU-LCI value:

- ▶ LOAEC to NAEC extrapolation: 3
 - ▶ Adjusted study length factor: 2 (subchronic study)
 - ▶ Interspecies: 2.5
- (No correction has to be made for differences in systemic metabolism when the POD is related to local effects. For remaining uncertainties, a value of 1 is used for remaining specific differences for effects on skin, eye and GI tract if the mode of action implies only a simple destruction of membranes, and a default value of 2.5 is used for effects on the skin, eye and GI tract if local metabolism or receptor binding reactions are involved. A factor of 2.5 for TEA is used, because it could be shown that organic amines activate a sensory irritant receptor by an acid base reaction.
- ▶ Intraspecies: 10

Total extrapolation factor: 840 (including the factor of 5.6 for adjusting to continuous exposure), leading to a value of $63 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

An EU-LCI for trimethylamine of $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is proposed.

The derived value is higher than the reported odor threshold of 0.0054 ppm ($22.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Thus, odor perception is likely at the proposed EU-LCI.

Substance profile and EU-LCI value for tributyl phosphate

Tributyl phosphate (TBP) is a color- and odorless liquid of low vapor pressure. No natural sources are known. The substance is mainly used as hydraulic fluid in air crafts and as a solvent in the extraction of rare earth and actinide elements. Small amounts are used as an anti-air entrainment additive for coatings and floor finishes. In indoor air of offices, homes, schools and stores and in cabin of passenger aircrafts TBP concentrations of $< 1 - 560 \text{ ng/m}^3$ have been reported. The TBP-metabolite dibutyl phosphate has been detected in urine samples from small children and their mothers.

No data on resorption of TBP following inhalation are available. TBP is rapidly absorbed following oral administration. TBP is rapidly and extensively metabolized by dealkylation and oxidation of the carbon chain, S-Butyl cysteine has also been identified. The metabolites are rapidly excreted in urine, the main metabolite being dibutyl phosphate.

The database from human studies is not sufficient for the derivation of EU-LCI values. Studies with oral exposure of rats identified the urinary bladder as the most sensitive target for the toxicity of TBP. Increased incidence of epithelial hyperplasia was reported following exposure in subchronic, a chronic and a 2-generation fertility toxicity studies. Mechanistic data indicate that the observed effects on the epithelium of the bladder are reversible upon cessation of exposure and are caused by cytotoxic damage. After chronic exposure, rats also developed urothelial papilloma and urothelial cell carcinomas, male rats appeared more sensitive than female. At higher concentrations, alterations of the liver were also noted (hepatocellular hypertrophy, cytotoxic effects with increased activity of liver enzyme in serum). In mice, effects on the liver are the main and critical toxic effect. Following chronic exposure, mice developed adenoma, but not carcinoma of the liver, male animals again being more sensitive than females.

No evidence of genotoxicity has been provided from in vitro and in vivo studies with TBP. Therefore, the carcinogenic effects are considered a consequence of a cytotoxic rather than a genotoxic mechanism of action by all organizations/agencies which have evaluated the toxicity of TBP. For such non-genotoxic carcinogens, a threshold is likely, and consequently, a health-based exposure limit based on the urothelial hyperplasia in rats can be derived.

No inhalation toxicity studies are available with repeated exposure. Therefore, the derivation of an EU-LCI is based on data from studies with oral exposure. This procedure is justified as the critical effect is a systemic-toxic effect and toxicokinetic data do not provide evidence against a route-to-route-extrapolation. The NOAEL of $9 \text{ mg}/(\text{kg bw} \times \text{d})$ for hyperplasia observed in a chronic oral toxicity study with rats served as a POD for the derivation of an EU-LCI-value.

The following extrapolation factors were used to derive an EU-LCI value:

- ▶ Route-to-route extrapolation: $1.15 \text{ m}^3/(\text{kg} \times \text{d})$ (rat)
- ▶ Allometric scaling (rat to human): already included in route-to-route extrapolation
- ▶ Interspecies: 2.5
- ▶ Intraspecies: 10

An EU-LCI for tributyl phosphate of $300 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ is proposed.

As the substance is reported to have no odor at room temperature, no odor perception is expected at the proposed EU-LCI.

Substance profile and EU-LCI value for triethyl phosphate

Triethyl phosphate (TEP) is a colorless liquid with a fruity odor. No natural sources are known. The substance is mainly used in the production of ketene, which is further processed to acetic anhydride and acetic acid. A small amount of TEP is used as flame retardant, carrier or plasticizer in plastics industry. TEP was detected in a single indoor measurement at a concentration of 200 ng/m³, and it was shown to be emitted from polyurethane foam.

No data on resorption of TEP following inhalation are available. TEP is rapidly absorbed following oral administration. The metabolism is likely to be similar to that of tributyl phosphate, i.e., by dealkylation and oxidation. The main metabolite, diethyl phosphate, S-ethylcysteine and other metabolites are excreted in urine.

No reliable inhalation toxicity studies are available with repeated exposure of TEP. The only subchronic oral toxicity study (combined with a reproductive toxicity study) yielded a NOAEL of 335 mg/(kg bw x d) but was conducted with a limited number of rats. This study also provided some evidence for an impairment of fertility and postnatal development by TEP, but this part of the study used an even more limited number of animals. Postnatal development as assessed by body weight gain of pups at weaning was reduced at the lowest tested dose (LOAEL 67 mg/(kg bw x d)). TEP did not show developmental toxicity in rats in a standard assay. Genotoxicity assays with TEP were negative in standard assays in vitro and in vivo except for tests in *Drosophila melanogaster*. Chronic toxicity/carcinogenicity studies are not available.

Overall, the data base for TEP is very limited. No valid inhalation toxicity studies are available with repeated exposure. Therefore, the derivation of an EU-LCI is based on data from studies with oral exposure. This procedure is justified as the critical effect is a systemic-toxic effect and toxicokinetic data do not provide evidence against a route-to-route-extrapolation.

The LOAEL of 67 mg/(kg bw x d) from the reproductive toxicity part of the combined subchronic/reproductive toxicity study in rats served as a POD for the derivation of an EU-LCI-value.

The following extrapolation factors were used to derive an EU-LCI value:

- ▶ Route-to-route extrapolation: 1.15 m³/(kg bw x d) (rat)
 - ▶ LOAEL to NOAEL: 3
 - ▶ Adjusted study length factor: 1 (fertility/reproductive toxicity)
 - ▶ Allometric scaling (rat to human): already included in route-to-route extrapolation
 - ▶ Interspecies: 2.5
 - ▶ Intraspecies: 10
 - ▶ Completeness and consistency of database: 10
- (limited no. of animals exposed, no multi-generation-study, concern for additional effects from read-across with trimethyl phosphate TMP)

Total extrapolation factor is: 750 x 1,15 m³/(kg bw x d), leading to a value of 67 mg/(kg bw x d) : 1,15 m³/(kg bw x d): 750 = 0,0773 mg/m³.

An EU-LCI for triethyl phosphate of 80 µg/m³ is proposed

As no data on odor threshold are available, no conclusions can be drawn regarding the perception of odor at the proposed EU-LCI. However, as the substance is reported to have a fruity odor, a perceived odor is unlikely to cause marked annoyance.

Substance profile and EU-LCI value for methyl methacrylate

Methyl methacrylate (MMA) is a colorless liquid with an acrid fruity odor. No natural sources of MMA are known. MMA is a large-scale technical product. It is mainly used for the production of high molecular polymers, e. g. acrylic glass. In indoor air of homes, schools, nursery schools and offices, MMA is usually not detectable. However, very high concentrations of up to 13000 µg/m³ have been measured following improper restoration works in buildings. Similarly, high concentrations of about the same level can occur in nail and beauty studios.

No human or animal data on resorption of MMA following inhalation are available. In the isolated respiratory tract of rats, an uptake of about 20 % has been determined. Distribution and metabolism of MMA parallels that of other aliphatic esters, i.e. hydrolysis in nasal epithelia with the formation of the corresponding acid and alcohol – in this case, methacrylic acid and methanol. MMA taken up into the bloodstream is also rapidly hydrolysed. The metabolites are further oxidized, with no accumulation in the body. Only small amounts of MMA are excreted in urine, the main elimination is by carbon dioxide in exhaled air.

The derivation of the EU-LCI is based on animal toxicity studies. Epidemiological studies of workers with occupational exposure to MMA may be used for supportive evidence but are considered insufficient as basis for the derivation.

The lesions of the olfactory epithelium in the nose of rats are considered as the critical effect. In a chronic inhalation study rats were exposed to MMA concentrations of 0, 104, 416 or 1664 mg/m³ for 6 h/d, 5 d/week for 2 years. A detailed histologic examination of animals in all exposure groups revealed a concentration-dependent increase in the incidence and severity of olfactory epithelial lesions. This study gave a NOAEC of 104 mg/m³. There is no conclusive evidence for genotoxic effects of MMA, and MMA is not carcinogenic in chronic inhalation studies in rats and mice.

Similar lesions of the olfactory epithelium as produced by MMA have also been observed following inhalation exposure of rats to aliphatic esters of other carboxylic acids and alcohols. The lesion is associated with the formation of the carboxylic acid by hydrolysis of the corresponding ester, which, after exceeding the specific buffer capacity of the cells, leads to acidification and consequently cytotoxic damage.

The chronic inhalation toxicity study with rats is taken as the basis for the derivation of the EU-LCI. A benchmark calculation (using BMDS version 2.6.0.1 of U.S. EPA) has been performed for the incidence of minimal to severe degeneration/atrophy of the olfactory epithelium in male rats. The best-fitted model gave a BMDL05 of 120 mg/m³ which is only slightly above the reported NOAEC of 104 mg/m³. Thus, the conventional NOAEC approach may be used as well, and the NOAEC of 104 mg/m³ for olfactory epithelial lesions in rats is used as the POD for the derivation of the EU-LCI.

The following extrapolation factors were used to derive an EU-LCI value:

- ▶ Interspecies: 2.5
- ▶ Intraspecies: 10

Total extrapolation factor: 140 (including factor for adjust to continuous exposure), leading to a value of 743 µg/m³.

An EU-LCI for methyl methacrylate of 750 µg/m³ is proposed.

The EU-LCI is in the range of reported odor thresholds of 0.2 – 0.62 mg/m³. Thus, odor perception cannot be excluded at the proposed EU-LCI.

Substance profile and EU-LCI value for ethyl methyl ketone

Ethyl methyl ketone (methyl ethyl ketone, MEK, butanone) is a colorless, volatile liquid with an acetone-like minty odor. It occurs naturally at low concentrations in many plants and food stuffs. In industry, large amounts are used as extraction solvent for grease and fats, in de-icing, adhesives and sealants and in polishes and waxes. MEK is detected at low concentrations (mostly $< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in indoor air of home, nursery schools and offices. Traces (ca. $5 \mu\text{g}/\text{L}$) have also been found in urine samples of non-occupationally exposed humans.

MEK is rapidly absorbed by inhalation (absorption rate $\geq 50 \%$). Distribution is rapid and into all organs. MEK is oxidized by P450 monooxygenases to 3-hydroxybutanone which is further metabolized. It is likely that most of the MEK is finally completely oxidized. Only small amounts of unchanged MEK are excreted by exhalation, and only small amounts ($< 5 \%$) are excreted as metabolites in urine.

In controlled studies with acute exposure of humans, MEK is not irritating to the respiratory tract at concentrations of 200 ppm ($594 \text{ mg}/\text{m}^3$). The database from human studies with repeated exposure is not sufficient for the derivation of EU-LCI values. In animal studies, mostly with rats, the toxicity of MEK is low. In a subchronic inhalation study with rats, only slight systemic effects (reduced weight gain, alterations of clinical parameters) were detected at $14870 \text{ mg}/\text{m}^3$. Chronic toxicity/carcinogenicity studies are not available. MEK is not genotoxic *in vitro* and *in vivo*.

The derivation of an EU-LCI value is based on studies on developmental toxicity. In a developmental study with mice, pregnant mice exposed to 0, 1188, 2970, $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$ for 7 h/d on gestation day (GD) 6 – 15 showed increased liver weight of the dams at the highest concentrations. At the highest concentration, the body weight of fetuses was decreased. Additionally, there was a positive trend for an increased incidence of fetuses with misaligned sternebrae. The NOAEC in this study was $2970 \text{ mg}/\text{m}^3$. In a similar study with rats exposed 7 h/d on GD 6 – 15 to 0, 1188, 2970 or $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$, maternal toxicity (initially reduced weight gain) was observed at the highest concentration. Furthermore, there was an increased incidence of a skeletal variation (extralumbal ribs) in fetuses at the highest concentrations. In a previous study with 7 h/d, GD 6 – 15 exposure of rats to 0, 2970, or $8610 \text{ mg}/\text{m}^3$, reduced ossification of sternebrae was observed in fetuses of dams exposed to $8610 \text{ mg}/\text{m}^3$. In a further set of two developmental toxicity studies, rats were exposed for 6 h/d on days 6 - 20 of gestation to 0, 2970, 5940, 11880, $17820 \text{ mg}/\text{m}^3$ (first experiment) or 0, 2970, or $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$ (second experiment). From $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$, maternal weight gain and food consumption were significantly lower compared to control. Fetal body weight also was lower at $\geq 8910 \text{ mg}/\text{m}^3$. No exposure-related embryoletality was observed. No increases in skeletal or visceral variations or malformation were observed up to $8910 \text{ mg}/\text{m}^3$. The incidence of incomplete ossification of sternebrae was significantly increased at 11880 mg/m^3 . The overall NOAEC from both experiments of this study is 2000 ppm ($5940 \text{ mg}/\text{m}^3$), and this was taken as the POD for the derivation of EU-LCI.

The following extrapolation factors were used to derive an EU-LCI value:

- ▶ Interspecies differences: 2.5
- ▶ Intraspecies differences: 10
- ▶ Uncertainty: 3 (no chronic toxicity/carcinogenicity study, no two-generation reproductive toxicity study)

Total extrapolation factor: 300 (including factor for adjustment to continuous exposure), leading to a value of $19800 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

An EU-LCI for ethyl methyl ketone of $20000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is proposed.

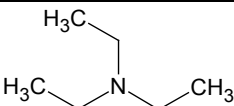
The derived value is higher than the reported odor threshold of 0.44 ppm ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^3$). Thus, odor perception is likely at the proposed EU-LCI.

1 Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Triethylamin

(Der Berichtteil zu Triethylamin wurde im Unterauftrag von Eva Kaiser und Fritz Kalberlah vom Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG) erstellt.)

1.1 Stoffidentifikation

Tab. 1-1. Stoffidentifikation Triethylamin

IUPAC-Name	N,N-Diethylethanamin
Synonyme	(Diethylamino)ethan
CLP-Index-Nr.	612-004-00-5
EG-Nr.	204-469-4
CAS-Nr.	121-44-8
Summenformel	C ₆ H ₁₅ N
Strukturformel	

1.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Tab. 1-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Triethylamin (Greim, 1996; NLM, 2016b)

Stoffname	Triethylamin
Molmasse (g/mol)	101,2
Schmelzpunkt (°C)	-115
Siedepunkt bei 1013 hPa (°C)	89
Dampfdruck (hPa) (20 °C)	72
Relative Gasdichte (Luft = 1)	3,49 (NLM, 2016c)
Wasserlöslichkeit (g/L) (25 °C)	73,7 (NLM, 2016a)
Verteilungskoeffizient lg KOctanol/Wasser (20 °C)	1,45 (NLM, 2016a)
Umrechnung (23 °C)	1 ppm = 4,2 mg/m ³

1.1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Triethylamin (TEA) ist eine farblose Flüssigkeit mit einem starken ammoniakartigen Geruch (SCOEL, 1999). Weitere Informationen zur Geruchswahrnehmung sind unter Kapitel 1.4.5 berichtet. Triethylamin wird hauptsächlich als Vernetzungskatalysator für die Herstellung von Polyurethanschaum verwendet. Zudem wird es bei der Produktion von Pharmazeutika und Pestiziden eingesetzt oder auch als Katalysator für Epoxidharze und als Korrosionshemmer für Polymere (OEHHA, 2002; SCOEL, 1999).

Triethylamin ist eines der Amine, das aus Rindermastanlagen freigesetzt wird (OEHHA, 2002).

1.2 Exposition

1.2.1 Innenraumluft

Belastungen am Arbeitsplatz wurden mit 0,2 bis 32,4 ppm (0,8 – 136 mg/m³) dokumentiert (SCOEL, 1999).

In der aktuell verfügbaren AGÖF-Liste (2013) werden die in Tab. 1-3 dargestellten Daten zum Vorkommen von Triethylamin in der Innenraumluft berichtet. Dabei wurden 462 verschiedene Proben analysiert. Alle Messungen lagen unter der Bestimmungsgrenze von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze werden in der AGÖF-Liste mit dem 0,5-fachen der Bestimmungsgrenze berücksichtigt und mit „<“ berichtet).

Tab. 1-3. Konzentrationen von Triethylamin in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten

Innenraum / Studie	N	Normalwert P50 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Auffälligkeitswert P 90 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Orientierungswert [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
Büro, Wohnung, Schule, Kita u.a./ AGÖF 2013	462	<1	<1	-

1.2.2 Andere

EFSA berechnet für Triethylamin (FL-Nr.: 11.023) als Aromastoff in Lebensmitteln einen MSDI-Wert („Maximised Survey-derived Daily Intake“) in Höhe von $0,073 \mu\text{g}/\text{capita}/\text{day}$ für die EU. Für die USA liegt dieser Wert bei $0,9 \mu\text{g}/\text{capita}/\text{day}$.

Bei einem „Threshold of concern“ in Höhe von $1800 \mu\text{g}/\text{Person}/\text{Tag}$, ist nicht von einer Gefährdung auszugehen (EFSA, 2015).

1.3 Toxikokinetik

Triethylamin wird im Menschen nach oraler bzw. inhalativer Exposition schnell zu etwa 80% resorbiert (Greim, 1996). Nach 4- bzw. 8-stündiger inhalativer Exposition gegenüber 10, 20, 35 bzw. 50 ppm wurden innerhalb von 2 Tagen mehr als 90% Triethylamin über den Urin ausgeschieden wobei der überwiegende Anteil aus nicht modifiziertem TEA bestand, 25 % waren zu Triethylamin-N-Oxid und 0,3 % zu Diethylamin metabolisiert (Greim, 1996).

Die Halbwertszeit von TEA im Plasma liegt bei ca. 3 h. Daten zur dermalen Aufnahme liegen nicht vor (Greim, 1996).

1.4 Wirkungen

1.4.1 Irritative Wirkungen

Åkesson et al. (1985) exponierten zwei Freiwillige für 4 bzw. 8 h gegenüber 10, 18, 34 und 48 mg Triethylamin/ m^3 (2,4; 4,32; 8,16; 11,52 ppm). Nach 8 h Exposition gegenüber der niedrigsten Konzentration ($10 \text{ mg}/\text{m}^3$) wurden keine Effekte beobachtet. Auch eine 4-stündige Exposition gegenüber $18 \text{ mg}/\text{m}^3$ war ohne Effekte. Veränderungen der visuellen Wahrnehmung und damit assoziierte Ödeme der Hornhaut wurden jedoch nach 8 h Exposition gegenüber $18 \text{ mg}/\text{m}^3$ dokumentiert. Insgesamt wurden mit zunehmender Konzentration und Zeit stärkere Effekte beobachtet. Die Latenzzeit veränderte sich von 4 - 6 Stunden bei $18 \text{ mg}/\text{m}^3$ auf 1 h bei $48 \text{ mg}/\text{m}^3$. Zudem persistierten die visuellen Veränderungen bei höheren Konzentrationen über einen längeren Zeitraum (4 h bei 34 und $48 \text{ mg}/\text{m}^3$).

In einer weiteren Untersuchung von Åkesson et al. (1986) wurden 19 Arbeiter einer Polyurethanschaumfabrik untersucht. Die Arbeiter waren über verschieden lange Zeiträume unterschiedlich hohen Triethylaminkonzentrationen ausgesetzt. Bei Konzentrationen in Höhe von 12 - $13 \text{ mg}/\text{m}^3$ (gemittelt über einen Arbeitstag, Spitzenkonzentrationen bis zu $24 \text{ mg}/\text{m}^3$ für maximal 15 min) wurden bei allen vier betroffenen Arbeitern Effekte wie verschwommenes Sehen und Blauschleiersehen („blue haze“) beobachtet. Die Effekte traten ca. 3 h nach Expositionsbeginn auf und waren komplett reversibel. Nach Absenken der durchschnittlichen Triethylaminkonzentration auf $6 \text{ mg}/\text{m}^3$ traten keine Ef-

fekte mehr auf. Eine zusätzliche Exposition der Arbeiter gegenüber geringen Konzentrationen Dimethylethanolamin, Toluoldiisocyanat und Methylendiphenylisocyanat ist nicht auszuschließen.

Järvinen et al. (1999) exponierten vier Freiwillige für jeweils 4 h gegenüber 3,0; 6,5 und 40,6 mg Triethylamin/m³. In der höchsten Konzentration wurden deutliche Ödeme in der Cornea sowie subepitheliale Mikrozyten beobachtet. Die Sehfähigkeit war bei allen Freiwilligen eingeschränkt (unscharfes Sehen und verminderte Kontrastwahrnehmung). In der mittleren Konzentration wurden bei 2/4 Exponierten Symptome auf die Augen beschrieben. Die Kontrastwahrnehmung war bei 3/4 verschlechtert. Keine Effekte wurden in der niedrigsten Konzentration (3 mg/m³) beobachtet.

Yoshida et al. (2001) untersuchten die Effekte von Triethylamin an insgesamt zwölf Arbeitern einer Fabrik in Japan. Alle Arbeiter waren täglich zwischen 8,5 und 10 h exponiert. 3/3 Arbeiter in der hohen Expositionsgruppe (Schichtmittelwert 6,8 ppm bzw. 28,6 mg/m³; 50 - 60 ppm bzw. 210 - 252 mg/m³ im Atembereich) berichteten verschwommenes Sehen, 2/3 einen Lichthofeffekt. In der niedrigeren Expositionsgruppe (9 Arbeiter, Schichtmittelwert 0,8 - 2,2 ppm bzw. 3,36 - 9,24 mg/m³; 3 - 6 ppm bzw. 12,6 - 25,2 mg/m³ im Atembereich) traten diese Effekte in 6/9 bzw. 1/9 Personen auf. Alle Effekte waren reversibel. Die Autoren merken an, dass Triethylamin-Konzentrationen am Arbeitsplatz abhängig sein können von der vorherrschenden Temperatur, der Belüftung der Gebäudes und anderen Gegebenheiten.

In Untersuchungen an Mäusen wurden RD50-Werte (Verminderung der Respirationsrate um 50%) in Höhe von 156 mg/m³ (37,1 ppm) bzw. 770 mg/m³ (183 ppm) bestimmt (ILS, 1998).

1.4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

In einer Untersuchung von Lynch et al. (1990) wurden Fischer-344 Ratten für 28 Wochen gegenüber 0, 25 oder 247 ppm (0; 103,4 oder 1022,2 mg/m³) exponiert. Die Behandlung erfolgte 6 h/d an 5 Tagen pro Woche in einer Expositions-kammer. Jede Konzentrationsgruppe bestand aus jeweils 50 männlichen und weiblichen Tieren. Das Körpergewicht der Tiere wurde alle zwei Wochen dokumentiert. Nach 30 bzw. 60 Tagen wurden jeweils 10 männliche und weibliche Tiere pro Konzentration ausgewählt und klinische Parameter gemessen. Anschließend wurden die Tiere getötet und eine histopathologische Untersuchung der verschiedenen Organe durchgeführt (Lunge, Leber, Nieren, Herz, Milz, Lymphknoten, Nebennieren, Harnblase, Hoden, Samenleiter, Uterus, Eierstöcke, Trachea, Augen und Nasengang). Nach 28 Wochen wurde zudem eine elektrophysiologische Untersuchung an 9 - 11 betäubten Tieren pro Konzentrationsgruppe durchgeführt.

In beiden Konzentrationsgruppen wurden weder beim Verhalten der Tiere noch bei den klinischen Parametern, den Organgewichten oder der elektrophysiologischen und histologischen Untersuchung Effekte beobachtet. In der hohen Konzentrationsgruppe jedoch hielten die Tiere während der Behandlung ihre Augen geschlossen und die Schnauzen im Fell versteckt. Weitere Effekte wurden auch in der Gruppe mit der höchsten Konzentration nicht beobachtet.

Die Autoren selbst geben keine Erklärung für das Verhalten der Tiere in der höchsten Konzentrationsgruppe. Hingegen findet sich in den Ausarbeitungen des kalifornischen OEHHa die Interpretation, dass es zu irritierenden Effekten auf Augen und Nasen der Tier durch Triethylamin gekommen sein muss, so dass diese eine Schutzposition einnahmen (OEHHa, 2002).

Brieder und Hodes (1951) exponierten Kaninchen über einen Zeitraum von 6 Wochen inhalativ gegenüber 50 oder 100 ppm Triethylamin (210 oder 414 mg/m³). Die Exposition erfolgte 7 h/d an 5 Tagen pro Woche. Jede Konzentrationsgruppe bestand aus 6 - 12 Tieren. Es konnten konzentrationsabhängige Effekte auf Augen, Lunge, Leber, Nieren und Herz festgestellt werden. In der niedrigen Konzentrationsgruppe fanden sich im Lungengewebe fokale Gebiete infiltrierter Lymphozyten sowie eine leichte Verdickung der Gefäßwände. In der Leber waren bei gleicher Dosierung schwache zelluläre Degenerationen erkennbar. Ödeme der Cornea wurden ebenfalls bereits bei 50 ppm beobachtet. Effekte auf Nieren und Herz wurden nur in der hohen Konzentrationsgruppe festgestellt. Laut US-EPA

(2016) weist die Studie deutliche Defizite auf. Beispielsweise wurden keine Kontrolltiere mitgeführt und die Dokumentation der Ergebnisse ist mangelhaft.

In einer 3-Monatsstudie an männlichen Ratten (Tkachev, 1971) wurden keine Effekte auf das Körpergewicht, den Hämoglobingehalt oder die Gerinnungszeit beobachtet. Die Tiere wurden gegenüber 0,16; 1,71 bzw. 13,01 mg Triethylamin/m³ (0,04; 0,41; 3,1 ppm) exponiert. In der höchsten Konzentration wurden Effekte auf die Lunge beobachtet. Sowohl die Deutschen Forschungsgemeinschaft als auch die US-EPA kritisieren die mangelhafte Dokumentation der Methoden und Ergebnisse (EPA, 2016; Greim, 1996).

Triethylamin wurde von NTP ("National Toxicology Program") Ende der 90er Jahre für detaillierte toxikologische Untersuchungen ausgewählt (ILS, 1998). Als Begründung wurde angegeben, dass es sich um einen Stoff mit einem hohen Produktionsvolumen handelt, viele Arbeiter exponiert sind und zudem keine Daten zur Kanzerogenität vorliegen. NTP führte eine 2-Wochen- sowie eine 14-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten und Mäusen durch, ein Bericht dazu ist jedoch nicht veröffentlicht (NTP, 1998b). Teile der Ergebnisse stehen aber online zur Verfügung (NTP, 1998a). Für die 90-Tage Studie wurden Ratten und Mäuse gegenüber 0; 12,5; 25; 50; 100 oder 200 ppm Triethylamin exponiert. (0; 52,5; 105; 210; 429 bzw. 840 mg/m³). Auch in diesen Studien erwies sich der Atemtrakt als Zielorgan der triethylamin-vermittelten Toxizität. Die zentralen Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung des Atemtrakts am Ende der Expositionszeit sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Relevante Effekte wurden nur im oberen Atemtrakt beobachtet, mit Ausnahme der in Ratten beiderlei Geschlechts beobachteten Infiltration von Histozyten in den Alveolen.

Ab Konzentrationen von 12,5 ppm (52,5 mg/m³) sind in männlichen und weiblichen Ratten Hyperplasien des respiratorischen Epithels in der Nase zu beobachten. Der Effekt ist dosisabhängig und ab einer Konzentration von 25 ppm (105 mg/m³) signifikant. Atrophien des olfaktorischen Epithels traten ab 25 ppm (Weibchen) bzw. 50 ppm (Männchen) auf.

Auch in Mäusen wurden vergleichbare Effekte beschrieben, allerdings erst beginnend bei 50 ppm. In beiden Geschlechtern traten außerdem bereits in der niedrigsten Konzentration Hyperostosen in der Nasenhöhle auf (10/10 Männchen bzw. 8/10 Weibchen).

Die von NTP durchgeführten Studien sind im Allgemeinen von hoher Qualität und Verlässlichkeit. Wegen des fehlenden Studienberichts können einige Details wie z. B., wie gut die nominale mit der analytischen Expositionskonzentration übereinstimmt, ob unzulässige Expositionsspitzen vermieden wurden etc. jedoch nicht überprüft werden. Dies führt zu Unsicherheiten bei der Studienbewertung. So kann z.B. nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, ob die bereits in der niedrigsten Expositionskonzentration aufgetretenen Effekte möglicherweise auch eine Folge kurzfristiger Spitzenkonzentrationen sein könnten.

Tab. 1-4. Inzidenz lokaler histopathologischer Veränderungen im Atemtrakt von 14 Wochen gegenüber Triethylamin exponierten Ratten und Mäusen (NTP, 1998a).

Ratte (344/N, Männchen)	Konzentration (ppm)					
	0	12.5	25	50	100	200
Lunge: Infiltration zellulärer Histozyten in Alveolen	4/10	5/10	3/10	2/10	6/10	6/10
Nase: chronische Entzündung	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Nase: Atrophie des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	10/10**	10/10**	10/10**
Nase: Hyaline Degeneration des respiratorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10
Nase: Hyperplasie des respiratorischen Epithel	0/10	3/10	9/10**	9/10**	10/10**	10/10**
Ratte (344/N, Weibchen)						
Lunge: Infiltration zellulärer Histozyten in Alveolen	2/10	1/10	4/10	4/10	7/10*	7/10*
Nase: chronische Entzündung	0/10	0/10	0/10	1/10	2/10	0/10
Nase: Atrophie des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	4/10*	10/10**	10/10**	10/10**
Nase: Hyaline Degeneration des respiratorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Nase: Hyperplasie des respiratorischen Epithel	0/10	3/10	9/10**	10/10**	10/10**	10/10**
Maus (B6C3F1, Männchen)						
Nase: Atrophie des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	9/10**	10/10**	10/10**
Nase: Hyaline Degeneration des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	1/10	6/10**	0/10
Nase: Zytoplasmatische Vakuolisierung des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	6/10**	0/10	0/10
Nase: Hyaline Degeneration des respiratorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10**	0/10
Nase: Metaplasien des respiratorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10**
Nase: Hyperostose in der Nasenhöhle	0/10	10/10**	9/10**	10/10**	10/10**	10/10**
Nase: Ulcus in der Nasenhöhle	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10**
Maus (B6C3F1, Weibchen)						
Nase: Atrophie des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	10/10**	10/10**	10/10**
Nase: Hyaline Degeneration des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	7/10**	10/10**	8/10**
Nase: Zytoplasmatische Vakuolisierung des olfaktorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	5/10**	0/10	0/10
Nase: Hyaline Degeneration des respiratorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	7/10**	10/10**	8/10**
Nase: Metaplasien des respiratorischen Epithels	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10**
Nase: Hyperostose in der Nasenhöhle	0/10	8/10**	10/10**	10/10**	9/10**	10/10**
Nase: Ulcus in der Nasenhöhle	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10**

* P<0,05; ** P<0,001

1.4.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In einem Ames Test mit den *S. typhimurium* Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 wurde sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung keine gentoxische Aktivität von Triethylamin beobachtet (Greim, 1996; ICH, 2015). Zudem induzierte Triethylamin keinen Schwesterchromatid austausch in CHO Zellen (Greim, 1996; ICH, 2015). In beiden Versuchen wurde bis zur zytotoxischen Konzentration getestet.

In einer *In-vivo*-Studie in Ratten zeigte Triethylamin keine klastogenen Effekte, induzierte jedoch Aneuploidie in Zellen des Knochenmarks. Die Tiere waren für 30 bzw. 90 Tage fortwährend gegenüber

1 bzw. 10 mg/m³ exponiert. Der schwache aneugene Effekt von Triethylamin wurde jedoch nur in der niedrigen Konzentration und der kürzeren Expositionszeit beobachtet (Greim, 1996; ICH, 2015). Aufgrund der schlechten Dokumentation der Studie schließt die Deutsche Forschungsgemeinschaft diese Studie für die Bewertung von Triethylamin aus.

Im Registrierungsossier für Trimethylamin liegen als zentrale Studien ein Ames Test, ein *In-vitro*-Chromosomenabberationstest sowie ein *In-vitro*-Genmutationstest in Säugerzellen mit jeweils negativem Ergebnis vor.

Kanzerogenität

Es liegen keine Daten vor. Auch im Registrierungsossier für Trimethylamin liegen keine Daten zum Endpunkt Kanzerogenität vor.

1.4.4 Reproduktionstoxizität

Eine 3-Generationenstudie an Ratten aus dem Jahr 1965 wird sowohl vom kalifornischen OEHHHA („Office of Environmental Health hazard Assessment“) als auch von der US-EPA („Environmental Protection Agency“) als mangelhaft in Dokumentation und Durchführung beschrieben und somit nicht in die Auswertung einbezogen (OEHHHA, 2002).

Weitere Studien zur Reproduktionstoxizität von Triethylamin liegen nicht vor.

Im Registrierungsossier von Triethylamin (ECHA, 2016) wird zum Abdecken des Endpunktes Reproduktionstoxizität ein „Read-across“ Ansatz zu Trimethylamin gewählt. Für diese Substanz liegen Guideline-konforme Studien für beide Endpunkte vor. In einer Screeningstudie an Ratten (Nach OECD-Testguideline 422, orale Verabreichung) wurde ein NOAEL für Entwicklungstoxizität in Höhe von 200 mg/kg KG x d angegeben. Dies entspricht der höchsten getesteten Dosis. Gleichzeitig wurde ein NOAEL für systemische Effekte in den Elterntieren in Höhe von 40 mg/kg KG angegeben.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität von Trimethylamin (nach OECD-Testguideline 414) wurde ein NOAEL für Entwicklungstoxizität in Höhe von 135 mg/kg KG x d bestimmt, die höchste getestete Dosis. Für die maternale Toxizität wird ein NOAEL von 45 mg/kg KG für systemische Toxizität angegeben.

1.4.5 Geruchswahrnehmung

Der Geruch von Triethylamin wird als ammoniakartig bzw. fischig beschrieben (Greim, 1996; NLM, 2016b). In Begründungsdokument des MAK-Wertes wird eine Geruchswahrnehmungsschwelle für Triethylamin in Höhe von <0,09 ppm berichtet. In wässriger Lösung liegt die Wahrnehmungsschwelle bei 4 mg/L oder 2,21 ppm, dokumentiert in der MAK-Begründung aus einer anderen Veröffentlichung (Greim, 1996).

In einem Entwurf der US-FDA („Food and Drug Administration“) für einen PDE-Wert für Triethylamin (ICH, 2015) wird eine Spanne von 0,0022 bis 0,48 mg/m³ für die Geruchswahrnehmung angegeben. SCOEL („Scientific Committee on Occupational Exposure Limits“) dokumentiert einem Maximalwert von 2,7 mg/m³ für die Geruchswahrnehmung (SCOEL, 1999).

Mit der "triangle bag method" wurde für Triethylamin eine Geruchsschwelle von 0,0054 ppm (22,7 µg/m³) ermittelt (Nagata, 2003).

1.4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Triethylamin kann in Kontakt mit Nitrit zur Bildung von N-Nitrosodiethylamin führen. Allerdings geschieht dies nur in geringem Ausmaß. Im Gegensatz zum Diethylamin, einem starken Nitrosaminbildner, wird durch Triethylamin nur 1/500 der Menge an N-Nitrosodiethylamin gebildet (Greim, 1996). Genauere Angaben liegen nicht vor.

1.5 Bewertung

1.5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Die US-EPA (2016) leitet auf Basis der subchronischen Rattenstudie von Lynch et al. (1990) eine inhalative Referenzkonzentration (RfC) in Höhe von $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ab. Dabei bewertet sie das Verhalten der Ratten in der höchsten Konzentrationsgruppe (Augen werden geschlossen gehalten, Schnauzen im Fell versteckt) nicht als Hinweis auf Adversität, sondern setzt den NOAEC der Studie auf Höhe dieser Konzentration fest. Die von der US-EPA berechnete RfC ist im Vergleich zu allen anderen Werten deutlich niedriger. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein Gesamtextrapolationsfaktor in Höhe von 3000 gewählt wurde. Für weitere Details siehe Tab. 1-5.

Das kalifornische OEHHHA (2002) legt auf Grundlage der gleichen Studie (Lynch et al., 1990) einen REL-Wert („reference exposure level“), der ebenfalls den Schutz der Allgemeinbevölkerung zum Ziel hat, in Höhe von $185 \mu\text{g}/\text{m}^3$ fest. Im Gegensatz zu der US-EPA bewertet OEHHHA das Verhalten der Tiere in der hohen Konzentrationsgruppe durchaus als advers und geht somit von einem NOAEC in Höhe der niedrigen Konzentrationsgruppe aus. Zudem verzichtet sie auf einen Extrapolationsfaktor für die chronische Exposition des Menschen sowie auf einen zusätzlichen Faktor für Datenunsicherheiten. Für weitere Details siehe Tab. 1-5.

Der Arbeitsplatzgrenzwert in Deutschland (AGW) liegt bei $4,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (AGS, 2015). Er entspricht dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft abgeleiteten MAK-Wert (Greim, 1996). Als Grundlage der Ableitung diente die Arbeit von Åkesson et al. (1985) an 2 Freiwilligen, die für 8 h gegenüber verschiedenen Konzentrationen Triethylamin exponiert waren. Weitere Studien werden als unterstützend bewertet. Informationen zu angewendeten Unsicherheitsfaktoren liegen nicht vor.

SCOEL leitete ebenfalls einen Schichtmittelwert in Höhe von $4,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ ab. Als Grundlage wird die Studie von Järvinen et al. (1999) benannt. In dieser Untersuchung an vier Freiwilligen wurde ein NOAEC in Höhe von $3 \text{ mg}/\text{m}^3$ und ein LOAEC von $6,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ bestimmt. Informationen zu angewendeten Unsicherheitsfaktoren liegen nicht vor.

Im Registrierungsdossier für Triethylamin (ECHA, 2016) wird ein DNEL („Derived no effect level“) für die systemisch, inhalative Exposition von Arbeitern in Höhe von $8,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ abgeleitet. Vermutlich wurde die Studie von Lynch et al. (1990) als Bewertungsgrundlage herangezogen. Informationen zu den verwendeten Unsicherheitsfaktoren liegen auch hier nicht vor.

Die von IFA (2016) veröffentlichten Arbeitsplatzgrenzwerte liegen für den Schichtmittelwert zwischen $3 \text{ mg}/\text{m}^3$ (Polen) und $100 \text{ mg}/\text{m}^3$ (USA-OSHA). Häufig liegt der Schichtmittelwert bei $4,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (z.B. Deutschland, Frankreich, Schweiz) bzw. $8,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ (z.B. Italien, Ungarn, Türkei).

Der aktuelle NIK-Wert für Triethylamin (AgBB, 2015) liegt bei $42 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und basiert auf dem in Deutschland geltenden Arbeitsplatzgrenzwert in Höhe von $4200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (AGS, 2015). Von ANSES liegt eine CLI (Concentration Limite d'Intérêt) von $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vor, die auf dem RfC der US EPA in gleicher Höhe beruht (EC, 2013).

Die US-FDA berechnet einen PDE-Wert („Permitted Daily Exposure“) für Triethylamin in Höhe von $62,5 \text{ mg}/\text{Tag}$. Bei ihrer Ableitung stützen sie sich auf die subchronische Studie an Ratten von Lynch et al. (1990) und einer NOAEC in Höhe von $1022,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (ICH, 2015).

Tab. 1-5. Leitwerte verschiedener Organisationen für Triethylamin in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition

Risikowert Parameter/Organisation Bezeichnung	US-EPA (2016) Inhalation RfC	OEHHA (2002) Inhalation REL
Jahr	1991 (2003 letztes update)	2002
Organ/kritischer Effekt	Keine Effekte	Augenreizung
Studie	Lynch et al. (1990)	Lynch et al. (1990)
Spezies	Ratte	Ratte
Basis	NOAEC 1022,2 mg/m ³	NOAEC: 103,4 mg/m ³
Adjustiert (kont. Exposition)	NOAEC _{Zeitadjustiert} : 182,5 mg/m ³ NOAEC _{HEC} : 19,5 mg/m ³	NOAEC _{Zeitadjustiert human} : 18,5 mg/m ³
Extrapolationsfaktoren		
Unsicherheit	10	
Interspezies	3	10
Intraspezies	10	10
Zeitextrapolation	10	
Gesamt		
Wert (mg/m ³)	0,007	0,185 mg/m ³

1.5.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Als Grundlage für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes wird die 14-Wochen Studie von NTP herangezogen, zu der jedoch kein veröffentlichter Bericht verfügbar ist. Es liegen lediglich online veröffentlichte Ergebnistabellen vor (NTP, 1998a). Allerdings rechtfertigen es der allgemein hohe Standard der NTP-Studien sowie die gute Darstellung der Ergebnisse in den Tabellen, diese Studie als Datengrundlage zu verwenden.

Obwohl zahlreiche Untersuchungen an Freiwilligen und Exponierten am Arbeitsplatz vorliegen, sind diese Studien allesamt nicht für eine Ableitung geeignet. Die Gründe hierfür sind die sehr geringen Probanden- bzw. Teilnehmerzahlen, aber auch die mögliche Exposition der Arbeiter am Arbeitsplatz gegenüber anderen Substanzen. Die Rattenstudie von Lynch et al. weist eine gute Dokumentation auf und wurde bereits von zahlreichen anderen Organisationen als Bewertungsgrundlage gewählt (siehe Kapitel 1.5.1), allerdings kommt sie von ihrer Qualität nicht an die Untersuchungen des NTP heran.

Als POD wird der LOAEL in Höhe von 12,5 ppm (= 52,5 mg/m³) gewählt. Bei dieser Konzentration waren bei beiden getesteten Spezies (Ratte und Maus) Effekte zu beobachten. Bei Ratten wurden in den Nasen Hyperplasien des respiratorischen Epithels beobachtet, bei Mäusen Hyperostose in der Nasenhöhle. Der Effekt in Mäusen ist bereits bei 12,5 ppm, der niedrigsten getesteten Konzentration in fast allen Tieren (10/10 Männchen, 8/10 Weibchen) zu beobachten. Bei Hyperostose handelt es sich um eine Vermehrung der Knochensubstanz, die mit Reizungen und Gewebeveränderungen einhergehen kann.

Für weitere Details siehe Tab. 1-6.

Tab. 1-6. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für Triethylamin (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/m ³)	Extrapolationsfaktor LOAEC→ NAEC	Inter- spezies	Intra- spezies	Zeit	Wert (mg/m ³)	Basisstudie
Hyperostose in der Nasen- höhle	52,5 (9,4#) (LOAEC)	3	2.5	10	2	0,063	(NTP, 1998a)

umgerechnet auf kontinuierliche Exposition (x 6/24 x 5/7)

Bei der Extrapolation des korrigierten LOAECs (9,4 mg/m³) auf eine lebenslange Exposition der Allgemeinbevölkerung werden folgende Faktoren angewendet:

- ▶ LOAEC→ NAEC Extrapolation: Faktor 3

Da in der NTP-Studie bereits in der niedrigsten getesteten Konzentration (52,5 mg/m³) eine hohe Inzidenz an betroffenen Tieren zu beobachten war, ist ein Extrapolationsfaktor von 3 von LOAEC zu NAEC angemessen.

- ▶ Berücksichtigung der nur subchronischen Expositionszeit: Faktor 2
- ▶ Interspeziesextrapolation: Faktor 2,5

ECA-Bericht 29 (EC, 2013) sieht für die Interspeziesextrapolation bei lokalen Effekten keine Korrektur für Unterschiede im systemischen Metabolismus vor. Für die verbleibenden Unsicherheiten wird ein Wert in Höhe von 1 gewählt, falls der Effekt auf einer einfachen Zerstörung der Zellmembranen beruht. Ein Standard-Wert in Höhe von 2,5 wird gewählt, wenn die Effekte auf einen lokalen Metabolismus oder Rezeptorbindungsreaktionen zurückzuführen sind.

Für Triethylamin wird ein Faktor in Höhe von 2,5 gewählt, da gezeigt werden konnte, dass organische Amine mittels einer Säure-Base-Reaktion Rezeptoren für sensorische Irritationen aktivieren (Nielsen et al., 2007).

- ▶ Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität bei der Allgemeinbevölkerung: Faktor 10

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit (ohne den Faktor zur Umrechnung auf kontinuierliche Exposition) 150. Daraus ergibt sich eine Konzentration von $9,4 / 150 = 0,063 \text{ mg/m}^3$.

Als EU-LCI (gerundet) für Trimethylamin wird somit eine Konzentration von 60 µg/m³ vorgeschlagen.

Der hier abgeleitete EU-LCI-Wert liegt ca. 1,5-fach über dem NIK-Wert in Höhe von 42 µg/m³. Allerdings ist dieser Wert nicht toxikologisch begründet, sondern entspricht dem AGW für Triethylamin geteilt durch 100.

Der vorgeschlagene EU-LCI von 60 µg/m³ liegt oberhalb der mit der "triangle bag method" bestimmten Geruchschwelle von 0,0054 ppm (22,7 µg/m³) (Nagata, 2003). Es ist somit möglich, dass es auch bei Einhalten des EU-LCI zu geruchlichen Wahrnehmungen kommt.

1.6 Quellenverzeichnis

AgBB, Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VVOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten.

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf

AGÖF, Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e.V (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013).

<http://agoef.de/agoef/oewerte/orientierungswerte.html>

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2015) Technische Regeln für Gefahrstoffe – Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006. BArBl Heft 1/2006 S. 41-55. Zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2015 S. 139-140 [Nr. 7] (v. 02.03.2015) Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-900_content.html

Åkesson B, Bengtsson M, Florén I (1986) Visual disturbances after industrial triethylamine exposure. International Archives of Occupational and Environmental Health 57:297-302

Åkesson B, Florén I, Skerfving S (1985) Visual disturbances after experimental human exposure to triethylamine. British Journal of Industrial Medicine 42:848-850

Brieger H, Hodes WA (1951) Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 3:287-291

EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. JOINT RESEARCH CENTRE, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit.

<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC83683>

ECHA, European Chemicals Agency (2016) Information on Chemicals - Registered Substances. Online:

<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

EFSA, European Food Safety Authority (2015) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). The EFSA Journal 13 (1):3998

EPA, Environmental Protection Agency (2016) Integrated Risk Information System (IRIS). online: <http://www.epa.gov/IRIS/>

Greim H (1996) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 22. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim

ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2015) Draft PDEs for Triethylamine and for Methylisobutylketone. Released for Consultation at Step 2 of the ICH Process on 11 June 2015 by the ICH Steering Committee. <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm467089.pdf>

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2016) GESTIS - Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen. <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>

ILS, Integrated Laboratory Systems (1998) Triethylamine. Review of Toxicological Literature (Update of July 1997 Review). prepared for Zeiger, E., National Institute of Environmental Health Sciences.

http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/triethylamine_508.pdf

Järvinen P, Engström K, Riihimäki V, Ruusuvaara P, Setälä K (1999) Effects of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye. Occupational and Environmental Medicine 56:1-5

Lynch DW, Moorman WJ, Lewis TR, Stober P, Hamlin RD, Schueler RL (1990) Subchronic inhalation of triethylamine vapor in Fischer-344 rats: organ system toxicity. Toxicology and Industrial Health 6:403-414

Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Environment

http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf

Nielsen GD, Wolkoff P, Alarie Y (2007) Sensory irritation: risk assessment approaches. Regulatory Toxicology and Pharmacology 48:6-18

NLM, U.S. National Library of Medicine (2016a) ChemIDplus Lite. online: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>

NLM, U.S. National Library of Medicine (2016b) Hazardous Substances Data Bank (HSDB). online: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

NLM, U.S. National Library of Medicine (2016c) PubChem. online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

NTP, National Toxicology Program (1998a) TOX-78: Toxicity Report Tables & Curves. Pathology Tables, Survival and Growth Curves from NTP. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health.
http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/views/?action=main.dataReview&bin_id=2127

NTP, National Toxicology Program (1998b) Triethylamine - 11038-A. <http://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-11038-a.html#Short-Term-Toxicity>

OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2002) Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. September 2002. Chronic Toxicity Summary Triethylamine. California Environmental Protection Agency.
<http://oehha.ca.gov/media/downloads/air/document/121448.pdf>

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (1999) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Triethylamine. SCOEL/SUM/55. September 1999. European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion

Tkachev PG (1971) [Hygienic assessment of the effect of inhalation of small concentrations of aliphatic ethylamines]. Gig Sanit 36:8-11

Yoshida T, Ono Y, Muto S, et al. (2001) Visual disturbances among workers exposed to triethylamine in a foundry in Japan. Journal of Occupational Health 43:199-200

Tab. 1-7. Data compilation sheet triethylamine (TEA)

Rapporteur, Date					
Compound	Triethylamine			Data collection sheet	
N° CAS 121-44-8	EU-Classification: F; R11, Xn; R20/21/22, C; R35 CLP: Flam. Liq.2 (H225), Acute Tox. 4 (H302, H312, H332), Skin Corr. 1A (H314)				
1 ppm = 4,2 mg/m³					
Organization Name	US-EPA	DFG	SCOEL	OEHHA	Reach registrants
Risk Value Name	Inhalation RfC	MAK	TWA / STEL	Inhalation REL	DNEL
Risk Value (µg/m³)	7	4200 (1 ppm)	4200 (1 ppm)	200 (40 ppb)	8400 (2 ppm)*
Reference period	chronic	Chronic (worker)	Chronic (worker)	Chronic	Chronic (DNEL _{Worker long term})
Risk Value (µg/m³) Short Term (15 min)	-	8200 (2 ppm)	12600 (3 ppm)	-	12600 (DNEL _{Worker acute})
Year	1991 (2003 last update)	1996, updated 2002	1999	2002	2011, updated 2016
Key Study	Lynch et al. (1990) Sub-chronic inhalation of triethylamine vapor in Fisher-344 rats: Organ system toxicity	Åkesson et al. (1985) Visual disturbances after experimental human exposure to triethylamine. And additional supporting studies	Järvinen et al. (1999) Effect of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye.	Lynch et al. (1990) and Brieger and Hodes (1951)	Not indicated. Study from Lynch et al (1990) reported as „key“ study for repeated dose inhalation
Study type	28 weeks inhalation study (0, 25 or 247 ppm)	Volunteer study (10, 18, 34 and 48 mg/m³ for 8 h)	Volunteer study (3.0, 6.5, 40.6, mg/m³)	28 weeks inhalation study (0, 25 or 247 ppm); 6 week inhalation study (199 or 414 mg/m³)	28 weeks inhalation study (0, 25 or 247
Species	Fisher-344 rats (50/sex/ group)	Human	Human	Rats (50/sex/ group); Rabbits (6-12/group)	Fisher-344 rats (50/sex/ group)
Duration of exposure in key study	6 h/d, 5 d/w for 28 weeks	Once for up to 8 h	Once for 4 h	6 h/d, 5 d/w for 28 weeks; 7 h/d, 5 d/w for 6 weeks	6 h/d, 5 d/w for 28 weeks
Critical effect	No critical effect	Visual changes with associated oedema of the cornea	Marked oedema and microcysts in the corneal epithelium	Eye irritation; lung and liver toxicity	Local irritation
Critical dose value	NOAEC: 1022.2 mg/m³ (247 ppm)	NOAEC (8h): 10 mg/m³	NOAEC (4h): 3.0 mg/m³	NOAEC: 103.4 mg/m³ (25 ppm) from Lynch et al.	NOAEC _{systemic} : 1020 mg/m³ NOAEC _{acute} : 103.3 mg/m³
	LOAEC: none		LOAEC (4h): 6.5 mg/m³	LOAEC: 199 mg/m³ (48 ppm) from Brieger and Hodes	LOAEC _{systemic} : 103.3 mg/m³
Adjusted critical dose	NOAEL _{timeadjusted} : 182.5 mg/m³ NOAEL _{HEC} : 19.5 mg/m³	chronic	chronic	NOAEL _{time adjusted human} : 18.5 mg/m³	
Single Assessment	UF _H 10 x UF _A 3 x UF _S 10 x	Not indicated	No factors considered	UF _H 10 x UF _A 10 = 100	Not indicated

factors	UF _D 10 = 3000				
Other effects					
Remarks					
UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study UF _D data deficiencies					

*calculated in the context of this evaluation

1.7 Fact and data compilation sheet for triethylamine

Tab. 1-8. Fact sheet triethylamine

Rapporteur, Date			
Compound	Triethylamine		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	60
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2016
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	612-004-00-5
EC-No.	5	EINECS	204-469-4
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	121-44-8
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Flam. Liq.2 (H225), Acute Tox. 4 (H302, H312, H332), Skin Corr. 1A (H314)
Molar Mass	8	[g/mol]	101.2
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	NTP (1998a), TOX-78: Toxicity Report Tables & Curves. Pathology Tables, Survival and Growth Curves from NTP, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health. http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/views/?action=main.dataReview&bin_id=2127 NTP (1998b), Triethylamine - 11038-A, http://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-11038-a.html#Short-Term-Toxicity
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat	Fisher-344/N rats (10/sex/ group) and B6C3F1 mice (10/sex/ group)
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	Subchronic, 90 days
Exposure duration	14	h/d, d/w	6 h/d, 5 d/w
Critical end-point	15	Effect (s), site of	Rats: hyperplasia of the respiratory epithelium Mice: hyperostosis in the nasal cavity
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	LOAEC
POD value	17	[mg/m³] or ppm	LOAEC: 52.5 mg/m³ (25 ppm)
Assessment Factors (AF)	18		
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	6 h/d, 5 d/w

AF study length	20	sc→c	2
Route-to-route extrapolation factor	21		
AF Dose-response	22a	LOAEC→NOAEC	3
	22b		
Interspecies differences	23a	Remaining differences	2.5
	23b		
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - general population	10
AF (sensitive population)	25		
Other adjustment factors	26		
Quality of database			
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	150
POD/TAF	28	Calculated value [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ and ppb]	63 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and 15.0 ppb
Molar adjustment factor	29		
Rounded value	30	[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	60
Additional comments	31		
1 ppm = 4.2 mg/m ³ (23 °C)			
Rationale Section	32		

Rationale for critical effects

Several animal studies in rats, mice and rabbits with triethylamine showed irritating effects on eyes and the respiratory system which were dependent on dose and time. Available data from human experimental studies and studies at workplaces support the finding that local effects on the eyes ("blue haze" and other effects) are the predominant effect in exposed humans.

The derivation of the EU-LCI is based on a 14-week study (90 day study) from NTP. Despite the fact that no published report for this study is available the study was chosen because of the generally good quality of NTP studies and the good presentation of results available online.

There are a number of studies with human volunteers and workers with occupational exposure to TEA, which, however, are not adequate for the derivation of the EU-LCI. The reasons are a very low number of participants, but also the possible exposure of workers to other substances at the workplace. A study with rats (Lynch et al., 1990) provides a sufficiently sound documentation and has been used by other organizations as basis of evaluation. However it does not reach the quality of data presented by NTP.

Rationale for starting point

The derivation of the EU-LCI value is based on a subchronic inhalation study (90 days) in rats and mice. The LOAEC of 52.5 mg/m³ for hyperplasia in the respiratory epithelium in rats and hyperostosis in the nasal cavity of mice serves as a POD.

Rationale for Extrapolation factors

- LOAEC → NAEC extrapolation: factor 3
- Adjusted study length factor: 2 (subchronic study)

- Interspecies differences: 2.5 (According to the ECA report No. 29, no correction has to be made for differences in systemic metabolism when the POD is related to local effects. For remaining uncertainties, a value of 1 is used for remaining specific differences for effects on skin, eye and GI tract if the mode of action implies only a simple destruction of membranes, and a default value of 2.5 is used for effects on the skin, eye and GI tract if local metabolism or receptor binding reactions are involved. A factor of 2.5 for TEA is used, because it could be shown that organic amines activate a sensory irritant receptor by an acid base reaction (Nielsen et al., 2007).
- Intraspecies differences: 10

Total extrapolation factor: 150, leading to a value of 63 µg/m³.

The following EU-LCI is proposed for triethylamine: 60 µg/m³. The derived value is higher than the odor threshold of 0.0054 ppm (22.7 µg/m³) reported as determined by the triangle bag method (Nagata, 2003). Thus, odor perception is likely at the proposed EU-LCI.

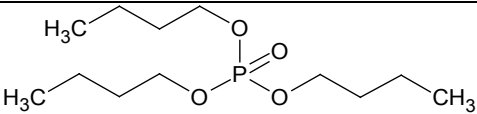
References

- Åkesson, B.; Florén, I.; Skerfving, S. (1985) Visual disturbances after experimental human exposure to trimethylamine. *British Journal of Industrial Medicine*, 42, 848-850
- Brieger, H.; Hodes, W.A. (1951). Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, 3, 287-291
- Järvinen, P.; Engström, K.; Riihimäki, V.; Ruusuvaara, P.; Setälä, K. (1999). Effects of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye. *Occupational and Environmental Medicine*, 65, 1-5
- Lynch, D.W.; Moorman, W.J.; Lewis, T.R.; Stober, P.; Hamlin, R.D.; Schueler, R.L. (1990). Subchronic inhalation of triethylamine vapor in Fischer-344 rats: organ system toxicity. *Toxicology and Industrial Health*, 6, 403-414
- Nielsen, G.D.; Wolkoff, P.; Alarie, Y. (2007) Sensory irritation: risk assessment approaches, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48, 6-18
- NTP, National Toxicology Program (1998a), TOX-78: Toxicity Report Tables & Curves. Pathology Tables, Survival and Growth Curves from NTP, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health. http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/views/?action=main.dataReview&bin_id=2127
- NTP, National Toxicology Program (1998b), Triethylamine - 11038-A, <http://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-11038-a.html#Short-Term-Toxicity>

2 Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Tributylphosphat

2.1 Stoffidentifikation

Tab. 2-1. Stoffidentifikation Tributylphosphat

IUPAC-Name	Tributyl phosphate
Synonyme	TBP, TnBP, Phosphorsäure-tri-n-butylester
CLP-Index-Nr.	015-014-00-2
EG-Nr.	204-800-2
CAS-Nr.	126-73-8
Summenformel	$C_{12}H_{27}O_4P$
Strukturformel	

2.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Tab. 2-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Tributylphosphat (ATSDR, 2012; ECHA, 2016)

Stoffname	Tri-n-butylphosphat
Molmasse (g/mol)	266,31
Schmelzpunkt (°C)	< -80
Siedepunkt bei 1013 hPa (°C)	289 (Zersetzung)
Dampfdruck (hPa) (25 °C)	0.00000346
Relative Gasdichte (Luft = 1)	9,2
Wasserlöslichkeit (g/L) (20 °C)	0,28
Verteilungskoeffizient lg KOctanol/Wasser (20 °C)	4
Umrechnung (23 °C)	1 ppm = 11,0 mg/m ³

2.1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Tri-n-butylphosphat (TBP) ist bei Raumtemperatur eine farb- und geruchlose, in Wasser nur wenig lösliche Flüssigkeit (ECHA, 2016). Das Hauptanwendungsgebiet des Stoffs (etwa 80 % des Gesamtvolumens) liegt im industriellen Bereich als Bestandteil in Hydraulikflüssigkeiten von Flugzeugen sowie als Lösemittel in der Extraktion und Reinigung seltener Erden. In geringerem Umfang wird TBP auch als Entschäumer Zementverschalungen von Ölbohrlöchern zugesetzt, dient als Zusatz zur Verhinderung von Lufteinschlüssen bei Beschichtungen und Fußbodenbelägen und als Trägermaterial für Fluoreszenzfarbstoffe (OECD, 2002) sowie als Weichmacher in Zelluloseestern und Vinylharzen (HSDB, 2015).

2.2 Exposition

2.2.1 Innenraumluft

In den Angaben der aktuell verfügbaren AGÖF-Liste (2013) zum Vorkommen von TBP in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten lagen bei 715 untersuchten Proben alle Messungen unter der Bestimmungsgrenze von 1 µg/m³. Mit empfindlicheren Untersuchungsmethoden wurden jedoch in Untersuchungen in Europa TBP-Konzentrationen (Medianwerte) im Bereich

von 0,6 - 20 ng/m³ in Privathäusern, 2,3 - 20 ng/m³ (Büros), 2,78 - 37,9 ng/m³ (Schulen) und 6,0 - 20,69 ng/m³ in Kraftfahrzeugen gemessen (Zhou et al., 2016). In einer neueren Untersuchung in 63 Kindertagesstätten in Deutschland wurde ein Medianwert von 2,2 ng/m³ (95. Perzentil 7,4 ng/m³) ermittelt (Fromme et al., 2014), dieser Wert liegt etwas unter den Medianwerten (3,5 - 18 ng/m³), die in anderen Untersuchungen von Kindertagesstätten berichtet werden (Zhou et al., 2016). Höhere Medianwerte (bis zu 560 ng/m³) wurden in Läden gemessen (Zhou et al., 2016). TBP wurde außerdem regelmäßig in der Kabinenluft von Passagierflugzeugen nachgewiesen, dabei lag in 981 Messungen der Medianwert bei 400 ng/m³ der Maximalwert bei 21,8 µg/m³ (Crump et al., 2011).

2.2.2 Gesamtexposition und Monitoringdaten

In der oben genannten Untersuchung in Kindertagesstätten wurde in Urinproben von 312 Kindern im Alter von 22 - 80 Monaten, die diese Tagesstätten besuchten, der TBP-Metabolit Dibutylphosphat mit einem Median von 0,2 µg/l (95. Perzentil 0,9 µg/l) nachgewiesen (Fromme et al., 2014).

In einer Untersuchung von 14-Mutter-Kind-Paaren aus dem Bayerischen Mutter-Kind-Biomonitoring-Survey wurden insgesamt 28 Urinproben der Kinder (0,5 und 3-5 Monate nach der Geburt) und 42 Proben ihrer Mütter (in der Schwangerschaft, zur Geburt und 2 Monate danach) ausgewertet. Als Maß der TBP-Belastung diente wiederum die Konzentration des Metaboliten Dibutylphosphat. Dessen Konzentration lag im Median (95. Perzentil) bei den Kindern bei 0,45 (1,78) µg/l, bei den Müttern bei 0,24 (2,02) µg/l (Mach C. et al., 2012).

Nach Abschätzungen der von der US-amerikanischen FDA vom Juli 1986 bis zum April 1991 durchgeführten Total Diet Study belief sich die mittlere tägliche orale Zufuhr an TBP bei 6-11 Monate alten Kindern auf 3 ng/(kg KG x d), bei 2 Jahre alten Kindern auf 2,5 ng/(kg KG x d), bei 14 - 16-jährigen Mädchen auf 0,5 ng/(kg KG x d), bei Jungen dieses Alters auf 0,7 ng/(kg KG x d), für Erwachsene von 25 - 30 Jahren auf 0,3 ng/(kg KG x d) und für 60-65 Jahre alte Personen auf 0,4 ng/(kg KG x d) (HSDB, 2015).

2.3 Toxikokinetik

Systemische Wirkungen nach inhalativer und oraler Exposition von Versuchstieren belegen, dass TBP über diese Pfade resorbiert wird. Zur Resorption bei inhalativer Exposition liegen jedoch keine quantitativen Angaben vor. Nach oraler Verabreichung von 10 oder 350 mg/(kg KG x d) an Ratten wurde TBP vollständig aufgenommen. Nach dermalen Applikation dieser Dosen an gelöstem TBP wurden 40 bzw. 56 % binnen 4 h bzw. nach 30 - 60 min resorbiert (DFG, 2000). In entsprechenden Untersuchungen an Minischweinen lag die dermale Resorption hingegen bei < 5 % (ECHA, 2016). Über eine Aufnahme luftgetragenen TBPs über die Haut liegen keine Angaben vor.

Nach einmaliger oraler Gabe von 10 mg ¹⁴C-markiertem TBP/kg KG an Ratten wurden maximale Plasmaspiegel binnen 90 - 140 min, nach Gabe von 3540 mg/kg KG binnen 180 - 400 min erreicht. 7 d nach Verabreichung fanden sich unabhängig von der Verabreichungsart (oral, dermal, i.v.) die höchsten Konzentrationen in Muskel-, Haut- und Fettgewebe (weniger als 1 % der applizierten Aktivität) und im Restkörper (1,5 %) (ECHA, 2016).

TBP wird durch Oxidation der Butylgruppen, Dealkylierungen und Reaktionen mit Glutathion metabolisiert. *In-vitro*-Untersuchungen mit Lebermikrosomen von männlichen Ratten zeigen eine rasche NADPH-abhängige Metabolisierung von TBP, wobei fast ausschließlich Dibutyl-(hydroxybutyl)phosphat gebildet wurde. Bei verlängerter Inkubationszeit und mit S9-Fraktion aus phenobarbitalinduzierter Rattenleber entstanden außerdem Butyl-di(hydroxybutyl)-phosphat und Dibutylhydrogenphosphat (DFG, 2000).

In-vivo-Untersuchungen mit i.p. oder oraler Verabreichung an Ratten ergaben, dass vom Körper aufgenommenes TBP nahezu vollständig metabolisiert wird. Als Metaboliten wurden eine Reihe hydroxylierter Oxidationsprodukte sowie dealkylierte Abbauprodukte identifiziert. Hauptmetabolit war mit 8

– 21 % der verabreichten Dosis Dibutylphosphat (Dibutylhydrogenphosphat), weitere, durch zusätzliche Hydroxylierungen oder/und Dealkylierungen gebildete Metabolite waren in erster Linie Monobutyldihydrogenphosphat, Butyl-(3-hydroxybutyl)-hydrogenphosphat und Butyl-bis(3-hydroxybutyl)-phosphat, auch eine Oxidation unter Bildung mehrerer 4-Butansäure-phosphate wurde nachgewiesen. In anderen Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurde als Dealkylierungsweg die Reaktion oxidierter TBP-Metabolite mit Glutathion unter Bildung von Dibutylhydrogenphosphat und S-Butylcystein beschrieben (DFG, 2000).

Die Elimination von ^{14}C -markiertem TBP bzw. dessen Metaboliten verläuft nach Untersuchungen an Ratten unabhängig von der Zufuhr (oral, dermal, i.v., i. p.) und dem Geschlecht der Tiere in erster Linie mit dem Urin (50 – 86 %), in geringerer Menge auch mit der Atemluft (2 – 10 %) und den Faeces (4 – 19 %). Dabei wird der überwiegende Anteil der ^{14}C -Aktivität binnen 48 h und 90 % binnen 5 d ausgeschieden. Ähnliche Befunde ergaben sich auch bei Minischweinen, von denen nach i.v. Gabe etwas über 80 % der verabreichten ^{14}C -Aktivität im Urin ausgeschieden wurden, größtenteils binnen der ersten 6 h (DFG, 2000). Bei Ratten wurden insgesamt 18 oxidierte und dealkylierte Metaboliten im Urin nachgewiesen, die Hauptmetaboliten waren Dibutylhydrogenphosphat, Butyl-(3-hydroxybutyl)-hydrogenphosphat und Butyl-(4-butansäure)-hydrogenphosphat (BG Chemie, 2000).

2.4 Wirkungen

Zu gesundheitlichen Wirkungen von TBP beim Menschen liegen nur wenige Angaben vor. Die Bewertung von TBP stützt sich daher auf tierexperimentelle Untersuchungen. Es liegen in erster Linie Befunde an Ratten und Mäusen mit oraler Verabreichung von TBP vor, nur zu akuten Effekten können auch Daten aus Inhalationsstudien herangezogen werden.

2.4.1 Irritative und akute Wirkungen

Berichtet wird ohne nähere Angaben bei beruflich gegenüber 15 mg/m^3 exponierten Personen über Übelkeit und Kopfschmerzen, in anderen Berichten werden starke Reizeffekte an Haut, Augen und Atemwegen genannt sowie Hinweise (ohne Angaben zur Exposition) auf eine Hemmung von Esterasen in Monozyten (DFG, 2000). Wegen des Fehlens wesentlicher Daten (z. B. zu Expositionsbedingungen, -zeit, Einwirkung anderer Substanzen) können diese Angaben nicht zur Bewertung herangezogen werden. Untersuchungen mit kontrollierter inhalativer Exposition von Probanden liegen nicht vor.

In Inhalationsstudien an Ratten traten nach zusammenfassenden Angaben aus mehreren Untersuchungen nach 4 h Exposition gegenüber $72,5 \text{ ppm}$ (790 mg/m^3) Reizeffekte (Tränenfluss, erschwerte Atmung) und verminderte Beweglichkeit auf, ab 194 ppm (2115 mg/m^3) ausfallende Reflexe, bei 384 ppm (4186 mg/m^3 , entsprechend der LC_{50}) bei überlebenden Tieren nach 28 d pathologische Veränderungen an Lunge, Leber, Milz, Nieren und Verdauungstrakt. Bei $18,6 \text{ ppm}$ (203 mg/m^3) wurden nach 6 h Exposition keine Symptome verzeichnet. Bei Katzen führten 8 h Exposition gegenüber 227 ppm (2474 mg/m^3) zu Schleimhautreizungen, zentralnervösen Symptomen, Dyspnoe und Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, die Tiere starben binnen 8 d (DFG, 2000).

Flüssiges TBP führt auf der Haut zu leichten bis mäßigen, reversiblen Hautreizungen, ebenso am Auge. Eine hautallergene Wirkung lässt sich aus den Tierversuchen und Erfahrungen beim Menschen nicht belegen (DFG, 2000). Zu atemwegsensibilisierenden Effekten liegen keine Angaben vor.

2.4.2 Neurotoxische Wirkungen

TBP zählt zur Gruppe der Organophosphate. Eine Reihe von Vertretern dieser Stoffgruppe zeigt akute anticholinerge oder verzögert auftretende spezifische neurotoxische Effekte (verzögerte Neuropathie). Zusammengefasst ergibt sich folgendes Bild (DFG, 2000):

In einer Prüfung auf akute neurotoxische Wirkungen zeigten sich bei Ratten bei der eingesetzten oralen Dosis von 1000 mg/kg KG verminderte Griffstärke und verminderte motorischer Aktivität, die von Autoren nicht auf eine spezifische neurotoxische Wirkung zurückgeführt wird, sondern als Folge

allgemein toxischer Effekte gesehen wird, die auch bereits bei niedrigeren Dosen auftreten. In einer subakuten Studie mit 14 d Exposition von Ratten wurden bei den eingesetzten Dosen von 272 und 407 mg/(kg KG x d) elektrophysiologisch Veränderungen der Nervenleitung kaudaler Nerven beschrieben. Lichtmikroskopisch zeigten sich keine morphologischen Veränderungen, elektronenmikroskopisch Rückbildung der Schwannscheiden Zellen markloser Fasern, jedoch keine axonale Degeneration. In einer weiteren Studie an Ratten konnten nach subchronischer oraler Exposition für 13 Wochen mit bis zu 325 mg/(kg KG x d) keine Anzeichen neurotoxischer Effekte festgestellt werden.

Zwei Untersuchungen an Hühnern, die hinsichtlich einer verzögert auftretenden Neuropathie besonders empfindlich reagieren, ergaben bei oralen Dosierungen von zweimal 1500 mg/kg KG bzw. 1840 mg/kg KG keine Hinweise auf derartige Wirkungen. Auch die Aktivität der NTE (neuropathy target esterase) sowie der Acetylcholinesterase im Gehirn von Hühnern wurde nicht vermindert.

In einer Inhalationsstudie an Ratten und Kaninchen war nach 4-monatiger Exposition (5 h/d, 5 d/Woche) mit 5,1 bzw. 4,8 mg TBP/m³ kein Einfluss auf die Cholinesteraseaktivität in Serum und Erythrozyten feststellbar, während bei 13,6 mg/m³ eine Hemmung um ein Drittel verzeichnet wurde. Andere Endpunkte wurden in dieser Studie nicht untersucht. Wegen der unzureichenden Dokumentation (keine Daten zu Kontrollgruppe und Zahl der Versuchstiere, Konzentrationen nicht analytisch geprüft) können diese Befunde nicht zur Bewertung herangezogen werden (BG Chemie, 2000). Angaben über weitere Inhalationsstudien liegen nicht vor.

Insgesamt ergeben sich keine Hinweise auf eine spezifische neurotoxische Wirkung von TBP.

2.4.3 Wirkungen bei wiederholter Exposition

Mit Ausnahme der oben genannten Untersuchung zur Cholinesterase liegen keine Inhalationsstudien vor.

In Untersuchungen mit oraler Verabreichung von TBP an Ratten erwies sich die Harnblase als Hauptzielorgan der toxischen Wirkung. In mehreren Studien mit subakuter bis subchronischer Exposition wurden außer einer Zunahme des Harnblasengewichts Veränderungen des Harnblasenepithels beobachtet, die bei chronischer Verabreichung auch zu neoplastischen Veränderungen führten (siehe Abschnitt "Kanerogenität"). Neben der Harnblase erwies sich auch die Leber als Zielorgan, hier wurden als Effekte erhöhtes Organgewicht sowie erhöhte Leberenzymwerte im Blutplasma beschrieben. Bei höheren Dosierungen (≥ 375 mg/(kg KG x d)) wurden zusätzlich auch Veränderungen in weiteren Organen, insbesondere der Nieren, beschrieben sowie erhöhtes Gewicht von Gehirn und Hoden und vermindertes Gewicht von Milz, Uterus und Herz (DFG, 2000).

In einer Untersuchung mit subchronischer Expositionsdauer erhielten Sprague-Dawley-Ratten (je 15 Männchen M und Weibchen F/Dosis) 13 Wochen im Futter 0, 8, 40, 200, 1000 bzw. 5000 mg TBP/kg Futter, entsprechend zugeführten Körperdosen von 0, 0,55, 2,8, 13,8, 68 bzw. 360 mg/(kg KG x d) (M) bzw. 0, 0,6, 3,4, 16,1, 81 oder 423 mg/(kg KG x d) (F). In der höchsten Dosisgruppe war bei Männchen und Weibchen die Gewichtszunahme vermindert bei zugleich verminderter Futteraufnahme. Das relative und absolute Lebergewicht war erhöht, ohne dass histopathologische Veränderungen feststellbar waren. Im Serum war die γ -Glutamyltranspeptidase-Aktivität erhöht, bei den Weibchen außerdem die Alaninaminotransferase-Aktivität sowie der Gehalt an Cholesterin, bei den Männchen Calcium und Albumin, außerdem war bei Männchen die partielle Thromboplastin-Zeit verlängert. Bei beiden Geschlechtern trat eine histopathologisch nachweisbare Hyperplasie des Harnblasenepithels auf. Diese war bei den Männchen auch bei 1000 mg/kg Futter noch nachweisbar, ebenso ein erhöhtes relatives und absolutes Lebergewicht (ohne histopathologische Veränderungen) und eine erhöhte Thrombozytenzahl im Blut. Der NOAEL lag in dieser Studie für die Weibchen bei 1000 mg/kg Futter (81 mg/(kg KG x d)), bei den Männchen bei 200 mg/kg Futter (13,8 mg/(kg KG x d)) (DFG, 2000; FMC, 1985).

Die Effekte auf die Harnblase wurden in einer weiteren Studie mit subchronischer Verabreichung an männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Kontrolle und höchste Dosis je 20, sonst 10/Gruppe) untersucht

(Arnold et al., 1997; BG Chemie, 2000). Die Tiere erhielten 10 Wochen lang 0, 200, 700 oder 3000 mg TBP/kg Futter, entsprechend – basierend auf Daten einer ähnlichen Studie mit derselben Futterdosierung – ca. 0, 9, 33 bzw. 143 mg/(kg KG x d) (ATSDR, 2012). Um einen Einfluss des pH-Werts im Urin auf die Effekte in der Harnblase zu untersuchen, erhielten eine zusätzliche Gruppe (n=10) zum Ansäuern des Urins zusätzlich zu TBP (3000 mg/kg Futter) Ammoniumchlorid (12300 mg/kg Futter), eine weitere Gruppe (n=10) nur Ammoniumchlorid (Kontrolle). Die Reversibilität der Effekte wurde in einer weiteren Gruppe geprüft, die nach Ende der Behandlung 10 Wochen lang TBP-freies Futter erhielt. In der höchsten TBP-Dosierung war die Gewichtszunahme vermindert, normalisierte sich aber in der Postexpositionsphase. Die Gabe von Ammoniumchlorid führte zu einer Ansäuerung des Harn-pH-Werts (von 7,5 auf 6,0) und zur Ausscheidung eines verdünnten Urins. Die Behandlung mit TBP führte bei der mittleren und hohen Dosis zu einer dosisabhängigen Zunahme der Inzidenz und Schwere von Hyperplasien im Blasenepithel (Inzidenz 0/10, 0/10, 8/10, 10/10); Ammoniumchlorid hatte nur einen geringen mindernden Effekt auf die Hyperplasie. Histologische Veränderungen in Magen und Niere zeigten sich nicht. Die Veränderungen in der Harnblase zeigten sich als noduläre und papilläre Hyperplasien mit submukösen Erweiterungen der Blutgefäße, fokale Epithelnekrosen mit Entzündungen und Ulzern, vereinzelt auch als Foci mit squamöser Metaplasie. Anhand licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Proliferation des Epithels als Regenerationsvorgang infolge der vorherigen Bildung fokaler Nekrosen erfolgte. Die mitotische Aktivität der Epithelzellen war dosisabhängig ab der mittleren Dosierung erhöht. Alle Effekte bis auf die submuköse Fibrose waren voll in der Postexposition reversibel. Kristalline oder amorphe Ablagerungen oder Blasensteine traten nicht auf. Der NOAEL in dieser Studie lag bei 9 mg/(kg KG x d).

Auch Dibutylphosphat, der Hauptmetabolit von TBP, führte bei oraler Exposition von Ratten zu einer vergleichbaren Schädigung des Harnblasenepithels. Der NOAEL für diesen Effekt lag in einer kombinierten "repeated dose and reproductive/developmental study" (nach OECD-Richtlinie 422) bei 30 mg/(kg KG x d) (OECD, 1994).

Die nicht-kanzerogenen und kanzerogenen Befunde nach chronischer Exposition von Ratten sind im folgenden Abschnitt beschrieben (siehe "Kanzerogenität").

Bei Mäusen steht die Wirkung von TBP auf die Leber im Vordergrund. In einer subchronischen Studie erhielten CD-1-Mäuse (je 15 Männchen M und Weibchen F/Dosis) 13 Wochen im Futter 0, 500, 2000 bzw. 8000 mg TBP/kg Futter, entsprechend zugeführten Körperdosen von 0, 91-102, 355-418 und 1248-1580 mg/(kg KG x d) (M) bzw. 0, 109-135, 429-527 und 1514-2020 mg/(kg KG x d) (F). Die Gewichtszunahme war bei den Weibchen in der höchsten Dosierung, bei den Männchen auch in der mittleren Dosierung vermindert. Ab der mittleren Dosierung war das relative und absolute Lebergewicht erhöht, histologisch bestand eine zentrilobuläre Hypertrophie. Nur in der höchsten Dosierung wurden im Serum erhöhte Werte von Albumin, Calcium sowie der Alaninaminotransferase bei beiden Geschlechtern und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase bei den männlichen Tieren verzeichnet; Hämatokrit und Erythrozyten waren bei den weiblichen Tieren leicht reduziert. Ab der mittleren Dosierung trat außerdem dosisabhängig eine Hyperplasie des Harnblasenepithels auf. Die niedrigste Dosierung verursachte keine behandlungsbedingten Effekte (NOAEL: 91-012 mg/(kg KG x d)) (Arnold et al., 1997; BG Chemie, 2000).

In einer weiteren Untersuchung an DDY-Mäusen mit Gabe von 0, 0,05, 0,2 bzw. 1 % TBP für 3 Monate im Futter (0, 71, 286 bzw. 1429 mg/(kg KG x d)) traten dosisabhängig Durchfall, verminderte Gewichtszunahme, erhöhtes Gewicht von Leber, Nieren und Hoden sowie vermindertes Uterusgewicht auf. Im Blut war bis auf einen erhöhten Harnstoffgehalt bei der höchsten Dosis keine Veränderung zu verzeichnen (keine weiteren Angaben) (BG Chemie, 2000; Mitomo, 1980). Hingegen wurde in einer Studie mit chronischer Exposition über 18 Monate keine Hyperplasie des Harnblasenepithels beobachtet (zu chronischen Effekten siehe folgenden Abschnitt "Kanzerogenität").

2.4.4 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In insgesamt acht Mutagenitätstests an unterschiedlichen Stämmen von *Salmonella typhimurim* zeigte TnBP mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem und bei Testung bis in den zytotoxischen Bereich keine mutagene Wirkung, bis auf eine nicht nach gültigen Richtlinien durchgeführte Untersuchung mit positivem Befund, jedoch ohne Dosisabhängigkeit. Auch in einem Test an verschiedenen Stämmen von *Escherichia coli* (nur in Abwesenheit exogenen Aktivierungssystems geprüft) ließ TnBP keine mutagene Wirkung erkennen. Untersuchungen an Säugerzellen (Ovarzellen des Chinesischen Hamsters) *in vitro* erbrachten mit und ohne exogenes Aktivierungssystem keine Hinweise auf mutagene Effekte im HPRT-Assay, auf Chromosomenaberrationen oder (nur ohne Aktivierungssystem geprüft) Induktion von Mikronuklei in CHO-Zellen und Mausembryonen (DFG, 2000; ECHA, 2016).

Auch Dibutylphosphat, der Hauptmetabolit von TBP, zeigte an Bakterien und Säugerzellen keine gentoxische Wirkung (OECD, 1994).

In vivo führte TnBP nach intragastraler Verabreichung von bis zu 1200 mg/kg KG einer bereits auf einen Teil der Tiere letal wirkende Dosis, an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten nach 12, 24 oder 36 h nicht zum vermehrten Auftreten von Chromosomenaberrationen. An der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* induzierte TnBP im SLRL-Assay keine geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Mutationen, führte jedoch zu häufigerer Sterilität der Männchen (DFG, 2000; ECHA, 2016).

Insgesamt ergeben sich aus diesen Befunden keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von TnBP *in vitro* oder *in vivo*. Eine Bewertung durch das ungarische Institut für Chemikaliensicherheit im Rahmen des fortlaufenden Aktionsplans der Gemeinschaft (Community Rolling Action Plan: CoRAP) stufte zwei der Mutagenitätsprüfungen an Bakterien, einen cytogenetischen Test sowie einen Mutagenitätstest an Säugerzellen *in vitro* und eine zytogenetische Prüfung *in vivo* als akzeptabel für eine Auswertung ein und kam ebenfalls zu dem Schluss, dass TnBP keine mutagene Wirkung aufweist (NICS, 2013b).

Kanzerogenität

In einer Kanzerogenitätsstudie erhielten Sprague-Dawley-Ratten (je 50 M und F/Dosis) 2 a lang 0, 200, 700 bzw. 3000 mg TBP/kg Futter. Die zugeführte mittlere Körperdosis lag bei 0, 9, 33 und 143 mg/(kg KG x d) (M) sowie 0, 12, 42 und 182 mg/(kg KG x d) (F). Die Mortalität wurde durch die Behandlung nicht erhöht. In der höchsten Dosierung war bei Männchen und Weibchen, in der mittleren Dosis bei den Weibchen die Gewichtszunahme verzögert, das Körpergewicht lag am Ende der Studie in diesen Gruppen 12 – 20 % unter dem der Kontrolle. Bei den männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe wurde eine rote Färbung des Urins beschrieben, die hämatologischen Untersuchungen und Urinanalysen waren zu allen Untersuchungszeitpunkten ohne Befund. Ab der mittleren Dosis zeigten sich in beiden Geschlechtern dosisabhängig Veränderungen der Harnblase mit epithelialen Hyperplasien und Papillomen, in der höchsten Dosis außerdem Übergangszellkarzinome und Plattenepithelkarzinome. Dabei erwiesen sich männliche Tiere im Vergleich zu weiblichen als stärker betroffen (siehe Tab. 2-3). Ein Zusammenhang mit der Bildung von Blasensteinen aus Calciumphosphat konnte nicht hergestellt werden. In der Leber mit TBP behandelter Tiere traten Adenome, jedoch keine Karzinome auf, wobei die Inzidenz auch bei der höchsten Dosierung noch im Bereich historischer Kontrollen lag. In der Schilddrüse männlicher Ratten wurde ein dosisabhängiger Trend für das Auftreten follikulärer Adenome festgestellt. In anderen Organen zeigten sich keine behandlungsbedingten histopathologische Veränderungen. Der NOAEL für nicht-kanzerogene Effekte lag in dieser Untersuchung bei ca. 9 bzw. ca. 12 mg/(kg KG x d) (Auletta et al., 1998b; BG Chemie, 2000; DFG, 2000).

Tab. 2-3. Inzidenz nicht-kanzerogener und kanzerogener Effekte bei Sprague-Dawley-Ratten nach zweijähriger Exposition gegenüber TBP im Futter

Organ/ Befund	Konzentration TBP im Futter (mg/kg Futter)			
	0	200	700	3000
Männchen				
Harnblase				
Hyperplasie	3/50	3/50	12/49	17/49
Papillom	0	0	2/49	23/49
Plattenepithelkarzinom	0	0	0	1/49
Übergangszellepithelkarzinom	0	0	0	6/49
Tumoren insgesamt	0	0	2/49	30/49
Leber, Adenome	0	1/50	1/50	3/50
Schilddrüse, follikuläre Adenome	0	0	2/31	4/48
Weibchen				
Harnblase				
Hyperplasie	1/50	1/50	5/49	29/49
Papillom	0	0	1/49	11/49
Plattenepithelkarzinom	0	0	0	0
Übergangszellepithelkarzinom	0	0	0	2/49
Tumoren insgesamt	0	0	1/49	13/49
Leber, Adenome	0	0	1/50	2/50
Schilddrüse, follikuläre Adenome	1/49	1/35	0	1/50

In einer entsprechenden Kanzerogenitätsstudie an CD-1-Mäusen wurden die Tiere (je 50 M und F/Dosis) 18 Monate lang mit 0, 150, 1000 oder 3500 mg TBP/kg Futter behandelt (Auletta et al., 1998a; BG Chemie, 2000; DFG, 2000); die zugeführten mittleren Körperdosen lagen bei 0, 29, 169, 585 mg/(kg KG x d) (M) bzw. 0, 24, 206, 711 mg/(kg KG x d) (F). Auch hier führte die höchste Dosis zu einer verminderten Gewichtszunahme bei beiden Geschlechtern, bei den Männchen außerdem zu erhöhter Mortalität. Harnblasentumoren traten, anders als bei Ratten, nicht auf. Bei Männchen und Weibchen war ab der mittleren Dosis das absolute und relative Lebergewicht signifikant erhöht, in der höchsten Dosis wurden eosinophile Veränderungen von Leberzellen beobachtet. Bei den Männchen war die Inzidenz gutartiger Leberzelladenome dosisabhängig erhöht (signifikant in der höchsten Dosierung), Karzinome der Leber traten nicht häufiger auf (Tab. 2-4). Bei weiblichen Mäusen war die Zunahme der Leberzelladenome nicht signifikant. In andern Organen traten keine von den Autoren als substanzbedingt betrachteten Veränderungen auf. Der NOAEL lag bei 29 mg/(kg KG x d) (M) bzw. 24 mg/(kg KG x d) (W).

Tab. 2-4. Inzidenz nicht-kanzerogener und kanzerogener Effekte bei CD-1-Mäusen nach 18 Monaten Exposition gegenüber TBP im Futter

Organ/ Befund	Konzentration TBP im Futter (mg/kg Futter)			
	0	150	1000	3500
Männchen				
Leber				
Adenome	3/50	6/50	7/50	10/50
Karzinome	4/50	4/50	3/50	3/50
Weibchen				
Leber				
Adenome	0	0	1/50	2/50
Karzinome	0	0	0	0

2.4.5 Reproduktionstoxizität

Daten beim Menschen liegen nicht vor.

Die reproduktionstoxische Wirkung von TBP wurde in einer 2-Generationen-Studie (nach US-EPA-Richtlinie) an Sprague-Dawley-Ratten geprüft (DFG, 2000; Tyl et al., 1997). Je 30 Männchen (M) und Weibchen (F) erhielten 0, 200, 700 oder 3000 mg TBP/kg Futter verabreicht, entsprechend zugeführten Körperdosen von 0, 10-20, 35-70 oder 160-330 mg/(kg KG x d). Die F0-Generation wurde für 10 Wochen vor der Verpaarung behandelt, während der dreiwöchigen Verpaarungsphase und im Anschluss die Weibchen bis zum 21. Tag nach der Geburt der Jungtiere. Ab ihrer Entwöhnung am 21. Tag nach der Geburt wurden diese (F1-Generation) wiederum 11 Wochen behandelt und daraufhin für die F2-Generation verpaart.

Bei den adulten Tieren zeigte sich bereits ab der niedrigsten Dosierung eine vorübergehende Minderung der Gewichtszunahme bei F0- und F1-Weibchen sowie leichte Hyperplasie des Harnblasenepithels bei Männchen (F0, F1) und F0-Weibchen. Ab der mittleren Dosierung wurden bei F0- und F1-Weibchen außerdem zentrilobuläre Hypertrophien der Leber festgestellt, bei der höchsten Dosierung auch Nierenbeckenepithelhyperplasien. Die Fertilität wurde nicht beeinflusst. Bei den Jungtieren beider Generationen wurde in der höchsten Dosierung an allen Tagen nach der Geburt bis zur Entwöhnung eine verminderte Gewichtszunahme beobachtet, bei der mittleren Dosis bei F2-Jungtieren postnatal am Tag 1 und 21, in der niedrigsten Dosis nur am postnatalen Tag 14. Aus dieser Untersuchung ergibt sich für toxische Effekte auf Adulttiere ein LOAEL von 10-20 mg/(kg KG x d) (kein NOAEL), der NOAEL für Fertilität lag bei 160-330 mg/(kg KG x d), der NOAEL für postnatale Effekte wird von den Autoren mit der mittleren Dosis von 10-20 mg/(kg KG x d) angegeben.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität erhielten trächtige Wistar-Ratten (je 20/Dosis) 0, 62,5, 125, 250 oder 500 mg TBP/(kg KG x d) per Schlundsonde vom 7. bis 17. Tag der Gestation verabreicht. Der NOAEL für maternale Toxizität lag in dieser Studie bei 62,5 mg/(kg KG x d), bei höheren Dosierungen war die Gewichtszunahme vermindert (signifikant im vorgeschalteten Dosisfindungsversuch ab 200 mg/(kg KG x d), im Hauptversuch ab 250 mg/(kg KG x d)). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei 250 mg/(kg KG x d), bei 500 mg/(kg KG x d) traten vermehrt Föten mit Skelettvariationen auf (DFG, 2000; Noda et al., 1994). In einer weiteren Untersuchung an trächtigen Sprague-Dawley-Ratten führte die Exposition (Schlundsonde) mit 0, 188, 375 oder 750 mg/(kg KG x d) am Gestationstag 6 – 15 ab der niedrigsten TBP-Dosis zu maternal toxischen Effekten (verminderte Gewichtszunahme, erhöhtes relatives Lebergewicht). Bei allen Dosierungen traten dosisabhängig fötotoxische Effekte (Störungen der Ossifikation) auf, wobei die Inzidenz bei der niedrigsten TBP-Dosierung noch knapp im Bereich der historischen Kontrolle lag (DFG, 2000). Bei trächtigen Kaninchen (je 18/Dosis), die vom 6. bis 18. Tag der Gestation 0, 50, 150 oder 450 mg TBP/(kg KG x d) erhielten, traten bei der höchsten

Dosis maternal toxische (verminderte Gewichtszunahme, absolutes und relatives Lebergewicht erhöht) und embryotoxische Effekte auf (vermehrt Postimplantationsverluste). Der NOAEL für maternale und Entwicklungstoxizität lag in dieser Studie bei 150 mg/(kg KG x d) (DFG, 2000).

Zusammengefasst ergeben sich aus diesen Untersuchungen keine Hinweise auf Beeinträchtigungen der Fertilität; entwicklungstoxische Effekte wurden nur bei bereits maternal toxischen Dosierungen beobachtet.

2.4.6 Geruchswahrnehmung

TBP ist nach allen verfügbaren Angaben eine geruchlose Flüssigkeit.

2.4.7 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Es liegen keine Angaben vor.

2.5 Bewertung

2.5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Die US-amerikanische ATSDR hat auf Basis der subchronischen Studie von Arnold et al. (1997) mit oraler Verabreichung von TBP im Futter an Ratten einen "intermediate mrl" (minimal risk level) in Höhe von 0,08 mg/(kg KG x d) abgeleitet (ATSDR, 2012). Als kritischen Effekt sieht ATSDR dabei die Entstehung von Hyperplasien im Epithel der Harnblase, der in der genannten Studie, aber auch in anderen Untersuchungen mit chronischer oraler Exposition (Auletta et al., 1998b) und in einer 2-Generationenstudie (Tyl et al., 1997) bei Ratten beobachtet wurde. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung dieser Hyperplasien in den jeweiligen Studien wurde mithilfe von Benchmarkberechnungen untersucht. Dabei ergab sich in den Modellen mit der besten Anpassung die niedrigste berechnete BMDL₁₀ auf Basis der Daten aus der Studie von Arnold et al. (1997). Die ermittelte BMDL₁₀ von 8,03 mg/(kg KG x d) für männliche Ratten ist niedriger als der BMDL₁₀ aus der 2-Generationen-Studie von Tyl et al. (1997) (BMDL₁₀: 13,03 für männliche und 9,12 mg/(kg KG x d) für weibliche Ratten) sowie die BMDL₁₀ aus der chronischen Studie von Auletta et al. (1998b) (BMDL₁₀: 12,61 mg/(kg KG x d), männliche Ratten). Aus diesem Grund wurde die aus einer subchronischen Studie ermittelte BMDL₁₀ nicht nur für die Ableitung eines "intermediate mrl" herangezogen, sondern auch für die eines "chronic mrl" (weitere Details siehe Tab. 1-5). Eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung mit Ableitung auf eine mrl-äquivalente TBP-Konzentration in Luft wurde von ATSDR (2012) nicht vorgenommen.

Im Registrierungsdossier für TBP (ECHA, 2016) wird ein DNEL („Derived no effect level“) für die systemische, inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung in Höhe von 0,77 mg/m³ abgeleitet. Informationen zur verwendeten Basisstudie und den verwendeten Extrapolationsfaktoren liegen nicht vor.

Der Arbeitsplatzgrenzwert in Deutschland (AGW) liegt bei 11 mg/m³ (1 ppm) (AGS, 2016). Er entspricht dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft abgeleiteten MAK-Wert (DFG, 2000; DFG, 2012). Die Festlegung erfolgte auf Basis der genannten Befunde zur Hyperplasie des Harnblasenepithels in der chronischen Studie an Ratten. In der Begründung wird darauf hingewiesen, dass Daten zur lokalen Reizung der Atemwege fehlen, jedoch beim genannten MAK-Wert als unwahrscheinlich angesehen werden, da die MAK-Werte für organische Säuren mit starker Reizwirkung wie Ameisen- und Essigsäure höher liegen.

In den Niederlanden wurde ein Arbeitsplatzgrenzwert (HBROEL: Health-based recommended OEL) von 2 mg/m³ festgelegt (HCN, 2005). Der Wert basiert auf einem LOAEL von 15 mg/(kg KG x d) für parentale Toxizität aus der Studie von Tyl et al. (1997). Unter Berücksichtigung einer oralen Resorption von 82 %, der unterschiedlichen Expositionszeiten im Versuch und am Arbeitsplatz, einem Allometriefaktor von 4, einem weiteren Gesamtfaktor von 18 (zur Extrapolation LOAEL/NOAEL sowie für Inter- und Intraspeziesvariabilität) sowie 100 % inhalativer Resorption und Standardannahmen für

Körpergewicht (70 kg) und Atemrate am Arbeitsplatz (10 m^3) wurde ein Wert von 2 mg/m^3 abgeleitet.

Für TBP ist aktuell kein NIK-Wert festgelegt. TBP ist in der NIK-Werte-Liste mit dem Vermerk "SVOC" (schwer flüchtige organische Verbindungen) versehen. Für derartige SVOC gilt, dass die Summe der gemessenen SVOC in der Prüfkammer eine Konzentration von $0,1 \text{ mg/m}^3$ nicht überschreiten darf, um die Prüfkriterien zu erfüllen. Sofern in Einzelfällen für SVOC NIK-Werte vorliegen, unterliegen diese nicht mehr dem genannten SVOC-Summenwert. Die Summe aus TVOC und der Summe der einzelnen SVOC mit NIK-Wert darf nach 28 Tagen jedoch die Konzentration von $1,0 \text{ mg/m}^3$ nicht überschreiten (AGBB, 2015).

Tab. 2-5. Leitwerte verschiedener Organisationen für TBP in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition

Risikowert Parameter/Organisation	ATSDR (2012)	REACH Registrants
Bezeichnung	oral MRL (chronic)	DNEL (chronic)
Jahr	2012	2016
Organ/kritischer Effekt	Hyperplasie des Harnblasenepithels	nicht angegeben
Studie	Arnold et al. (1997)	nicht angegeben
Spezies	Ratte	nicht angegeben
Basis	BMDL ₁₀ : $8,03 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$	nicht angegeben
Adjustiert (kont. Exposition)	entfällt	nicht angegeben
Extrapolationsfaktoren		
Zeit	1	nicht angegeben
Interspezies	10	
Intraspezies	10	
Gesamt	100	
Wert	$0,08 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$	$0,77 \text{ mg/m}^3$

2.5.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

In Untersuchungen an Ratten hat sich das Epithel der Harnblase als Zielorgan der toxischen Wirkung von TBP gezeigt. Abhängig von Höhe und Dauer der Einwirkung treten hyperplastische, proliferative und nekrotische Veränderungen auf. Diese haben sich in einer Studie mit subchronischer Exposition nach Ende der Exposition als reversibel erwiesen. Bei fortgesetzter, chronischer Exposition kommt es jedoch zur Entstehung von Papillomen und Übergangsepithelkarzinomen, wobei sich männliche Tiere aus ungeklärten Gründen empfindlicher reagieren.

Die vorliegenden Daten zur Gentoxizität lassen keine derartige Wirkung von TBP *in vitro* und *in vivo* erkennen. Die Abwesenheit gentoxischer Effekte und die beobachtete zytotoxische Wirkung von TBP auf das Harnblasenepithel legen nahe, dass der Entstehung von Blasentumoren eine fortgesetzte direkte Schädigung der Epithelzellen zugrunde liegt, die mit einer erhöhten Teilungsaktivität, Entzündung und Hyperplasien einhergeht.

Bei Mäusen hat sich nicht die Harnblase, sondern die Leber als Zielorgan der Wirkung von TBP gezeigt. Bei chronischer Exposition treten vermehrt Adenome, nicht aber Karzinome auf, wobei sich wiederum männliche Tiere als empfindlicher gezeigt haben. Bei Ratten treten bei höheren Dosierungen ebenfalls Veränderungen der Leber auf, doch ist die Zahl der Adenome nur wenig erhöht. Auch hier ist angesichts der Daten zur Gentoxizität von einer nicht gentoxischen Wirkungsweise auszugehen. Darauf weisen auch die Befunde aus Untersuchungen mit wiederholter Verabreichung hin, in denen Verände-

rungen der Leber von Ratten und Mäusen beobachtet wurden, insbesondere erhöhtes Lebergewicht, hepatozelluläre Hypertrophie und erhöhte Aktivität von Leberenzymen als Ausdruck einer hepatozellulären Zytotoxizität.

TBP ist somit als nicht-gentoxisches Kanzerogen anzusehen, dessen kanzerogene Wirkung mit zytotoxischen Effekten in Zusammenhang steht. Für derartige Stoffe ist nach allgemein akzeptierter Bewertungsweise die Ableitung von Wirkungsschwellen möglich. Diese Auffassung zur Bewertung der Wirkungsweise von TBP wird von allen anderen Organisationen vertreten, die toxikologisch begründete tolerable Expositionswerte abgeleitet haben (ATSDR, 2012; DFG, 2000; DFG, 2012; HCN, 2005). Auch der im Rahmen des fortlaufenden Aktionsplans der Gemeinschaft (Community Rolling Action Plan: CoRAP) vorgelegte "Substance Evaluation Report" und das "Substance Evaluation Conclusion Document" kommen zu dem Schluss, dass TBP keine gentoxische Wirkung aufweist und TBP als nicht-gentoxisches Kanzerogen betrachtet werden kann (NICS, 2013a; NICS, 2013b).

Als kritischer Effekt ist somit die nach oraler Exposition mit TBP auftretende zytotoxische Schädigung des Harnblasenepithels bei Ratten zu betrachten. Befunde aus Inhalationsstudien liegen dazu nicht vor, doch stellt der kritische Effekt eine systemisch-toxische Wirkung dar, sodass die Voraussetzung einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation gegeben ist. Weiterhin ergeben sich aus den toxikokinetischen Daten keine Anhaltspunkte für First-pass-Effekte oder andere Faktoren, die gegen eine derartige Extrapolation sprechen.

Als Grundlage zur Ableitung des EU-LCI-Wertes wird die Studie mit chronischer Exposition an Ratten herangezogen (Auletta et al., 1998b). Als POD wird der NOAEL in Höhe von 9 mg/(kg KG x d) gewählt. Für weitere Details siehe **Tab. 1-6**.

Tab. 2-6. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für TBP (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/(kg bw x d))	Extrapolationsfaktor Umrechnung oral zu inhalativ (Ratte)	Inter- spezies	Intra- spezies	Wert (mg/(m ³))	Basisstudie
Hyperplasie des Harn- bla- senepithels	9 (NOAEL)	1,15 m ³ /(kg bw x d)	2,5	10	0,313	(Auletta et al., 1998b)

Bei der Extrapolation des NOAEL (9 mg/(kg KG x d)) aus einer chronischen Studie mit oraler Verabreichung von TBP an Ratten auf eine lebenslange Exposition der Allgemeinbevölkerung werden folgende Faktoren angewendet:

- ▶ Umrechnung einer oralen Dosis in eine Konzentration in Luft (unter Annahme identischer Resorptionsquoten bei oraler und inhalativer Exposition), Faktor (Ratte): 1,15 m³/(kg KG x d)
- ▶ Allometrie (Ratte zu Mensch): Dieser Faktor ist gemäß Tabelle R.8-4 in Kapitel R.8 der ECHA-Leitlinie (ECHA, 2012) bereits im Extrapolationsfaktor für die Pfad-zu-Pfad-Übertragung berücksichtigt.
- ▶ Interspeziesextrapolation: Faktor 2,5
- ▶ Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität bei der Allgemeinbevölkerung: Faktor 10

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 1,15 m³/(kg KG x d) x 25.

Unter Annahme identischer Resorptionshöhen für TBP bei oraler und inhalativer Aufnahme sowie bei Mensch und Ratte ergibt sich somit eine Konzentration von TBP in Luft von:

- ▶ 9 mg/(kg KG x d) : 1,15 m³/(kg KG x d) : 25 = 0,313 mg/m³.

Als EU-LCI (gerundet) für Tributyl-n-phosphat (TBP) wird somit eine Konzentration von 300 µg/m³ vorgeschlagen.

Zur lokalen Wirkung von TBP im Atemtrakt liegen keine bewertungsrelevanten Angaben vor. Der vorgeschlagene LCI-Wert von 300 µg/m³ ist in seiner Höhe identisch mit dem von ANSES für Essigsäure, einem Stoff mit starker lokaler Reizwirkung im oberen Atemtrakt, angegebenen CLI (Concentration Limite d'Intérêt) von 300 und deutlich unter der vom AGBB vorgelegten NIK von 1250 µg/m³. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass bei TBP-Konzentrationen in Höhe des LCI-Werts akute Reizeffekte auf die oberen Atemwege auftreten. Von einer Geruchsbelästigung ist ebenfalls nicht auszugehen, da TBP geruchlos ist.

2.6 Quellenverzeichnis

AGBB (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VVOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten. Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten.

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf

AGÖF (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013). In: Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V.

<http://agoef.de/agoef/oewerte/orientierungswerte.html>

AGS (2016) Technische Regeln für Gefahrstoffe - Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBL 2016, S. 474 (Nr. 24) vom 24.06.2016. In: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-900.html>

Arnold LL, Christenson WR, Cano M, St John MK, Wahle BS, Cohen SM (1997) Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol* 40:247-255

ATSDR (2012) Toxicological Profile for Phosphate Ester Flame Retardants. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, Georgia. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp110.pdf>

Auletta CS, Kotkoskie LA, Saulog T, Richter WR (1998a) A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the CD-1 mouse. *Toxicology* 128:135-141

Auletta CS, Weiner ML, Richter WR (1998b) A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat. *Toxicology* 128:125-134

BG Chemie (2000) Tributylphosphat. Toxikologische Bewertung. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (eds). Heidelberg, BRD.

https://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL_Praevention/Fachwissen/Gefahrstoffe/TOXIKOLOGISCHE_BEWERTUNGEN/Bewertungen/ToxBew170-L.pdf

Crump D, Harrison P, Walton C (2011) Aircraft Cabin Air Sampling Study; Part 1 of the Final Report. Report for DfT by the Institute of Environment and Health (Cranfield Ref No YE29016V). Institute of Environment and Health, Cranfield University, Cranfield, Bedfordshire, UK. <http://www.cranfield.ac.uk/health/ieh>

DFG (2000) Tri-n-butylphosphat. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 31. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.

DFG (2012) Tri-n-butylphosphat. Nachtrag 2012. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 52. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.

ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. European Chemicals Agency H, Finland http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf

ECHA (2016) Tributyl phosphate. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13548>

FMC (1985) Thirteen week feeding study of tributyl phosphate in rats. No. I82-705, Fyi-OTS-0585-0380. FMC Corp. Toxicology Laboratory. Zitiert nach BG Chemie (2000).

Fromme H, Lahrz T, Kraft M, et al. (2014) Organophosphate flame retardants and plasticizers in the air and dust in German daycare centers and human biomonitoring in visiting children (LUPE 3). *Environ Int* 71:158-163

HCN (2005) Tributyl phosphate (CAS No: 126-73-8). Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands (HCN) The Hague, The Netherlands. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/00@10OSH.PDF>

HSDB (2015) Tributyl phosphate. CASRN: 126-73-8 In: Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>

Mach C., Göen T., Fromme H. (2012) Untersuchung der Belastung von Erwachsenen und Kindern mit Organophosphat-Flammschutzmitteln. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) Erlangen, BRD.

https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/arbeitsplatz_umwelt/projekte_a_z/doc/bericht_organophosphat_kurz.pdf

Mitomo T (1980) Toxicological studies on tributyl phosphate. (I) Acute and subacute toxicities. J Toxicol Sci 5:270-271. Zitiert nach BG Chemie (2000)

NICS (2013a) Substance Evaluation Conclusion Document as required by REACH Article 48 for Tributyl Phosphate. National Institute of Chemical Safety (NICS). Budapest, Hungary. <https://echa.europa.eu/documents/10162/7a1aca5c-989e-4c04-b337-c1c8b2f3b425>

NICS (2013b) Substance Evaluation Report. Public Name: Tributyl phosphate. National Institute of Chemical Safety (NICS). Budapest, Hungary. <https://echa.europa.eu/documents/10162/bcfd20c4-eac0-426a-98e0-54512910a885>

Noda T, Yamano T, Shimizu M, Morita S (1994) Effects of TRI-n-butyl phosphate on pregnancy in rats. Food Chem Toxicol 32:1031-1036

OECD (1994) SIDS Initial Assessment Report: Dibutyl phosphate. Cas No.: 107-66-4. Publications

<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/107-66-4.pdf>

OECD (2002) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 12: Tributyl phosphate. CAS: 126-73-8. Publications

<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/126-73-8.pdf>

Tyl RW, Gerhart JM, Myers CB, et al. (1997) Two-generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in CD rats. Fundam Appl Toxicol 40:90-100

Zhou L, Hiltcher M, Gruber D, Puttmann W (2016) Organophosphate flame retardants (OPFRs) in indoor and outdoor air in the Rhine/Main area, Germany: comparison of concentrations and distribution profiles in different microenvironments. Environ Sci Pollut Res Int

2.7 Fact and data sheet for tributyl phosphate

Tab. 2-7. Data compilation sheet tributyl phosphate

Rapporteur, Date				
Compound	Tributyl phosphate		Data collection sheet	
N°CAS 126-73-8	EU-Classification: Xn; R22, Xi; R38, Carc. Cat. 3; R40 CLP: Acute Tox. 4 (H302), Skin Irrit. 2 (H315), Carc. 2 (H351)			
1 ppm = 11 mg/m³				
Organization Name	ATSDR	DFG	HCN	REACH Registrants
Risk Value Name	Chronic MRL	MAK (work place)	HBROEL (work place)	DNEL
Risk Value	0.08 mg/(kg bw x d) (oral)	11000 µg/m³ (1 ppm)	2000 µg/m³ (0.18 ppm)	0.77 mg/m³
Reference period	Chronic	Chronic	Chronic	Chronic
Risk Value (µg/m³) Short Term (15 min)	-	22.000 (2 ppm)	-	3080
Year	2012	2000	2005	2011, update 2016
Key Study	Arnold et al. (1997) Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rats	Auletta et al. (1998) A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat. Toxicology 128:125-134	Tyl et al. (1997) Two-generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in CD rats	Not indicated. Chronic feeding study with rats with NOAEL of 200 ppm TBP in food (8.9 mg/(kg bw x d) flagged as "key study" but other studies with higher NOAEL also flagged as "key studies"
Study type	10 weeks feeding study (0, 200, 700, 3000 ppm in diet)	10 weeks feeding study (0, 200, 700, 3000 ppm in diet)	2-generation reproductive toxicity study (0, 200, 700, 3000 ppm in diet)	
Species	Male Sprague-Dawley rats (20 or 10 /sex/ group)	Male/female Sprague-Dawley rats (50 /sex/ group)	Sprague-Dawley rats (30 /sex/ group)	
Duration of exposure in key study	7 d/week, 10 weeks	7 d/week, 2 a	F0: 10 wk prior to mating, 3 wk mating, gestation, lactation until weaning, F1 after weaning 11 wk prior to mating, than as F0	
Critical effect	Urinary bladder hyperplasia	Urinary bladder hyperplasia	Urinary bladder hyperplasia in adult F0, F1	
Critical dose value	BMDL ₁₀ : 8.03 mg/(kg bw x d)	NOAEL _{male rat} : 9 mg/(kg bw x d) NOAEC _{human, workplace} : 63 mg/m³ (6 ppm) NOAEC _{human, adjusted, workplace} : 22 mg/m³	LOAEL: 15 mg/(kg KG x d)	
Adjusted critical dose	No duration adjustment	No duration adjustment, route-to-route-extrapolation	Oral absorption adjusted (82 %), adjusted for exposure at work, route-to-	

			route-extrapolation	
Single Assessment factors	$UF_H 10 \times UF_A 10 \times UF_S 1 \times UF_D 1 = 100$	NOAEC _{human, workplace} : No factors indicated NOAEC _{human, adjusted, workplace} : AS 4 (no further factors indicated)	AS 4 x UF 18 = 72	Not indicated
Other effects				
Remarks	ATSDR adopted the intermediate MRL as the chronic duration MRL. ATSDR performed benchmark dose modelling of data from chronic studies to derive a chronic MRL, but found that BMDL were higher than those derived from subchronic exposure data. No inhalation mrl derived.			
UF _L Used LOAEL; UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study; UF _D data deficiencies, AS allometric scaling				

Tab. 2-8. Fact sheet tributyl phosphate

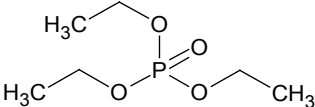
Rapporteur, Date			
Compound	Tributyl phosphate		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	300
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2016
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	015-014-00-2
EC-No.	5	EINECS	204-800-2
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	126-73-8
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Acute Tox. 4 (H302), Skin Irrit. 2 (H315), Carc. 2 (H351)
Molar Mass	8	[g/mol]	266.31
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	Auletta et al. (1998) A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat. Toxicology 128:125-134
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat	Sprague-Dawley rat
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	oral (feed)
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	2 years
Exposure duration	14	h/d, d/w	7 d/week
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	Hyperplasia of urinary bladder epithelium
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	NOAEL
POD value	17	mg/(kg KG x d)	9
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	1
AF study length	20	sa→sc→c	1
Route-to-route extrapolation factor	21		1,15 m³/(kg KG x d) (rat) (assuming identical resorption rates for oral and inhalation exposure)
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	
	22b	Severity of effect (R8-6d)	
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	According to table R.8-4 in chapter R.8 of the ECHA guidance document, the AF of 4 is already included in the route to route extrapolation
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - general population	10
AF (sensitive population)	25	Children or sensitive groups	

Other adjustment factors Quality of database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor (TAF)	$1,15 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d}) \times 25$
POD/TAF	28	Calculated value [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ and ppb]	$313 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 28.5 ppb
Molar adjustment factor	29	Used in read-across	
Rounded value	30	[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	300
Additional comments	31		
1 ppm = 11 mg/ m^3 (23 °C)			
Rationale Section	32		
<u>Rationale for critical effects</u> Studies with oral exposure of rats identified the urinary bladder as the most sensitive target for the toxicity of TBP. Increased incidence of epithelial hyperplasia was reported following exposure in subchronic, a chronic and a 2-generation fertility toxicity studies. Mechanistic data indicate that the observed effects on the epithelium of the bladder are reversible upon cessation of exposure and are caused by cytotoxic damage. After chronic exposure, rats also developed urothelial papillomas and urothelial cell carcinomas, male rats appeared more sensitive than female. At higher concentrations, alterations of the liver were also noted (hepatocellular hypertrophy, cytotoxic effects with increased activity of liver enzyme in serum). In mice, effects on the liver are the main and critical toxic effect. Following chronic exposure, mice developed adenoma, but not carcinoma of the liver, male animals again being more sensitive than females. No evidence of genotoxicity has been provided from <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies with TBP. Therefore, the carcinogenic effects are considered a consequence of a cytotoxic rather than a genotoxic mechanism of action by all organizations/agencies which have evaluated the toxicity of TBP (ATSDR, DFG/MAK-commission, Health Council of the Netherlands, EU CORAP evaluation). For such non-genotoxic carcinogens, a threshold is likely, and consequently, the aforementioned organizations/agencies have derived health-based exposure limits based on the observations that TBP caused urothelial hyperplasia in rats. <u>Rationale for starting point</u> No inhalation toxicity studies are available with repeated exposure. Therefore, the derivation of an EU-LCI is based on data from studies with oral exposure. This procedure is justified as the critical effect is a systemic-toxic effect and toxicokinetic data do not provide evidence against a route-to-route-extrapolation. The NOAEL of 9 mg/(kg bw x d) for hyperplasia observed in a chronic oral toxicity study with rats (Auletta et al., 1998) served as a POD for the derivation of an EU-LCI-value. <u>Rationale for Extrapolation factors</u> • Route-to-route extrapolation factor: $1.15 \text{ m}^3/(\text{kg} \times \text{d})$ (rat) • Adjusted study length factor: 1 (chronic study) • Allometric scaling (rat to human): already included in route-to-route extrapolation • Interspecies differences: 2.5 • Intraspecies differences: 10 Total extrapolation factor: $25 \times 1,15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d})$, leading to a value of 9 mg/(kg bw x d) : $1,15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d}) : 25 = 0,315 \text{ mg}/\text{m}^3$. <u>References</u> Arnold LL, Christenson WR, Cano M, St John MK, Wahle BS, Cohen SM (1997) Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol 40:247-255 Auletta CS, Weiner ML, Richter WR (1998) A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat. Toxicology 128:125-134 ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf			

3 Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Triethylphosphat

3.1 Stoffidentifikation

Tab. 3-1. Stoffidentifikation Triethylphosphat

IUPAC-Name	Triethyl phosphate
Synonyme	TEP, Phosphorsäure-triethylester
CLP-Index-Nr.	015-013-00-7
EG-Nr.	201-114-5
CAS-Nr.	78-40-0
Summenformel	$C_6H_{15}O_4P$
Strukturformel	

3.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Tab. 3-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Triethylphosphat (ECHA, 2016)

Stoffname	Triethylphosphat
Molmasse (g/mol)	182,16
Schmelzpunkt (°C)	-56,4
Siedepunkt bei 1013 hPa (°C)	215,5
Dampfdruck (hPa) (25 °C)	0,52
Relative Gasdichte (Luft = 1)	6,3
Wasserlöslichkeit (g/L) (25 °C)	500
Verteilungskoeffizient lg KOctanol/Wasser (20 °C)	1,1
Umrechnung (20 °C)	1 ppm = 7,5 mg/m ³

3.1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Triethylphosphat (TEP) ist bei Raumtemperatur eine farblose, wasserlösliche Flüssigkeit mit fruchtigem Geruch (ECHA, 2016).

Ein großer Teil des TEP wird bei der Herstellung von Keten eingesetzt, dass weiter zu Essigsäureanhydrid umgesetzt wird. Ein kleiner Teil wird in der Kunststoffindustrie als Flammschutzmittel, Weichmacher und Trägermaterial verwendet (OECD, 2002). Nach Angaben von Sjögren et al. (2010) lag der jährliche Verbrauch von TEP in den nordischen Ländern im Jahr 2007 bei 310 Tonnen.

3.2 Exposition

3.2.1 Innenraumluft

In einem neu errichteten Haus in Japan wurde eine Konzentration an TEP von 200 ng/m³ ermittelt (Sjögren et al., 2010). Weitere Angaben zum Vorkommen in Luft liegen nicht vor.

Mehrere Polyurethanschäume (PUR), die im Bau und in Innenräumen eingesetzt werden, wurden in 1 m³ großen Expositionskammern auf die Freisetzung von Flammschutzmitteln untersucht. Bei einem

der PUR-Hartschäume wurde eine flächenbezogene Emissionsrate von TEP in Höhe von $> 100 \mu\text{g}/\text{m}^2 \times \text{h}$ nachgewiesen (Salthammer et al., 2003).

3.2.2 Weitere Angaben zum Vorkommen

In einer Untersuchung von Trinkwasserbrunnen auf Cape Cod, Massachusetts, USA, wurde TEP bei einer Nachweisgrenze von 10 ng/l in 5 der 20 untersuchten Brunnen gefunden, das Maximum lag bei 20 ng/l (keine weiteren Angaben) (Schaider et al., 2014).

3.3 Toxikokinetik

Nach zusammenfassend berichteten Angaben im Registrierungsdossier gemäß REACH sowie im BUA-Bericht zu TEP (BUA, 1989) wurde ^{32}P -markiertes TEP nach oraler (100 mg/kg KG) sowie parenteraler (1000 mg/kg KG) Verabreichung an Ratten und Mäuse mit dem Urin rasch wieder ausgeschieden (90 % binnen 16 h, nahezu 100 % binnen 96 h). Dabei wurde bei beiden Spezies im Urin kein TEP selbst nachgewiesen, sondern der Metabolit Diethylphosphat. Als weiterer Metabolit wurde nach Verabreichen von ^{14}C -markiertem TEP S-Ethylcystein identifiziert (ECHA, 2016).

In einer weiteren Studie wurden altersabhängige Unterschiede in der Empfindlichkeit adulter und erwachsener Holtzman-Ratten hinsichtlich der narkotischen Wirksamkeit untersucht (Brown und Murphy, 1971). Je 24 junge (4 Wochen alte) und adulte Tiere (9 – 10 Wochen) erhielten i.p. 500 mg TEP/kg KG und wurden 11 min, 36 min und 120 min nach der Injektion getötet und die TEP-Konzentration in Plasma und Gehirn bestimmt. Die verabreichte Dosis führte infolge der narkotischen Wirkung zum Verlust der Reflexe. Der erste Zeitpunkt entsprach dem Wiederkehren des Stellreflexes bei Jungtieren, der zweite dem bei adulten Tieren. Der TEP-Spiegel im Plasma war in beiden Fällen praktisch identisch (0,78 vs. 0,79 $\mu\text{mol}/0,2 \mu\text{l}$). Weiterhin wurde nach i.p.-Gabe einer Dosis in genannter Höhe die TEP-Konzentration im Gehirn und Plasma über einen Zeitraum von 10 min bis 8 h nach Injektion bestimmt. Dabei zeigte sich bei Jungtieren eine raschere Abnahme (Halbwertszeit HWZ ca. 8 h) als bei Adulten (HZW ca. 30 h). Vorbehandlung mit SKF-525 A, einem Hemmstoff mikrosomaler Monooxygenasen, verlängerte, Vorbehandlung mit dem Induktor Phenobarbital verkürzte die HWZ. Entsprechende Befunde zeigten sich in Gewebeschnitten der Leber: Vorbehandlung mit SKF-525A verringerte, Vorbehandlung mit Phenobarbital erhöhte die Metabolisierungsrate.

3.4 Wirkungen

Bewertungsrelevante Angaben zur Toxizität von TEP beim Menschen liegen nicht vor. Die Bewertung stützt sich daher auf tierexperimentelle Daten.

3.4.1 Akute Toxizität und neurotoxische Effekte

Die akute orale Toxizität von TEP ist mit LD_{50} -Werten für Ratten und Mäuse im Bereich um 1500 mg/kg KG als gering einzuschätzen. In Inhalationsstudien wurden 2050 mg/m^3 über 6 h von Ratten symptomlos vertragen, während über 200 000 mg/m^3 (berechnete Konzentration) nach 6 h Exposition zu Schwäche und Atembeschwerden und zum Tod aller Tiere führte (BUA, 1989).

Als Symptome wurden bei akut toxischen Dosen bei Ratten Narkose, Erregungszustände mit nachfolgender ZNS-Depression, Koordinationsverlust, Parese der Hinterbeine, Atemschwierigkeiten, Blutdruckabfall, verminderte Herzaktivität und schließlich Tod beschrieben. Sehr ähnliche Symptome wurden auch bei oraler Intoxikation von Hunden beschrieben (BUA, 1989).

Aufgrund der Zugehörigkeit von TEP zur Gruppe der Phosphorsäureester, von denen zahlreiche Vertreter eine anticholinerge Wirkung oder eine verzögert auftretende toxische Neuropathie verursachen, und der bei akuten Vergiftungen im Tierversuch beobachteten neurologischen Symptome wurden einige Untersuchungen zur Frage einer neurotoxischen Wirkungsweise von TEP durchgeführt. Hierbei zeigte sich in einigen Untersuchungen an Ratten und bei Hunden eine allenfalls schwache Hemmung von Cholinesterasen im Serum und in der Leber, nicht aber der Acetylcholinesterase in Erythrozyten.

Bei Hühnern, die sehr empfindlich auf Organophosphatester reagieren, die eine verzögerte Neuropathie hervorrufen, führte TEP nicht zu derartigen Effekten.

In *In-vitro*-Untersuchungen mit unterschiedlichen Cholinesterasen (Butyrylcholinesterase, Acetylcholinesterase, Gemisch von Cholinesterasen oder nicht näher definiert) wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse erhalten, von fehlender über teilweise bis völlige Hemmung der Enzymaktivität bei Zugabe von TEP (BUA, 1989). Eine mögliche Erklärung bieten die Befunde einer dieser Untersuchungen, denen zufolge eine auftretende Hemmung nicht durch TEP selbst, sondern durch Verunreinigungen hervorgerufen wird, möglicherweise durch Tetraethylpyrophosphat, einen sehr effektiven Inhibitor von Cholinesterasen (Gumbmann und Williams, 1970).

3.4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

In einer nur zusammenfassend in Sekundärquellen berichteten subakuten Inhalationsstudie wurden je 5 Sprague-Dawley-Ratten 5 h/d, 5 d/Woche insgesamt 12mal gegenüber nominalen Konzentrationen von 0, 366 oder 1786 mg TEP/m³ in Aerosolform exponiert. Etwa 35 % des Aerosols werden als einatembar angegeben. Bei der höheren Konzentration von TEP traten bei den Tieren Lethargie, verringerte Geräuschempfindlichkeit, Verhaltensstörungen und erhöhte Sekretion rötlichen Nasensekrets auf. Gewichtszunahme, Hämatologie, klinisch-chemische Parameter sowie Organhistologie waren bei beiden TEP-Konzentrationen unauffällig. Die Angaben zu Organgewichten differieren in den verfügbaren Sekundärquellen, nach einer Angabe war das relative und absolute Lebergewicht bei der höheren Konzentration leicht erhöht (knapp 20 %) (ECHA, 2016), nach Angaben in der zweiten Quelle lag das Lebergewicht im Bereich der Kontrollen (BUA, 1989). Wegen der ungenügenden Charakterisierung der Exposition sind diese Befunde kaum bewertbar.

In einer subakuten Studie mit oraler Exposition von Wistar-Ratten (je 6 Männchen und 6 Weibchen/Dosis) erhielten die Tiere 28 d lang täglich per Schlundsonde 0, 10, 100 oder 1000 mg TEP/(kg KG x d). Zwei Todesfälle unter den Weibchen der höchsten Dosisgruppe wurden in der zusammenfassenden Bewertung nicht als substanzbedingt bewertet, sondern als Folge fehlerhafter Schlundsondenanwendung. Im Ergebnisteil wird die Mortalität jedoch als behandlungsbedingt angegeben. Bei den Männchen war in der höchsten Dosierung die Gewichtszunahme leicht vermindert (10 %), bei den Weibchen der Wasserverbrauch erhöht. Histologisch zeigte sich bei allen überlebenden Tieren in der höchsten Dosierung eine hepatozelluläre Hypertrophie, die mit erhöhtem absolutem Lebergewicht einherging. In der Ergebniszusammenstellung des Versuchs werden weiterhin ohne nähere Angaben behandlungsbedingt Wirkungen auf Hämatologie, klinisch-chemische Befunde und Urinanalyse genannt. Als NOEL werden 100 mg/(kg KG x d), als NOAEL 1000 mg/(kg KG x d) angegeben (ECHA, 2016).

Nach subchronischer oraler Exposition männlicher Wistar-Ratten mit 0,5 % TEP im Futter (ca. 330 mg/(kg KG x d)) war das absolute und relative Gewicht von Leber, Niere, Milz, und Hoden signifikant erhöht, das Körpergewicht wurde nicht beeinflusst. In der Leber zeigte sich eine schwache Hypertrophie der Leberzellen. Hämatologie und klinisch-chemische Parameter einschließlich der Cholinesterase waren unverändert (ECHA, 2016; Oishi et al., 1982).

In einer kombinierten Studie zur subchronischen und zur Reproduktionstoxizität erhielten Sprague-Dawley-Ratten (je 5 Männchen M und Weibchen F/Dosis) 0, 1, 5, 10, 50 oder 100 g TEP/kg Futter (ca. 67 – 6700 mg/(kg KG x d), nominale Konzentration, keine Angabe zur Stabilität oder Flüchtigkeit der Testsubstanz über die Dauer der Studie). Nach 92 d wurden je 3 Männchen/Dosis mit den Weibchen derselben Gruppe verpaart. Die Männchen wurden nach 120 d, die Weibchen nach 150 getötet und untersucht (BUA, 1989; Gumbmann et al., 1968). Bei der höchsten Dosierung zeigten die Tiere eine stark reduzierte Futteraufnahme und Abmagerung, die Mortalität war erhöht. In der niedrigsten Dosierung war kein Einfluss auf die Gewichtsentwicklung zu verzeichnen, in den übrigen war die Gewichtszunahme der Männchen dosisabhängig vermindert. Das Lebergewicht war bei den Männchen ab 1 g/kg Futter (67 mg/(kg KG x d)) erhöht, bei den Weibchen erst ab 50 g/kg Futter. Histologisch zeigte

sich in der Leber eine hepatozelluläre Hypertrophie ab 10 g/kg Futter (F) bzw. 50 g/kg Futter (M), außerdem bei letzterer Dosierung bei allen M und F eine geringe Gallenganghyperplasie und Gallenstau sowie bei 2 untersuchten Lebern kleine nekrotische Foci. Die hepatozelluläre Hypertrophie wird von den Autoren als kompensatorisch angesehen. Enzymbestimmungen im Lebergewebe zeigten bei M ab 10, bei F ab 50 g/kg Futter eine verminderte Aktivität der Tyrosintransaminase und ab 50 g/kg eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase. Bestimmungen der Cholinesterase-Aktivität im Blut zeigten nach 50 Tagen eine leichte Erhöhung der Aktivität, nach 100 d eine leichte Abnahme; die Aktivität dieses Enzyms im Gehirn war bei 50 g/kg Futter ebenfalls leicht reduziert; diese Schwankungen bewegten sich in einem Bereich, der insgesamt von den Autoren nicht als advers bewertet wurde. Als NOAEL wird im Registrierungsdossier zu REACH eine Dosis von 5 g TEP/kg Futter (ca. 335 mg/(kg KG x d)) genannt (ECHA, 2016). Die Befunde dieser Studie zur Reproduktionstoxizität sind im Kapitel 3.4.4 beschrieben.

Untersuchungen mit chronischer Exposition von TEP liegen nicht vor.

Angaben zum Read-Across

Trimethylphosphat (TMP) wurde in zwei Kanzerogenitätsstudien mit chronischer oraler Exposition von Ratten (zwei Studien) und Mäusen (eine Studie) untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Kapitel 3.4.3 beschrieben.

Tri-n-butylphosphat (TBP) führte in Untersuchungen mit oraler Verabreichung an Ratten bei subchronischer und chronischer oraler Verabreichung zu Schäden des Harnblasenepithels. Für diesen Effekt wurde in einer chronischen Studie ein NOAEL von 9 mg/(kg KG x d) ermittelt, der als POD zur Bewertung von TBP und Ableitung eines EU-LCI-Wertevorschlags herangezogen wurde. (Nähere Angaben siehe LCI-Stoffbericht zu TBP).

3.4.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In vitro zeigte TEP an dem Stamm his C 117 von *Salmonella typhimurium* in Abwesenheit von exogenem metabolischem Aktivierungssystem in einer Untersuchung eine schwache mutagene Wirkung. Fünf weitere Untersuchungen an insgesamt 15 Stämmen von *S. typhimurium*, darunter weitere mit dem Stamm his C 117, ließen mit und ohne exogenes Aktivierungssystem keine mutagene Wirkung erkennen, ebenso ein Test an mehreren Stämmen von *Escherichia coli*. Schwach mutagene Effekte wurden in Testsystemen mit dem Bakteriophagen T4B, den Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae* sowie der Hefe *Schizosaccharomyces pombe* erhoben.

Ohne nähere Angaben wird angeführt, dass TEP etwa 600mal schwächer alkylierend als Trimethylphosphat und dementsprechend schwächer mutagen wirke (BUA, 1989).

Ein *In-vitro*-Test auf außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) an Primärkulturen von Rattenhepatozyten ließ bis 1000 µg TEP/ml keine DNA-schädigende Wirkung erkennen. An V79-Zellen zeigte TEP im HPRT-Assay mit und ohne exogenes metabolisierendes Aktivierungssystem bei Prüfung bis zu einer (nicht zytotoxischen) Konzentration von 5000 µg/ml keine signifikanten dosisabhängigen oder reproduzierbaren Anstieg der Mutationsrate (ECHA, 2016).

Weiterhin liegen Befunde einer Untersuchung an einem TEP-haltigen Gemisch (SR-51) vor, das bei der Wartung von Treibstofftanks in Militärflugzeugen eingesetzt wurde. Das Gemisch besteht aus 75 % eines aromatenhaltigen Kohlenwasserstoffgemisches (Solvesso 150), je 10% Dimethylacetamid (DMA) und Thiophenol (TP) sowie 5% TEP. Weder im Ames-Test an mehreren Stämmen von *S. typhimurium* noch im Mauslymphomatest auf Mutationen oder im Comet-Assay mit Mauslymphomzellen zeigten sich in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System und Testung bis in den zytotoxischen Bereich mutagene bzw. DNA-schädigende Effekte (Moscova et al., 2004; Oakes et al., 2009).

In vivo führte TEP in einem zytogenetischen Test an männlichen Q-Mäusen (n=5 Tiere) nach einmaliger i.p.-Verabreichung von 300 mg/kg KG bei Untersuchungen 12 – 36 h sowie 10 – 15 d später nicht zum vermehrten Auftreten von Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen oder primären Spermatozyten (Degraeve et al., 1984; Degraeve et al., 1986). Ein Dominant-Letal-Test mit entsprechender Dosierung an männlichen Q-Mäusen (n=5), die anschließend 7 Wochen mit mehreren unbehandelten Weibchen verpaart wurden, zeigte keine Unterschiede zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren hinsichtlich Corporae luteae, Implantationen, Prä- und Postimplantationsverlusten sowie lebensfähiger Embryonen oder Mortalität (Degraeve et al., 1986). Ein weiterer Dominant-Letal-Test an männlichen ICR-Mäusen (n=10) mit einmaliger i.p.-Verabreichung von 660 mg/kg KG und anschließender Verpaarung über 8 Wochen mit unbehandelten Weibchen zeigte ebenfalls keine Effekte (Epstein et al., 1972).

Hingegen verlief ein Test auf rezessive Letalmutationen mit oraler Gabe von TEP an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* positiv (69,3 % Letalmutationen, außerdem leicht erhöhte Sterilität) (ECHA, 2016). Ebenso führte ein Test, in dem TEP (0,01 – 0,03 mol/l) an Larven dieser Fruchtfliegenart verfüttert wurde, zu einer erhöhten Mutationsrate bei den Männchen (BUA, 1989).

Ein Mikronukleustest mit dem Gemisch SR-51 (siehe oben, enthält 5 % TEP) an C57Bl6J-Mäusen, in dem die Tiere 14 d lang täglich einmal bis zu 360 mg/kg KG des Gemisches (entspricht der MTD) erhielten, erbrachte bei Prüfung 24 h nach der letzten Behandlung keine Hinweise auf eine Induktion von Mikrokernen (Oakes et al., 2009).

Angaben zum Read-Across

Trimethylphosphat (TMP) ist eine direkt alkylierend wirkende Substanz, die mit DNA reagiert. TMP zeigte in fast allen Untersuchungen an Bakterien mutagene Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen an Säugerzellen zeigten Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten (DFG, 1983).

In vivo führte TMP nach oraler oder i.p.-Gabe zu vermehrtem Auftreten von Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Mäusen und Ratten, ebenso am Spermatogonium von Hamstern. In Dominant-Letal-Tests an Mäusen zeigten sich mutagene (Präimplantationsverluste, vorzeitige fötale Mortalität) und antifertile Effekte. Auch bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* wirkte TMP mutagen. Die mutagene Wirkung wurde, außer bei der Taufliege, als schwach bezeichnet (DFG, 1983).

Tri-n-butylphosphat (TBP) wirkte, von einem Einzelbefund in einem Mutagenitätstest an Bakterien, an Bakterien und Säugerzellen *in vitro* und in Säugern *in vivo* nicht gentoxisch. An der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* induzierte TBP keine mutagenen Effekte, jedoch Sterilität. Insgesamt ergeben sich aus diesen Befunden keine Hinweise auf gentoxisches Potential von TnBP *in vitro* oder *in vivo* (Nähere Angaben siehe LCI-Stoffbericht zu TBP).

Kanzerogenität

In einem nur in Sekundärquellen berichteten Zelltransformationstest *in vitro* zeigte TEP an Balb/c-3T3-Zellen von Mäusen keine transformierende Aktivität (BUA, 1989). Weitere Angaben liegen nicht vor.

Angaben zum Read-Across

Trimethylphosphat (TMP)

In einer Studie des National Cancer Institute (NCI) erhielten F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (Kontrolle: je 20 Männchen M und Weibchen F, sonst je 50 M und F/Dosis) dreimal wöchentlich 2 a lang 0, 50 oder 100 mg TMP/(kg KG x d) per Schlundsonde in Wasser gelöstes TMP verabreicht (NCI, 1978). Das Körpergewicht der mit TMP behandelten Ratten und weiblichen Mäuse war während der Studie niedriger als das der Kontrolltiere, bei männlichen Mäusen bestand kein Unterschied. Die Überlebensrate war hoch genug, um auch eine Auswertung spät auftretender Tumoren vornehmen zu können. Bei männlichen Ratten zeigte sich in der höheren Dosierung eine im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen erhöhte Inzidenz (9/49) von subkutanen Fibromen (Kontrolle: 0). Bei weiblichen Ratten war keine erhöhte Inzidenz für irgendeine Art von Tumoren feststellbar, ebenso bei männlichen Mäusen. Bei weiblichen Mäusen war die Inzidenz hochmaligner Adenokarzinome der Gebärmutter Schleimhaut dosisabhängig erhöht (Kontrolle: 0/16, niedrige Dosis: 7/40, zusätzlich ein Leiomyosarkom, hohe Dosis: 13/37). Die Autoren der Studie weisen darauf hin, dass diese Art von Tumoren bei Mäusen selten ist und daher auf die Exposition mit TMP zurückgeführt wird. Nicht-neoplastische Organveränderungen als Folge der TMP-Exposition konnten weder bei Ratten noch bei Mäusen festgestellt werden.

An Ratten wurde eine weitere Studie durchgeführt (Bomhard et al., 1997). Je 50 männliche (M) und weibliche (F) Wistar-Ratten erhielten 30 Monate lang über das Trinkwasser zugeführte Körperdosen an TMP von 0, 1, 10 oder 100 mg/(kg KG x d). Je 10 M+F/Dosis zusätzlich wurden 12 Monate exponiert und dann untersucht. Die höchste Dosierung wurde nach 54 Wochen wegen des schlechten Allgemeinzustands der Tiere auf 50 mg/(kg KG x d) herabgesetzt, und die überlebenden Tiere wurden nach 100 Wochen getötet. Bis zu diesem Zeitpunkt lag die Mortalität bereits bei 70 %, bei den anderen Dosierungen war sie bis zum Ende der Studie gegenüber der Kontrolle nicht beeinträchtigt. Bei der höchsten Dosierung war die Futteraufnahme bei den Männchen reduziert. Das Körpergewicht war in der höchsten Dosierung in beiden Geschlechtern im Vergleich zur Kontrolle vermindert (M: 20 %, F: 15 %), in der mittleren Dosierung von 10 mg/(kg KG x d) auch bei den Männchen (10 %). Bei beiden Geschlechtern entwickelte sich ab der 46. Woche bei der höchsten Dosierung eine Schwäche der hinteren Extremitäten, eingesunkene Flanken und gestrecktes Abdomen bei insgesamt schlechtem Allgemeinzustand. Erhöhte Cholesterinspiegel, veränderte Plasmaproteinwerte (M), erhöhtes Lebergewicht (F) sowie vermehrt Nekrosen und Lymphozyteninfiltrationen in der Leber bei der höchsten Dosierung weisen auf Wirkungen auf die Leber hin. Leichte Veränderungen, insbesondere eine vermehrt auftretende chronische Nephropathie, traten in der höchsten Dosierung auch in den Nieren auf, außerdem waren Inzidenz und Schwere beidseitiger Hodenatrophien erhöht. Als bedeutendsten toxischen Effekt führen die Autoren die bei der höchsten Dosis festgestellte Neurotoxizität an, die sich in einer Degeneration und dem Verlust von Nervenfasern in peripheren Nerven und Rückenmark zeigte, zusammen mit myopathischen Veränderungen. Die Inzidenz sowie der Zeitpunkt bis zum Auftreten von Tumoren, das Tumorspektrum und die Lokalisation von Tumoren ließen keine kanzerogenen Wirkungen von TMP erkennen. Der NOAEL der Studie wird von den Autoren mit 1 mg/(kg KG x d) angegeben, der LOAEL bei 10 mg/(kg KG x d), basierend auf der verminderten Gewichtszunahme bei den Männchen.

Tri-n-butylphosphat (TBP) führte in Untersuchungen mit oraler Verabreichung an Ratten zum vermehrten Auftreten von Blasenepitheltumoren und bei Mäusen zum vermehrten Auftreten von Adenomen der Leber. Bei den Ratten gehen den Blasentumoren Epithelschäden voraus, die sich auf zytotoxische Wirkungen zurückführen lassen. Angesichts fehlender Gentoxizität gilt daher ein zytotoxischer nicht-gentoxischer Mechanismus der Tumorentstehung als wahrscheinlich (Nähere Angaben siehe LCI-Stoffbericht zu TBP).

3.4.4 Reproduktionstoxizität

In einer kombinierten Studie zur subchronischen und zur Reproduktionstoxizität an Sprague-Dawley-Ratten (siehe Kapitel 1.4.2) wurden je 3 Männchen/Dosis nach 92 d Exposition mit den behandelten Weibchen derselben Dosisgruppe 7 d lang verpaart. Die Weibchen wurden bis zur Entwöhnung der Jungtiere gehalten und dann untersucht. Hodengewicht und -histologie der TEP-behandelten Männchen zeigten keine Veränderungen. Ab 10 kg TEP/kg Futter (ca. 670 mg/(kg KG x d)) war die Wurfgröße reduziert (mittlere Wurfgröße bei Geburt: 5,0; Kontrolle: 9,8). Wurde die unterschiedliche Wurfgröße bei der Auswertung der Daten zum Körpergewicht der Jungtiere bei Entwöhnung als confounder mit berücksichtigt, so zeigte sich, dass in allen TEP-exponierten Gruppen das Körpergewicht der Jungtiere bei Entwöhnung niedriger als in der Kontrollgruppe war, ein Hinweis auf eine leichte Verzögerung des postnatalen Wachstums in der Stillperiode. Ab 50 g/kg Futter kam es wegen starker toxischer Effekte zu keinen erfolgreichen Paarungen mehr (Gumbmann et al., 1968). Die geringe Zahl der eingesetzten Tiere (3 Männchen/Dosis) erschwert die Bewertung dieser Befunde, diese sind jedoch als Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (NOAEL: 335 mg/(kg KG x d)) bzw. der postnatalen Entwicklung (LOAEL 67 mg/(kg KG x d), kein NOAEL) zu sehen.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität erhielten trächtige Wistar-Ratten (25/Dosis) vom 6. – 15. Tag der Gestation per Schlundsonde 0, 25, 125 oder 625 mg TEP/(kg KG x d) und wurden am 20. Tag schnittentbunden (ECHA, 2016). In der höchsten Dosierung traten maternal toxische Effekte auf: blutige Schnauze sowie unsichere Bewegung und Bauchlage, die als Folge einer narkotischen Wirkung von TEP gesehen wurden. Außerdem waren Futteraufnahme und Gewichtszunahme reduziert. Entwicklungstoxische Effekte traten nicht auf (NOAEL_{maternal}: 125 mg/(kg KG x d), NOAEL_{Entwicklung}: 625 mg/(kg KG x d)) (ECHA, 2016).

Die Injektion von TEP in die Luftblase befruchteter Hühnereier (0 – 241,500 ng/Ei) verminderte die Schlupfrate auf 68 % der Kontrolle, beeinflusste das Wachstum, erhöhte das relative Lebergewicht und den Plasmaspiegel an Gallensäure. Der Plasmaspiegel an Thyroxin (T4) war ab 8 ng/g vermindert, ab 43,200 ng/g trat eine Hypertrophie der Gallenblase auf. Die beobachteten Veränderungen werden von den Autoren der Studie mit einer Modulation hepatischer Gene in Zusammenhang gebracht, die am Fremdstoff- und Lipidstoffwechsel beteiligt sind (Egloff et al., 2014).

Angaben zum Read-Across

Trimethylphosphat (TMP)

In mehreren Untersuchungen an unterschiedlichen Spezies Ratten, Maus, Kaninchen, Japanische Wachtel, Fruchtfliege) wurde gezeigt, dass TMP bei männlichen Tieren Sterilität erzeugt; eine Zusammenfassung der Studien liefert DFG (1983). Die in den Untersuchungen eingesetzten wirksamen oralen Dosierungen lagen im Bereich von 100 - 500 mg/kg KG, appliziert bis zu fünfmal/Woche. Das Ausmaß der Sterilität war in diesen Untersuchungen abhängig von Höhe und Zeitdauer der TMP-Einwirkung, setzte meist binnen ein bis zwei Wochen nach Beginn der Exposition ein, konnte mit wöchentlichen Behandlungen aufrechterhalten werden und war stets reversibel. Die tubulären Strukturen der Hodenkanälchen wurden nicht angegriffen. Eine Hypothese zur Wirkungsweise geht von einer Hemmung der Spermienbeweglichkeit durch Hemmung der Cholinacetyltransferase-Aktivität in den Spermienzellen aus, ohne Beeinträchtigung der Spermatogenese oder histologische Veränderungen der Hoden. Andere Untersuchungen an Ratten ergaben jedoch auch morphologische Veränderungen der Spermatozoen. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten (Bomhard et al., 1997) (siehe oben) wurde außerdem berichtet, dass Inzidenz und Schwere beidseitiger Hodenatrophien nach TMP-Exposition zunehmen.

Tri-n-butylphosphat (TBP) beeinträchtigt in einer 2-Generation-Studie an Ratten bis zur höchsten eingesetzten oralen Dosis (160 – 330 mg/(kg KG x d)) nicht die Fertilität, führte aber zu einer Schädigung

gung des Harnblasenepithels, wie sie auch in subchronischen und chronischen Fütterungsstudien beobachtet wurde (Tyl et al., 1997) (Nähere Angaben siehe LCI-Stoffbericht zu TBP).

3.4.5 Geruchswahrnehmung

Über die Höhe der Geruchschwelle liegen keine Angaben vor.

3.4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Es liegen keine Angaben vor.

3.5 Bewertung

3.5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Im Registrierungsdossier für TEP (ECHA, 2016) wird ein DNEL („Derived no effect level“) für die systemische, inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung in Höhe von $2,91 \text{ mg/m}^3$ abgeleitet. Ausgangspunkt für diese Untersuchung war eine subchronische Studie an Ratten mit einer NOAEL von $355 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$, aus der mittels Standardfaktoren zur Umrechnung in eine inhalative Dosis ($1,15 \text{ m}^3/\text{kg KG} \times \text{d}$), Interspezies- (2,5) und Intraspeziesfaktor (10) sowie einem Zeitextrapolationsfaktor von 2 (subchronisch zu chronisch) der genannte Wert abgeleitet wurde.

Der aktuelle NIK-Wert für TEP (AGBB, 2015) liegt bei $75 \text{ }\mu\text{g/m}^3$, als Basis wird angegeben: "Read-Across von Tributylphosphat (MAK: $11.000 \text{ }\mu\text{g/m}^3$)". Von ANSES liegt eine CLI (Concentration Limite d'Intérêt) von $2 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ vor, die ausgehend von dem in Frankreich geltenden Arbeitsplatzgrenzwert für Tributylphosphat abgeleitet wurde; nähere Angaben liegen nicht vor (EC, 2013).

Weitere von Organisationen oder Behörden abgeleitete Leitwerte zum Schutz vor einer Exposition gegenüber TEP liegen weder für die Allgemeinbevölkerung noch für den Arbeitsplatz vor.

3.5.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Zur Toxizität von TEP liegen nur wenige Untersuchungen vor, darunter keine valide mit wiederholter inhalativer Exposition. In der einzigen vorliegenden Untersuchung mit subchronischer Exposition zeigten sich bei Ratten ab einer Dosis von 0,5 % im Futter (ca. $335 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$) adaptive Veränderungen der Leber (hepatozelluläre Hypertrophie), die als kompensatorisch und noch nicht als advers angesehen werden. Ab 1 % im Futter (ca. $670 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$) traten auch geringe Gallenganghyperplasien und Gallenstau sowie kleine nekrotische Foci auf (NOAEL: $335 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$).

In derselben Studie wurden auch Untersuchungen zur Beeinträchtigung der Fertilität durchgeführt. Dabei zeigte sich ab $670 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$ eine reduzierte Wurfgröße. Wurde die unterschiedliche Wurfgröße bei der Auswertung der Daten zum Körpergewicht der Jungtiere bei Entwöhnung als confounder mit berücksichtigt, so zeigte sich eine Tendenz zu einer leichten Verzögerung des Wachstums in der Stillperiode bei allen Jungtieren aus den TEP-exponierten Gruppen (LOAEL $67 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$, kein NOAEL). In einer Studie zur Entwicklungstoxizität traten bei $625 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$ maternal toxische Effekte auf (NOAEL_{maternal}: $125 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$), Hinweise auf entwicklungstoxische oder teratogene Effekte zeigten sich nicht.

Die Aussagekraft der Befunde der kombinierten Studie zur subchronischen Toxizität/Fertilität wird durch die geringe Zahl der eingesetzten Tiere ($n=5$, zur Fertilitätsprüfung $n=3$ Männchen) eingeschränkt.

Standard-Untersuchungen mit TEP ließen *in vitro* und *vivo* keine mutagenen Effekte erkennen, mit Ausnahme von Tests an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Untersuchungen zur chronischen Toxizität/Kanzerogenität von TEP liegen nicht vor.

Wegen der begrenzten Datenlage wurden ein Read-Across vorgenommen und geprüft, ob ergänzend Daten zu den strukturverwandten Verbindungen Trimethylphosphat (TMP) und Tri-n-butylphosphat

(TBP) zur Bewertung herangezogen werden können (Zu Tripropyl- und Tri-isopropylphosphat liegen zu wenig Daten vor.).

Eine mit **TMP** an Ratten durchgeführte orale chronische Toxizitäts-/Kanerogenitätsstudie ergab einen NOAEL von 1 mg TMP/(kg bw x d), basierend auf einer verminderten Gewichtszunahme der Männchen bei höheren Dosierungen. Bei höherer Dosierung (50/100 mg/(kg KG x d)) traten Veränderungen der Leber und Nieren, Hodenatrophie, vor allem aber Degeneration und Verlust von Nervenfasern auf. TMP zeigte in der genannten Untersuchung an Ratten keinerlei kanzerogenen Effekte. Es gibt jedoch Hinweise auf derartige Effekte aus einer NCI-Studie, in der nach oraler Gabe von TMP bei männlichen Ratten subkutane Fibrome und bei weiblichen Mäusen Adenokarzinome der Gebärmutter-schleimhaut auftraten. Außerdem zeigt TMP *in vitro* und *in vivo* wenn auch nur schwache mutagene Effekte. Belegt ist außerdem, dass TMP bei männlichen Tieren reversibel zur Sterilität führt.

Die Mehrzahl der notifizierten CLP-Einstufungsvorschläge klassiert TMP hinsichtlich Mutagenität und Kanzerogenität als Muta. 1B (H340) oder Muta. 2 (H341) sowie mit Carc. 2 oder Carc. 1B (H351).

Zum Read-across ist weiterhin zu prüfen, inwieweit Daten aus einem Read-across zu **TBP** herangezogen werden können. Als kritischer Effekt hat sich bei TBP in Untersuchungen an Ratten das Epithel der Harnblase als Zielorgan der toxischen Wirkung gezeigt, in dem es zu hyperplastischen, proliferativen und nekrotischen Veränderungen führt, die nach Ende der Exposition reversibel sind. Bei fortgesetzter, chronischer Exposition kommt es zur Entstehung von Papillomen und Übergangsepithelkarzinomen. TBP lässt *in vitro* und *in vivo* keine gentoxische Wirkung erkennen. Die Abwesenheit gentoxischer Effekte und die beobachtete zytotoxische Wirkung von TBP auf das Harnblasenepithel legen nahe, dass der Entstehung von Blasentumoren eine fortgesetzte direkte Schädigung der Epithelzellen zugrunde liegt. Angesichts der Daten zur Gentoxizität von einer nicht gentoxischen Wirkungsweise auszugehen. TBP ist somit als nicht-gentoxisches Kanzerogen anzusehen, dessen kanzerogene Wirkung mit zytotoxischen Effekten in Zusammenhang steht. Für derartige Stoffe ist nach allgemein akzeptierter Bewertungsweise die Ableitung von Wirkungsschwellen möglich. Für TEP ergeben sich aus den vorliegenden Daten allerdings keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung auf das Blasenepithel. Damit erscheint eine Analogie zu TBP nicht gegeben.

Als Grundlage zur Ableitung eines EU-LCI-Werts für TEP wird die Studie mit subchronischer oraler Exposition von Ratten herangezogen (Gumbmann et al., 1968). Eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung ist gerechtfertigt, da es sich um einen systemischen Effekt handelt und keine Hinweise auf lokal toxische Effekte vorliegen oder auf toxikokinetische Faktoren, die gegen eine derartige Extrapolation sprächen. Als POD wird der LOAEL in Höhe von 67 mg/(kg KG x d) gewählt. Für weitere Details siehe **Tab. 1-6**.

Tab. 3-3. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für TEP (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/ (kg x d))	Extrapolationsfaktor					Wert (mg(m ³))	Basis- studie
		LOAEL zu NOAEL	Umrechnung oral zu inha- lativ (Ratte)	Inter- spezies	Intra- spezies	Unsi- cherheit		
Verzögerung des Wachstums bei Jungtieren	67 (LOAEL)	3	1,15 m ³ /(kg bw x d)	2,5	10	10	0,078	Gumbmann et al. (1968)

Bei der Extrapolation des LOAEL aus einer Studie zur Fertilität/Reproduktionstoxizität mit oraler Verabreichung von TEP an Ratten auf eine lebenslange Exposition der Allgemeinbevölkerung werden folgende Faktoren angewendet:

- ▶ Umrechnung einer oralen Dosis in eine Konzentration in Luft (unter Annahme identischer Resorptionsquoten bei oraler und inhalativer Exposition), Faktor (Ratte): $1,15 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d})$
- ▶ Zeitextrapolation: entfällt (kritischer Effekt ist reproduktionstoxischer Natur)
- ▶ Extrapolation eines LOAEL auf einen NOAEL: Faktor 3
- ▶ Allometrie (Ratte zu Mensch): Dieser Faktor ist gemäß Tabelle R.8-4 in Kapitel R.8 der ECHA-Leitlinie (ECHA, 2012) bereits im Extrapolationsfaktor für die Pfad-zu-Pfad-Übertragung berücksichtigt.
- ▶ Interspeziesextrapolation: Faktor 2,5
- ▶ Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität bei der Allgemeinbevölkerung: Faktor 10
- ▶ Unsicherheit der Datenlage: Faktor 10. In der kritischen Studie wurde nur eine geringe Zahl von Tieren exponiert. Für TEP liegen keine chronischen Toxizitäts/Kanzerogenitätsstudien vor. Aus dem Read-across zu TMP ergeben sich Verdachtsmomente auf hepato- nephro- und neurotoxische Effekte bei chronischer Exposition.

Der Gesamtextrapulationsfaktor beträgt damit $1,15 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d}) \times 750$.

Unter Annahme identischer Resorptionshöhen für TEP bei oraler und inhalativer Aufnahme sowie bei Mensch und Ratte ergibt sich somit eine Konzentration von TEP in Luft von:

- ▶ $67 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d}) : 1,15 \text{ m}^3/(\text{kg KG} \times \text{d}) : 750 = 0,078 \text{ mg}/\text{m}^3$.

Als EU-LCI für Triethylphosphat (TEP) wird somit eine Konzentration von $80 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgeschlagen.

Zur lokalen Wirkung von TEP im Atemtrakt liegen keine bewertungsrelevanten Angaben vor. Der vorgeschlagene LCI-Wert von $80 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegt unter dem von ANSES für Essigsäure, einem Stoff mit starker lokaler Reizwirkung im oberen Atemtrakt, angegebenen CLI (Concentration Limite d'Intérêt) von 300 und deutlich unter der vom AGBB vorgelegten NIK von $1250 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass bei TEP-Konzentrationen in Höhe des LCI-Werts akute Reizeffekte auf die oberen Atemwege auftreten. Zur Geruchsbelästigung können keine Angaben gemacht werden, da keine Daten zur Geruchsschwelle vorliegen. Da der Geruch von TEP als fruchtig beschrieben wird, ist bei Wahrnehmung des Geruchs mit erheblichen Belästigungen vermutlich nicht zu rechnen.

3.6 Quellenverzeichnis

- AGBB (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten. Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten.
https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf
- Bomhard EM, Krinke GJ, Rossberg WM, Skripsky T (1997) Trimethylphosphate: a 30-month chronic toxicity/carcinogenicity study in Wistar rats with administration in drinking water. *Fundam Appl Toxicol* 40:75-89
- Brown DR, Murphy SD (1971) Metabolic factors which influence triethyl phosphate-induced narcosis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 179:396-403
- BUA (1989) Triethylphosphat. BUA report 37 (März 1989). In: S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 67.
- Degraeve N, Chollet MC, Moutschen J (1984) Cytogenetic effects induced by organophosphorus pesticides in mouse spermatocytes. *Toxicol Lett* 21:315-319
- Degraeve N, Chollet MC, Moutschen J (1986) Mutagenic effects induced by organophosphorus compounds. *J Toxicol Clin Exp* 6:5-11
- DFG (1983) Trimethylphosphat. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 9. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb51256d0009/pdf>
- EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. JOINT RESEARCH CENTRE, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit.
<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC83683>
- ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. European Chemicals Agency H, Finland
http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf
- ECHA (2016) Triethyl phosphate. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14738>
- Egloff C, Crump D, Porter E, et al. (2014) Tris(2-butoxyethyl)phosphate and triethyl phosphate alter embryonic development, hepatic mRNA expression, thyroid hormone levels, and circulating bile acid concentrations in chicken embryos. *Toxicol Appl Pharmacol* 279:303-310
- Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 23:288-325
- Gumbmann MR, Gagne WE, Williams SN (1968) Short-term toxicity studies of rats fed triethylphosphate in the diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 12:360-371
- Gumbmann MR, Williams SN (1970) Anticholinesterase activity of triethyl phosphate resulting from an impurity. *J Agric Food Chem* 18:76-77
- Moscova M, Oakes DJ, Pollak JK, Webster WS (2004) Effects of a desecant formulation, SR-51((R)) and its individual components on the oxidative functions of mitochondria. *Environ Toxicol Pharmacol* 18:181-184
- NCI (1978) Bioassay of trimethylphosphate for possible carcinogenicity. National Cancer Institute (NCI) USDoh, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health Bethesda, MD. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr081.pdf
- Oakes DJ, Ritchie HE, Woodman PD, et al. (2009) Genotoxicity studies of a desecant solvent mixture, SR-51. *Toxicol Ind Health* 25:5-13
- OECD (2002) SIDS Initial Assessment Report: Triethylphosphate. Cas No.: 78-40-0. UNEP Publications
<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78400.pdf>
- Oishi H, Oishi S, Hiraga K (1982) Toxicity of several phosphoric acid esters in rats. *Toxicol Lett* 13:29-34
- Salthammer T, Fuhrmann F, Uhde E (2003) Flame retardants in the indoor environment -- Part II: release of VOCs (triethylphosphate and halogenated degradation products) from polyurethane. *Indoor Air* 13:49-52

Schaider LA, Rudel RA, Ackerman JM, Dunagan SC, Brody JG (2014) Pharmaceuticals, perfluorosurfactants, and other organic wastewater compounds in public drinking water wells in a shallow sand and gravel aquifer. *Sci Total Environ* 468-469:384-393

Sjögren B, Iregren A, Järnberg J (2010) The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties. *Arbete och Hälsa* 44:230

Tyl RW, Gerhart JM, Myers CB, et al. (1997) Two-generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in CD rats. *Fundam Appl Toxicol* 40:90-100

3.7 Fact and data sheet for triethyl phosphate

Tab. 3-4. Data compilation sheet triethyl phosphate (TEP)

Rapporteur, Date			
Compound	Triethyl phosphate	Data collection sheet	
N°CAS 78-40-0	EU-Classification: Xn; R22		
1 ppm = 7.5 mg/m ³	CLP: Acute Tox. 4 (H302)		
Organization Name	REACH Registrants		
Risk Value Name	DNEL		
Risk Value	2.91 mg/m ³		
Reference period	Chronic		
Risk Value (µg/m ³) Short Term (15 min)	23.28 mg/m ³		
Year	2001, update 2016		
Key Study	Subchronic study described in ECHA-Dossier		
Study type	Subchronic oral toxicity study		
Species	Rat		
Duration of exposure in key study	7 d/week, 120 d (male), 150 d (female)		
Critical effect			
Critical dose value	NOAEL 355 mg/(kg bw x d)		
Adjusted critical dose	Chronic, route-to-route extrapolation		
	Human equivalent concentration: NOAEL(oral, rat) = 355 mg/kg bw/day => NOAEC(corrected, inhalation) = NO- AEL(oral, rat) x 1/(1.15 m ³ /kg bw/day) x 0.5 = 145.65 mg/m ³ According to table R.8-4 in chapter R.8 of the ECHA guidance document (version 2.1, November 2012) the AF of 4 is already included in the route to route extrapolation		
Single Assessment factors	UF _H 10 x UF _A 2.5 x UF _S 2 x UF _D 1 = 50		
Other effects			
Remarks			
UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study UF _D data deficiencies			

Tab. 3-5. Fact sheet triethyl phosphate

Rapporteur, Date			
Compound	Triethyl phosphate		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	80
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2016
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	015-013-00-7
EC-No.	5	EINECS	201-114-5
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	78-40-0
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Acute Tox. 4 (H302)
Molar Mass	8	[g/mol]	182.16
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	Gumbmann et al. (1968) Short-term toxicity studies of rats fed triethylphosphate in the diet. Toxicol Appl Pharmacol 12:360-371
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat...	Rat
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	Oral
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	Fertility/Reproductive toxicity
Exposure duration	14	h/d, d/w	7 d/weeks (adults: 120 – 150 d, pups: gestation and weaning)
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	Reduced body weight at weaning
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	LOAEL
POD value	17	mg/(kg KG x d)	67
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	1
AF study length	20	sa→sc→c	1
Route-to-route extrapolation factor	21		1,15 m³/(kg KG x d) (rat) (assuming identical resorption rates for oral and inhalation exposure)
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	3
	22b	Severity of effect (R8-6d)	
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	According to table R.8-4 in chapter R.8 of the ECHA guidance document, the AF of 4 is already included in the route to route extrapolation
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - general population	10
AF (sensitive population)	25	Children or sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	10
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	1,15 m³/(kg KG x d) x 750

		(TAF)	
POD/TAF	28	Calculated value [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ and ppb]	77.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 10.4 ppb
Molar adjustment factor	29	Used in read-across	
Rounded value	30	[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	80
Additional comments	31		
1 ppm = 7.5 mg/ m^3 (23 °C)			
Rationale Section	32		
<u>Rationale for critical effects</u> No reliable inhalation toxicity studies are available with repeated exposure of TEP. The only subchronic oral toxicity study (combined with a reproductive toxicity study) yielded a NOAEL of 335 mg/(kg bw x d) but was conducted with a limited number of rats (5 M, 5 F per dose). This study also provided some evidence for an impairment of fertility and postnatal development by TEP, but this part of the study used an even more limited number of animals (3 M, 5 F per dose). Postnatal development as assessed by body weight gain of pups at weaning was reduced at the lowest tested dose (LOAEL: 1 g TEP/kg food, ca. 67 mg/(kg bw x d). TEP did not show developmental toxicity in rats in a standard assay with exposure of dams from GD 6-15. Genotoxicity assays with TEP were negative in standard assays <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> except for tests in <i>Drosophila melanogaster</i>. Chronic toxicity/carcinogenicity studies are not available. <u>Read-across:</u> Additional information can be gathered from read-across using studies with trimethylphosphate (TMP). The NOAEL for TMP in a chronic oral toxicity/carcinogenicity study with rats is 1 mg TMP/(kg bw x d), based on a decreased weight gain of animals at higher doses. At higher concentrations (50/100 mg/(kg bw x d)) liver and kidney lesions and neurotoxicity with loss of nerve fibers were observed. TMP did not show any carcinogenic effect in this study, but there is evidence from another study for carcinogenicity of TMP in male rats and female mice. Additionally, TMP shows mutagenic activity <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. TMP is also well known to cause reversible sterility in male animals. The majority of notified classifications (n=47 of 57) classify TMP with respect to mutagenicity and carcinogenicity as Muta. 1B (H340) or Muta. 2 (H341) combined with either Carc. 2 or Carc. 1B (H351), a further two only as Carc. 2 (H351). However, there is no harmonised classification for TMP yet. Read-across could also be performed using data for tri-n-butyl phosphate (TBP). Studies with oral exposure of rats identified the urinary bladder as the most sensitive target for the toxicity of TBP. Increased incidence of epithelial hyperplasia was reported in a subchronic, chronic and a 2-generation fertility toxicity study. Mechanistic data indicate that the observed effects on the epithelium of the bladder are caused by cytotoxic damage. After chronic exposure, rats also developed urothelial papillomas and urothelial cell carcinomas. No evidence of genotoxicity has been provided in <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies with TBP. Therefore, the carcinogenic effects are considered a consequence of a cytotoxic rather than a genotoxic mechanism of action. The albeit limited database for TEP does not provide any evidence that TEP may cause hyperplasia or other effects on the urothelial epithelia. Therefore, it is concluded that read-across using data from studies with TBP is not justified for the evaluation of TEP. <u>Rationale for starting point</u> Overall, the data base for TEP is very limited. No valid inhalation toxicity studies are available with repeated exposure. Therefore, the derivation of an EU-LCI is based on data from studies with oral exposure. This procedure is justified as the critical effect is a systemic-toxic effect and toxicokinetic data do not provide evidence against a route-to-route-extrapolation. The LOAEL of 67 mg/(kg bw x d) from the reproductive toxicity part of the combined subchronic/reproductive toxicity study in rats (Gumbmann et al., 1968) served as a POD for the derivation of an EU-LCI-value <u>Rationale for Extrapolation factors</u> • Route-to-route extrapolation factor: 1.15 $\text{m}^3/(\text{kg bw x d})$ (rat) • LOAEL to NOAEL extrapolation: 3 • Adjusted study length factor: 1 (fertility/reproductive toxicity) • Allometric scaling (rat to human): already included in route-to-route extrapolation • Interspecies differences: 2.5 • Intraspecies differences: 10			

- Completeness and consistency of database: 10
(limited no. of animals exposed, no multi-generation-study, concern for effects from read-across with TMP)

Total extrapolation factor is: $750 \times 1,15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d})$, leading to a value of $67 \text{ mg}/(\text{kg bw} \times \text{d}) : 1,15 \text{ m}^3/(\text{kg bw} \times \text{d}) : 750 = 0,0773 \text{ mg}/\text{m}^3$ which was rounded to $80 \text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$.

References

Gumbmann et al. (1968) Short-term toxicity studies of rats fed triethylphosphate in the diet. Toxicol Appl Pharmacol 12:360-371

ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.

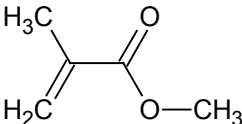
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf

4 Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Methylmethacrylat

(Anmerkung: Die Zusammenstellung der Datenlage wurde weitestgehend aus dem Textentwurf zur Ableitung von Richtwerten für den Innenraum übernommen, der vom selben Autor ebenfalls im Auftrag des Umweltbundesamts im Jahr 2015/2016 erstellt wurde.)

4.1 Stoffidentifikation

Tab. 4-1. Stoffidentifikation Methylmethacrylat

IUPAC-Name	2-Methylpropensäuremethylester
Synonyme	Methylmethacrylat, Methyl-2-Methylpropenoat, Methacrylsäuremethylester
CLP-Index-Nr.	607-035-00-6
EG-Nr.	201-297-1
CAS-Nr.	80-62-6
Summenformal	C ₅ H ₈ O ₂
Strukturformel	

4.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Tab. 4-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Methylmethacrylat (ECB, 2002)

Stoffname	Methylmethacrylat (MMA)
Molmasse (g/mol)	100,12
Schmelzpunkt (°C)	-48
Siedepunkt bei 1013 hPa (°C)	100 – 101 83 (Azeotrop mit Wasser)
Dampfdruck (hPa) (25 °C)	42 hPa
Relative Gasdichte (Luft = 1)	3,48
Wasserlöslichkeit (g/L) (20 °C)	16 g/l
Verteilungskoeffizient lg KOctanol/Wasser (20 °C)	1,38
Umrechnung (23 °C)	1 ppm = 4,16 mg/m ³

4.1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Methylmethacrylat (MMA) ist bei gewöhnlichen Umgebungstemperaturen eine klare, farblose, entzündliche Flüssigkeit von mäßiger Wasserlöslichkeit und mit starkem reizend-beißendem fruchtartigem Geruch (DFG, 1984). Da MMA unter Einwirkung von Licht, Wärme und chemischen Katalysatoren leicht polymerisiert, wird es durch den Zusatz von Inhibitoren wie 2,4-Dimethyl-6-tert-butylphenol, Hydrochinon oder p-Methoxyphenol in Konzentrationen von 2 – 100 ppm stabilisiert in den Handel gebracht (ECB, 2002).

Natürliche Vorkommen von MMA sind nicht bekannt. Die großtechnische Herstellung erfolgt aus Acetoncyanhydrin, durch Oxidation von Isobuten oder tert-Butanol, durch Veresterung von Methacrylsäure oder in einem neueren Verfahren aus Ethen und Kohlenstoffmonoxid (ECB, 2002). Verwendung

findet MMA in erster Linie als Monomer zur Herstellung hochmolekularer polymerer Kunstharze, die beispielsweise in der Zahnheilkunde für Zahnersatz und in der Orthopädie für künstliche Skeletteile und als Knochenzement eingesetzt werden. In der Kosmetik dient MMA zur Herstellung künstlicher Fingernägel und Nagelmodellage (BfR, 2011). Im technischen Bereich wird MMA vor allem zur Herstellung von Acrylglas verwendet, außerdem in Mischpolymeren, in der Farb- und Lackherstellung sowie als Bestandteil von Klebstoffen (ECB, 2002).

4.2 Exposition

4.2.1 Innenraumluft

Zum Vorkommen von MMA in der Luft von Wohnungen, Schulen, Kindergärten und Büroräumen liegen nur wenige Veröffentlichungen vor (**Tab. 1-3**). Demnach dürften die Konzentrationen üblicherweise unter oder im Bereich der Nachweisgrenze liegen. In zwei von drei Räumen einer Schule konnte kein MMA nachgewiesen werden, in dem dritten Raum lag die Konzentration bei $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Blessing, 2013). Als "Normalwert" wird auf der Basis von 3619 anlassbezogenen Messungen ein Median von $< 1 \mu\text{g MMA}/\text{m}^3$, als "Auffälligkeitswert" (90. Perzentil) eine Konzentration von $< 1,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ genannt (AGÖF, 2013). In Einzelfällen können jedoch um mehrere Größenordnungen höhere Spitzenwerte auftreten. So wurden im Zuge nicht sachgerecht ausgeführter Sanierungsarbeiten an einem Wohngebäude in Berlin in einer Wohnung sowie in einer Kindertagesstätte in dem Gebäude Spitzenbelastungen an MMA von $13.000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen, die auch nach mehreren Monaten erst auf Werte im Bereich von 30 bis $330 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zurückgegangen waren (Walter et al., 2015). In einem Pilotprojekt zu Lösemitteln in der Luft von sieben Nagelstudios wurden Konzentrationen von MMA im Bereich von $2,1 - 16,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ gemessen (BLGL, 2013).

Tab. 4-3. Konzentrationen von Methylmethacrylat (MMA) in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten

Innenraum / Studie	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95. Perzentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Büro, Wohnung, Schule, Kita u.a./ AGÖF 2008 (Hofmann und Plieninger, 2008)	1828	1,0	246 (13,5)	0,5	2,5	500
n.a./ GFU 1995 – 2000 (Eis et al., 2005)	39	1	5 (13)	< 1	5,0	6,0

4.2.2 Gesamtexposition

Durch den Gehalt an Restmonomer MMA als Komponente in Kunststoffen, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen, kann eine Migration von MMA in Lebensmittel erfolgen. In Messungen wurden jedoch nur sehr geringe oder nicht nachweisbare Mengen an MMA gefunden, und die über diese Produkte erfolgende orale und dermale Belastung wird als vernachlässigbar angesehen. Eine auf Modellrechnungen beruhende Abschätzung der Gesamtexposition für die Allgemeinbevölkerung über alle Pfade ergab einen Bereich von $1 - 10 \mu\text{g MMA}/(\text{kg KG} \times \text{d})$ (ECB, 2003).

4.3 Toxikokinetik

Systemische Wirkungen nach inhalativer, oraler und dermaler Exposition von Versuchstieren belegen, dass MMA über diese Pfade resorbiert wird. Quantitative Angaben zur Resorption bei inhalativer Aufnahme liegen jedoch weder beim Menschen noch bei Versuchstieren vor. Eine Untersuchung am isolierten oberen Atemtrakt narkotisierter Ratten ergab bei inhalativer Exposition gegenüber Konzentrationen von $90 - 2262 \text{ mg}/\text{m}^3$ eine Deposition von $16 - 20 \%$, bei unidirektionalem Fluss war die Depo-

sition im Durchschnitt um etwa 3 % geringer (U.S.EPA, 2008). Über eine Aufnahme von dampfförmigem MMA durch die Haut liegen keine Angaben vor.

Die Metabolisierung von MMA erfolgt im ersten Schritt durch eine enzymatische Hydrolyse zu Methacrylsäure und Methanol. MMA reagiert im Unterschied zu vielen anderen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen *in vitro* nicht spontan mit Glutathion (GSH) (DFG, 1984). Bei höheren Konzentrationen mit Sättigung der Hydrolysekapazität kann jedoch eine Reaktion von MMA mit GSH und anderen reaktiven Sulfhydrylgruppen erfolgen (DFG, 2006; U.S.EPA, 1998c). In einer Untersuchung am isolierten Atemtrakt von Ratten sank allerdings selbst bei 2355 mg MMA/m³ die Konzentration an nicht proteingebundenen SH-Gruppen im Gewebe nur um 20 % ab (U.S.EPA, 1998b). Bis zu 88 % einer [¹⁴C]-markierten Einzeldosis von 5,7 mg MMA/kg KG (oral oder i.v.) wurden von Ratten binnen 10 Tagen als CO₂ abgeatmet, davon 65 % bereits binnen 2 Stunden. In der Ausatemluft treten nur Spuren (< 1 %) von unverändertem MMA auf (U.S.EPA, 1998c). Die durch Carboxylesterasen im Blut erfolgende Hydrolyse von MMA verläuft rasch mit einer Halbwertszeit im Bereich von 20 – 40 min (U.S.EPA, 1998b). Die dabei entstehende Methacrylsäure lässt sich im Urin von Ratten und Menschen nachweisen, wird jedoch größtenteils weiter verstoffwechselt. Methacrylsäure entsteht auch als physiologisches Produkt beim Abbau der essentiellen Aminosäure Valin. Sie wird über mehrere Zwischenprodukte in den Citratzyklus eingeschleust und damit in einem zentralen Stoffwechselprozess verwertet (DFG, 1984).

Bei inhalativer Exposition erfolgt eine enzymatische Hydrolyse von MMA durch Carboxylesterasen bereits in der Nasenschleimhaut. In einer vergleichenden Untersuchung mit nasalem Gewebe von Ratten, Hamster und Menschen zeigte sich, dass die Carboxylesterasen bei Ratten vor allem in Becherzellen und den Bowman-Drüsen lokalisiert sind, beim Menschen hingegen gleichmäßig im olfaktorischen Epithel. In Gewebehomogenaten *in vitro* waren die Enzymaktivitäten bei der Ratte und dem Menschen im olfaktorischen Gewebe dreimal höher als im respiratorischen, beim Hamster sogar um den Faktor zwölf (Mainwaring et al., 2001). Es liegen jedoch auch Befunde an isoliertem intaktem Nasengewebe von Ratten vor, in denen in Zellen im olfaktorischen und respiratorischem Gewebe ähnliche Esteraseaktivitäten gemessen wurden (U.S.EPA, 2008). Die Geschwindigkeit ($V_{\max}$) der Hydrolyse *in vitro* war im olfaktorischen Gewebe bei Ratte und Hamster ähnlich, beim Menschen um den Faktor 7 bis 13 niedriger, im respiratorischen Gewebe 6fach. Allerdings wurden nur nasale Proben von fünf Personen untersucht (DFG, 2006). Ergänzende Untersuchungen an Ratten ergaben, dass die lokalen toxischen Wirkungen von MMA im nasalen Gewebe bei inhalativer Exposition durch vorherige orale Gabe von BNPP (Bis-(p-Nitrophenyl)phosphat) reduziert werden, einem Inhibitor der Carboxylesterasen. Dieser Befund weist darauf hin, dass die lokalen toxischen Effekte im nasalen Epithel mit der Freisetzung von Methacrylsäure in Zusammenhang stehen (Mainwaring et al., 2001).

Auf der Basis von Untersuchungen zum Stoffwechsel in nasalen Geweben sowie anatomischen und physikalischen Parametern zur Kompartimentierung und den Strömungsverhältnissen in der Nase wurden pharmakokinetische Modelle (PBPK-Modelle) entwickelt. Nach den Berechnungen dieser Modelle liegen beim Menschen im Vergleich zur Ratte bei gleicher Konzentration an MMA in der Luft auch bei erhöhter Atemtätigkeit im nasalen Gewebe um den Faktor drei bis acht niedrigere Dosen an Methacrylsäure vor (DFG, 2006; Frederick et al., 2002).

4.4 Wirkungen

4.4.1 Irritative Wirkungen

In einer kontrollierten Studie mit 20 gesunden männlichen Nichtrauchern mit vierstündiger Exposition gegenüber 205 mg MMA/m³ wurde der Geruch von allen Probanden wahrgenommen (Muttray et al., 2007; Muttray et al., 2015). Der Geruch wurde insbesondere zu Beginn als unangenehm empfunden. Im Nasensekret traten keine erhöhten Konzentrationen an Interleukinen auf, im Nasenepithel war die Expression von mRNA für verschiedene Interleukine, Tumornekrosefaktor (TNF) α , MCT (Monozyten-chemotaktisches Protein) sowie Cyclooxygenasen 1 und 2 nicht erhöht. Auch die mukoziliäre

Transportzeit sowie die Riechschwelle für n-Butanol wurden nicht beeinträchtigt. Die Fragebogen-scores für Reizung der Nasenschleimhaut, Kopfschmerzen sowie Unwohlsein und Müdigkeit waren während, zum oder kurz nach Ende der Exposition geringfügig erhöht; die Veränderungen wurden von den Autoren als noch tolerabel bewertet. Insgesamt zeigen diese Befunde, dass bei akuter Belastung bis zu 205 mg MMA/m³ nicht mit adversen Reaktionen wie Entzündungen oder Beeinträchtigungen des Riechvermögens gerechnet werden muss.

In einer weiteren Untersuchung mit kontrollierter Exposition von Probanden wurde bei 4-stündiger Exposition gegenüber 20,8 mg/m³ (kontinuierlich) oder 0 – 416 mg/m³ (fluktuierend) die chemosensorische Empfindung verzeichnet (Blaszkewicz et al., 2010). Die stärksten Empfindungen wurden für "Geruchsintensität" und "Lästigkeit" angegeben, gefolgt von "stechend". Mit Ausnahme der Geruchsintensität, die bei beiden Expositionsmodi den Bereich "mäßig bis stark" erreichte, lagen alle Einschätzungen im Bereich "schwach bis mäßig", darunter auch die für Nasen- und Augenreizung. Dabei persistieren bei fluktuierender Belastung die trigeminalen Reizempfindungen auch in den Phasen niedriger Exposition und liegen über denen bei kontinuierlicher geringerer Exposition. In der Rhinomanometrie zeigt sich, dass der nasale Durchfluss nach der Exposition (Werte gemittelt über beide Expositionsmuster) geringer ist als vorher, dabei zeigen jüngere Probanden eine stärkere Reaktion. Der Lid-schlussreflex verändert sich unter MMA-Exposition nicht. Neurologische Effekte (auf das Arbeitsgedächtnis) traten nicht auf. Zusammengefasst beschränken sich die primären Effekte von MMA auf mäßige Geruchswirkungen und schwache irritative Wirkungen auf der Erlebensebene. Auf physiologischer Ebene bilden sich geringfügige Irritationseffekte über den Zeitfaktor ab, sie werden aber nicht über die Konzentrationsunterschiede moderiert. In einer weiteren Untersuchung desselben Forschungsprojekts wurde der Median der Irritationsschwelle von MMA bei Probanden mit zwei unterschiedlichen Methoden zu 18.225 bzw. 21.956 mg/m³ bestimmt (Blaszkewicz et al., 2010).

Im Tierversuch an Mäusen verursachte eine Exposition für 30 min mit 3079 – 137.280 mg MMA/m³ maximal eine Verringerung der Respirationsrate um 25 %, eine RD50 konnte daher nicht ermittelt werden. Bei der Ratte wirkten 4 h Exposition mit 29.800 mg/m³ auf einen Teil der Tiere bereits letal (LC50) (DFG, 2006). Diese Befunde zeigen, dass MMA im Tierversuch kaum eine sensorische Reizwirkung aufweist. Daraus kann aber nicht auf eine gleichfalls fehlende schleimhautschädigende Wirkung geschlossen werden. So traten bei Ratten bereits nach 6-stündiger Exposition gegen 832 mg/m³ Schädigungen im olfaktorischen Epithel der Nase mit Degeneration und Atrophie auf (Mainwaring et al., 2001).

Die kontaktsensibilisierende Wirkung von MMA bei dermalen Exposition ist beim Menschen und im Tierversuch durch eine Vielzahl von Untersuchungen gut belegt (Borak et al., 2011; DFG, 2006; ECB, 2002). Nicht abschließend geklärt ist hingegen die Frage, ob MMA neben der irritativen Wirkung im Atemtrakt auch eine atemwegsensibilisierende Wirkung entfalten kann. Aus der Gesamtheit von Untersuchungen *in vitro*, zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Zusammenhängen zwischen kontakt- und atemwegsensibilisierenden Effekten in Tierversuchen, insbesondere im Local Lymph Node Assay (LLNA), sowie epidemiologischen Untersuchungen und Fallberichten an beruflich gegenüber MMA exponierten Personengruppen kann jedoch in der Gesamtbewertung eine atemwegsensibilisierende Wirkung von MMA nicht als hinreichend belegt angesehen werden (Borak et al., 2011; DFG, 1997; 2006).

4.4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

Beim Menschen wurden Reizungen der oberen Luftwege und der Augen sowie mögliche Wirkungen auf das zentrale Nervensystem beschrieben. Aufgrund verschiedener Defizite, insbesondere fehlender Angaben zu Kontrollen und Exposition gegenüber anderen atemwegreizenden Stoffen sowie ungenügender Expositionserfassung, können aus diesen Untersuchungen in ihrer Mehrzahl keine hinreichend validen Angaben zur Höhe der MMA-Belastung herangezogen werden (DFG, 2006).

In einer Untersuchung an 91 Arbeitern, die Schichtmittelwerten (8-h-TWA) bis zu 204 mg/m³ MMA ausgesetzt waren, zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 43 Personen keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich Atemwegssymptomen, Lungenfunktion, allergischen Reaktionen, Blutdruck und Hämatologie. Leichte Veränderungen einiger klinisch-chemischer Parameter, u. A. des Serumglucosespiegels, werden von den Autoren als nicht relevant und möglicherweise auf den Einfluss der Schichtarbeit zurückgeführt (DFG, 2006).

Eine weitere, unveröffentlichte arbeitsmedizinische Untersuchung umfasste alle 211 männlichen Arbeiter aus der Acrylglassherstellung einer Firma mit hauptsächlicher Exposition gegenüber MMA (Röhm, 1994). Die Arbeiter waren im Mittel 8,8 Jahre dort beschäftigt, 34 % über 10 Jahre. Aktuelle Mittelwerte der MMA-Belastung lagen bei 12,5 – 166 mg/m³, frühere bei 42 – 291 mg/m³, mit Spitzenbelastungen um 416 – 1250 mg/m³, selten darüber. Die Rhinoskopie lieferte keine Hinweise auf nasale Läsionen. Einige Beschäftigte berichteten über Reizeffekte wie beeinträchtigte Nasenatmung, trockene Nase oder brennende Augen, führten diese jedoch in der Regel auf Spitzenbelastungen mit über 416 mg/m³ zurück. Irritative Symptome im oberen Atemtrakt sowie Veränderungen der nasalen Epithelien, die eindeutig auf die Langzeitexposition gegenüber MMA zurückzuführen wären, wurden nicht berichtet. In einer anderen Untersuchung an 175 Arbeitern der Firma wurde ein Riechtest durchgeführt, um Degenerationen im olfaktorischen Epithel mit Beeinträchtigungen des Geruchssinns zu erfassen. Diese Gruppe war durchschnittlich 9,6 Jahre und fast ausschließlich gegenüber MMA exponiert (8-h-TWA 42 – 208 mg/m³, frühere Werte 104 – 416 mg/m³). Es wurde nur ein Fall von Hyposmie bei einem an Sinusitis erkrankten Beschäftigten berichtet, und sechs Arbeiter hatten den Betrieb wegen nicht näher genannter gesundheitlicher Probleme verlassen. Aus dieser Untersuchung ergeben sich keine Hinweise auf eine Schädigung des Geruchssinns.

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

In einer subakuten Inhalationsstudie mit weiblichen F344-Ratten mit täglicher Exposition gegenüber 458 oder 1664 mg/m³ an 6 h/d für insgesamt 28 d traten bei der niedrigeren Konzentration nach ein und zwei Tagen Exposition minimale Degeneration und Nekrosen im olfaktorischen Epithel auf, die bereits während der weiteren Exposition reversibel waren. Bei der höheren Konzentration gingen die Schädigungen binnen 13 Wochen nach Expositionsende zurück, wobei jedoch noch minimale Metaplasien des respiratorischen Epithels sowie fokale Adhäsionen zu beobachten waren (Hext et al., 2001). In einer weiteren subakuten Studie an F344-Ratten mit Exposition 6 h/d, 5 d/Woche traten nach 10 – 11 d ab 2080 mg/m³ in den so exponierten Gruppen vereinzelt letale Effekte auf (NTP, 1986). 4094 mg/m³ verursachten nach insgesamt 56 h Exposition an insgesamt 7 d bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten Lungenschäden sowie klinisch-chemische Veränderungen im Blut (erhöhte Albuminwerte und Transaminasenaktivität) (Tansy et al., 1980).

In einer Untersuchung an Beagle-Hunden zu kardiovaskulären Effekten fanden sich nach 3 Monaten inhalativer Exposition (6 h/d, 5 d/w) mit bis zu 1664 mg/m³ keine hämatologischen oder klinisch-chemischen Veränderungen in Blut und Urin und keine Wirkungen auf Blutdruck, EKG, Herzfrequenz und -pathologie, die oberen Atemwege wurden nicht untersucht (Drees et al., 1979). Hinweise auf systemische Wirkungen fanden sich jedoch bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten nach 3 oder 6 Monaten Exposition (8 h/d, 5 d/w) mit 483 mg/m³ (Tansy et al., 1976). So waren Lungen- und Milzgewicht nach 3, nicht aber 6 Monaten erniedrigt. Außerdem zeigten die Tiere verminderte subkutane Fettablagerungen und Veränderungen klinisch-chemischer Parameter im Blut (erhöhte Phosphataseaktivität, Serumprotein, -cholesterol, Harnstoff und Transaminasen erniedrigt).

In einer Kanzerogenitätsstudie des NTP wurden für 102 Wochen je 50 männliche F344-Ratten sowie männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse gegenüber 0, 2080 oder 4160 mg/m³, je 50 weibliche F344-Ratten gegenüber 0, 1040 oder 2080 mg/m³ an 6 h/d, 5 d/w exponiert (NTP, 1986). In allen exponierten Gruppen war die Gewichtszunahme vermindert. Bei beiden Spezies traten Entzündungen der Na-

senhöhle und Degenerationen des olfaktorischen Epithels auf, bei Mäusen zusätzlich Hyperplasien des Nasennebenhöhlenepithels. Eine NOAEC konnte in diesen Untersuchungen nicht ermittelt werden.

Weitere kombinierte chronische Toxizitäts-/Kanzergenitätsstudien wurden an Ratten und Hamstern durchgeführt. In der Untersuchung an Ratten wurden je 70 männliche und weibliche F344-Ratten bis zu 2 Jahre jeweils 6 h/d, 5 d/w gegenüber 0, 104, 416 oder 1664 mg MMA/m³ exponiert (Rohm and Haas, 1979b). Hinsichtlich der Mortalität bestanden keine Unterschiede zwischen MMA-exponierten und Kontrollgruppen. Bei den weiblichen Ratten der höchsten Konzentration war das Körpergewicht ab dem zweiten Jahr im Vergleich zur Kontrolle erniedrigt. Bei Interimuntersuchungen (nur höchste Konzentration und Kontrolle) war nach 13 Wochen bei weiblichen Ratten das relative Gewicht von Lunge, Leber, Niere und Ovarien erhöht, das von Thymus und Nebenniere nach 52 Wochen erniedrigt. Mikroskopische Untersuchungen der Nase zeigten bei 4/10 weiblichen Ratten der höchsten Konzentration minimale bis leichte Rhinitis (Kontrolle: je ein Männchen und Weibchen) sowie entzündliche Exsudate bei 3 von 4 untersuchten Weibchen. Nach 104 Wochen zeigten sich in allen gegenüber MMA exponierten Gruppen von Ratten ohne Konzentrationsabhängigkeit erhöhte Inzidenzen milder Rhinitis in den Nasenmuscheln.

Auf Anfrage der US EPA wurden die nasalen Gewebe (3 – 4 Schnitte/Tier) in späteren Untersuchungen reevaluiert (Lomax, 1992; Lomax et al., 1997), da in den ursprünglichen Auswertungen diese Gewebe von Tieren der niedrigsten und mittleren Konzentration nicht untersucht worden waren (U.S.EPA, 1998c). Schnitte von Larynx, Pharynx und Trachea waren nicht mehr erhalten. Das Plattenepithel ließ bei keiner Konzentration behandlungsbedingte Effekte erkennen. Die Befunde im olfaktorischen und respiratorischen Epithel sind in Tab. 4-4 zusammengefasst. Im respiratorischen Epithel waren die Wirkungen auf die Exposition bei der höchsten Konzentration beschränkt, während die Effekte im olfaktorischen Epithel auch bei der mittleren Konzentration auftraten. Die Effekte traten überwiegend beidseitig auf und die Schwere der Schädigung (Tab. 4-5) reichte bei 416 mg/m³ von minimal bis leicht und bei 1664 mg/m³ mit einer Ausnahme von leicht bis moderat. Bei einem Männchen aus der mit 1664 mg/m³ exponierten Gruppe zeigten sich schwere degenerative Effekte im olfaktorischen Epithel, und je ein Männchen der mit 416 bzw. 1664 mg/m³ exponierten Gruppe wies ein kleines polypoides Adenom auf, das aus dem respiratorischen Epithel hervorgegangen war und differenzierte Strukturen aufwies.

Tab. 4-4. Häufigkeit (in %) nasaler Läsionen bei F344-Ratten nach zweijähriger inhalativer Exposition gegenüber Methylmethacrylat (ECB, 2002; Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; U.S.EPA, 1998c)

Epithel/ Befund	Methylmethacrylat (mg/m ³) Männchen				Weibchen			
	0	104	416	1664	0	104	416	1664
olfaktorisches Epithel								
Zahl der Tiere	39	47	48	38	44	45	41	41
Hyperplasie, Basalzellen, bilateral	13	6	69	87	0	2	44	76
Degeneration/Atrophie	0	0	86	100	0	0	59	95
Entzündung Mucosa/ Submucosa	0	0	35	76	0	0	12	61
Metaplasie	0	0	2	39	0	0	17	51
respiratorisches Epithel								
Zahl der Tiere	44	47	48	42	45	45	41	42
Hyperplasie, Bowman-Drüse und Becherzellen	2	0	2	60	0	0	2	21
Entzündung, Mucosa/ Submucosa	9	0	4	60	4	0	0	21

Tab. 4-5. Schweregrad der Degeneration/Atrophie im olfaktorischen Epithel von F344-Ratten nach zweijähriger inhalativer Exposition gegenüber Methylmethacrylat (U.S.EPA, 1998c)

Schweregrad	Männchen Methylmethacrylat (mg/m ³)				Weibchen			
	0	104	416	1664	0	104	416	1664
minimal	0	0	7	0	0	0	0	0
leicht	0	0	33	11	0	0	24	10
mäßig	0	0	2	26	0	0	0	29
schwer	0	0	0	1	0	0	0	0

In der Untersuchung an Hamstern wurden je 56 männliche und weibliche Lakeview-Goldhamster 78 Wochen jeweils 6 h/d, 5 d/w gegenüber 0, 104, 416 oder 1664 mg MMA/m³ exponiert (Rohm and Haas, 1979a). Bei den männlichen Tieren war die Mortalität am Ende der Untersuchung etwa doppelt so hoch wie in der Kontrolle. Behandlungsbedingte Effekte auf Körpergewicht, klinische Effekte, hämatologische Parameter oder in der Pathologie waren nicht zu verzeichnen. Bei den Männchen der höchsten Konzentration traten vermehrt Blutungen in den Nasenmuscheln auf, die von den Autoren der Studie auf die Nekropsieuntersuchung zurückgeführt wurden. Andere signifikante Unterschiede wurden in der mikroskopischen Untersuchung bei Tieren der höchsten Konzentration nicht

festgestellt (die Tiere der anderen Gruppen wurden nicht mikroskopisch untersucht) (Lomax et al., 1997; U.S.EPA, 1998c).

4.4.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

Bei beruflich exponierten Personen wurde in einer Untersuchung über eine erhöhte Rate von Schwesterchromatidaustauschen (SCE) in der Gruppe berichtet, die Spitzenkonzentrationen bis zu 1664 mg/m³ ausgesetzt waren. In der Gesamtgruppe war die Rate an SCE im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht. Wegen Unklarheiten bei der Erfassung der Exposition und fehlenden Angaben zur Exposition gegenüber anderen Substanzen ist die Relevanz dieser Angaben nicht bewertbar (DFG, 2006; ECHA, 2016).

In Untersuchungen an Bakterien zeigte MMA mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem keine mutagene Wirkung. *In-vitro* zeigten sich an Lymphomazellen der Maus in mehreren Untersuchungen bei nicht sehr starker Zytotoxizität ohne, insbesondere aber mit S9-Mix Effekte, vor allem die Bildung kleiner Kolonien, die auf eine mögliche klastogene Wirkung hindeuten (DFG, 2006). Andere Untersuchungen an Säugerzellen *in vitro* ergaben Hinweise auf SCE sowie klastogene Effekte (Chromosomenaberrationen, Mikrokern) bei toxischen Konzentrationen (ECB, 2002). *In vivo* zeigte sich nach oraler akuter oder subakuter Gabe von MMA bei Mäusen in einem Versuch keine vermehrte Induktion von Mikrokernen. Drei Untersuchungen zu Chromosomenaberrationen in Ratten lieferten uneinheitliche Ergebnisse: In einem Test zeigten sich nach i.p.-Verabreichung nur nach 2 und 4 Wochen, nicht aber nach 6 und 8 Wochen Behandlung positive Befunde. Zwei weitere Tests mit inhalativer Exposition sind wegen der gleichzeitigen Verwendung des gentoxischen Hydrochinins nicht aussagekräftig (DFG, 2006; ECHA, 2016). Ein Dominant-Letal-Test an Mäusen ergab nach inhalativer Exposition der Männchen mit bis zu 37.440 mg/m³ einen negativen Befund (ECHA, 2016). In der Gesamtbewertung ergeben sich aus den *In-vitro*-Befunden Hinweise auf mögliche klastogene Effekte, möglicherweise begünstigt durch bereits gleichzeitig auftretende schwach zytotoxische Wirkungen. Die wenigen *In-vivo*-Untersuchungen erhärten einen Verdacht auf klastogene Effekte nicht, können diesen wegen methodischer Limitierungen jedoch auch nicht vollständig ausräumen.

Kanzerogenität

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

In den genannten Kanzerogenitätsstudien des NTP an Ratten und Mäusen (NTP, 1986) mit Exposition bis zu 4160 mg/m³ sowie den unveröffentlichten Firmenstudien an Ratten und Hamstern (Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979a; 1979b) mit Exposition bis zu 1664 mg/m³ waren weder im Zielgewebe der nicht-kanzerogenen Effekte (Schädigung des olfaktorischen Epithels) noch in anderen Organen kanzerogene Effekte zu verzeichnen. In einer älteren Studie mit oraler Verabreichung von MMA im Trinkwasser für zwei Jahre an Ratten wird berichtet, dass keine kanzerogenen Effekte auftraten (Borzelleca et al., 1964).

4.4.4 Reproduktionstoxizität

Bewertungsrelevante Daten beim Menschen liegen nicht vor. Eine Studie an Frauen, die am Arbeitsplatz gegenüber MMA exponiert waren, berichtet bei insgesamt 502 verzeichneten Schwangerschaftsabbrorten eine erhöhte Inzidenz verschiedener Entwicklungsstörungen. Die Angaben sind wegen des Fehlens wesentlicher Angaben zu Kontrollen und Expositionsbedingungen nicht bewertbar (DFG, 2006).

Eine nach aktueller OECD-Richtlinie durchgeführte unveröffentlichte 2-Generationenstudie an Wistar-Ratten mit oraler Verabreichung (Schlundsonde) von 0, 50, 150 bzw. 400 mg MMA/(kg KG x d) (ECHA, 2016) zeigte ab 150 mg/(kg KG x d) Effekte bei den Elterntieren (Speichelfluss direkt nach Verabreichung, zeitweilig verminderte Futteraufnahme), letzterer Effekt trat in der F1-Generation nur bei der

höchsten Dosis auf. Diese Effekte werden von den Studienautoren nicht als advers betrachtet. In der höchsten Dosierung war bei den F1-Elterntieren zumindest zeitweise die Gewichtszunahme vermindert. Das Gewicht von Leber und Nieren war erhöht, histologische Veränderungen in diesen oder anderen inneren Organen traten nicht auf; auch diese Veränderung wird von den Autoren nicht als advers betrachtet. Weiterhin zeigten sich bis zur höchsten Dosierung in keiner Generation Beeinträchtigungen der Fertilität oder Beeinträchtigungen der embryonalen oder fötalen Entwicklung der F1- oder F2-Generation (NOAEL: 400 mg/(kg KG x d)).

Die Exposition von trächtigen Mäusen mit 0, 416 oder 1664 mg MMA/m³ (6 h/d) vom Gestationstag 4 – 13 führte zu statistisch signifikanten, aber nur geringen Unterschieden im Körpergewicht der Föten, nicht aber zu teratogenen Effekten (keine näheren Angaben). In einer weiteren Studie an trächtigen Mäusen führten 5533 mg MMA/m³ (2 h/d, Gestationstag 6 – 15) zu leicht erhöhtem Fötusgewicht ohne weitere Effekte, maternale Effekte wurden nicht berichtet (DFG, 2006).

Eine nach OECD-Richtlinie durchgeführte Studie zur Entwicklungstoxizität mit inhalativer Exposition trächtiger Sprague-Dawley-Ratten gegenüber 0, 412, 1285, 4900 bzw. 8436 mg MMA/m³ (6 h/d, Gestationstag 6-15) führte bei allen Konzentrationen zu verminderter Futteraufnahme und zumindest vorübergehend verminderter Gewichtszunahme. In allen mit MMA exponierten Gruppen war die Inzidenz an Föten mit Variationen und Retardierungen ohne klare Dosisabhängigkeit etwas erhöht. Eine signifikante Erhöhung zeigte sich nur für Skelettvariationen in der zweithöchsten Dosierung, in dieser Dosierung traten auch Fehlbildungen auf. Wegen fehlender Konzentrations-Wirkungs-Beziehung werden die Beobachtungen von den Studienautoren nicht als substanzbedingt bewertet und embryo- oder fötotoxische Effekte selbst bei maternal toxischen Konzentrationen verneint (DFG, 2006).

In einer nach aktueller OECD-Richtlinie durchgeführten unveröffentlichten Studie zur Entwicklungstoxizität (ECHA, 2016) mit oraler Verabreichung (Schlundsonde) von MMA an trächtige Kaninchen (Stamm: Himalaya) vom 6. – 28. Tag der Gestation lag der NOAEL für maternal toxische Effekte bei der niedrigsten getesteten Dosis von 50 mg/(kg KG x d), ab 150 mg/(kg KG x d) waren Futteraufnahme und Gewichtszunahme reduziert. Embryotoxische Effekte zeigten sich bis zur höchsten Dosis von 450 mg/(kg KG x d) nicht. Bei der höchsten Dosis traten vereinzelt Fehlbildungen auf, bei der höchsten und der mittleren Dosis waren vereinzelt Skelettvariationen zu verzeichnen. Die Inzidenzen lagen jedoch stets im Bereich historischer Kontrollen und werden von den Autoren nicht als substanzbedingt bewertet (NOAEL für Entwicklungstoxizität/Teratogenität: 450 mg/(kg KG x d)).

Zwei weitere, frühere, ebenfalls unveröffentlichte Untersuchungen an Ratten mit Exposition gegenüber 0, 416 und 4160 mg/m³ bzw. 0, 104, 416 oder 4160 mg/m³ an den Gestationstagen 6 – 15 ergaben nach Angaben der Autoren bis zur höchsten Konzentration keine Hinweis auf maternal toxische Effekte. Bei der höchsten Konzentration berichten die Autoren in beiden Untersuchungen über vermehrt auftretende Resorptionen und geben eine NOAEC für entwicklungstoxische Effekte von 416 mg/m³ an. Wegen methodischer Mängel und unzureichender Dokumentation wird diesen Schlussfolgerungen im EU Risk Assessment Report nicht gefolgt (ECB, 2002).

4.4.5 Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Diese stellt konventionsgemäß diejenige Konzentration dar, bei der die Hälfte der angebotenen Geruchsproben von dem Untersuchungskollektiv wahrgenommen wird. Für MMA werden in verschiedenen Untersuchungen Wahrnehmungsschwellen von 0,2 - 0,62 mg/m³ und Erkennungsschwellen von 0,85 – 1,9 mg/m³ genannt (U.S.EPA, 2008). In einer neueren Untersuchung an Probanden wurden für MMA mit der "Beutel-Technik" und der "Flaschenmethode" Medianwerte der Geruchsschwelle von 25,4 bzw. 22,8 mg/m³ ermittelt, dabei konnten einzelne Personen bereits die niedrigste getestete Konzentrationsstufe von 5 bzw. 6,6 mg/m³ erkennen (Blaszkevicz et al., 2010).

4.4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Über derartige Wirkungen nach inhalativer Exposition von MMA liegen keine bewertungsrelevanten Untersuchungen vor. Vergleichende Auswertungen von Inhalationsstudien an Ratten mit anderen Estern aus kurzkettigen aliphatischen Alkanolen oder Glykolen und kurzkettigen gesättigten oder auch ungesättigten Carbonsäuren und Dicarbonsäuren wie z. B. Ethylacetat, n-Butylacetat, n-Butylpropionat, Vinylacetat und Methoxypropanolacetat erbrachten jedoch für die meisten untersuchten Vertreter dieser Stoffgruppe sehr ähnliche oder identische histopathologische Veränderungen in nasalen Geweben (Hardisty et al., 1999). Es ist daher anzunehmen, dass bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Vertretern dieser Stoffgruppe additive Wirkungen auftreten können.

4.5 Bewertung

4.5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Bestehende Leitwerte für MMA in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung sind in Tab. 4-6 zusammengefasst. Die kanadische Gesundheitsbehörde hat bereits 1993 für MMA eine tolerable Konzentration (TC) von $0,052 \text{ mg/m}^3$ abgeleitet (Health Canada, 1993). Diese TC basiert auf einer NOEC von 410 mg/m^3 für generell toxische Wirkungen (verminderte Gewichtszunahme) bei Ratten und Hamstern und lokale Effekte auf die Nasenschleimhaut von Ratten (Rohm and Haas, 1977; 1979a; 1979b), umgerechnet auf kontinuierliche Exposition und mit einem Gesamtextrapolationsfaktor von 1000 (je 10 für Inter- und Intraspeziesvariabilität und 10 wegen begrenzten Hinweisen auf Wirkungen bei geringfügig niedrigeren Konzentrationen in weniger ausführlichen und schlechter dokumentierten Studien).

Von der Weltgesundheitsorganisation wurde 1998 auf Basis einer NOEC von $102,5 \text{ mg/m}^3$ für degenerative Effekte im olfaktorischen Epithel der Nase von Ratten (Lomax, 1992; Lomax et al., 1997) nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition und einem Gesamtextrapolationsfaktor von 100 (je 10 zur Inter- und Intraspeziesextrapolation) eine tolerable Konzentration (TC) von $0,2 \text{ mg MMA/m}^3$ abgeleitet (WHO, 1998).

Die US-amerikanische Umweltbehörde (US EPA) hat 1998 eine "Referenzkonzentration" (RfC) von $0,7 \text{ mg MMA/m}^3$ abgeleitet (U.S.EPA, 1998a). Dieser Wert basiert ebenfalls auf den bei chronischer Inhalation von MMA bei Ratten beobachteten Schädigungen im nasalen olfaktorischen Epithel (Lomax, 1992; Lomax et al., 1997). Auf Basis der Inzidenz von mäßigen bis schweren olfaktorischen Läsionen (Degeneration und Atrophie, siehe Tab. 4-5, minimale Läsionen gingen in die Berechnung nicht ein) bei männlichen Ratten wurde eine Benchmark-Modellierung vorgenommen, die eine als BMC_{10} bezeichnete Konzentration von 35 ppm (146 mg/m^3) ergab, die dem unteren 95 %-Vertrauensbereich des MLE (maximum likelihood estimate) entspricht (und somit nach heutiger Bezeichnung eine BMCL_{10} darstellt). Eine Abschätzung auf dem 10 %-Effektniveau wird angesichts der insgesamt geringen Schwere der Effekte von der US EPA als ausreichend angesehen. Der ermittelte Wert liegt etwas über der NOAEC von 104 mg/m^3 und deutlich unter der LOAEC von 416 mg/m^3 . Diese Konzentration wird nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition weiterhin unter Berücksichtigung von Atemvolumen und extrathorakaler Oberfläche der Atemwege bei Ratte und Mensch in eine HEC (human equivalent concentration) von $7,2 \text{ mg/m}^3$ umgerechnet. Daraus ergibt sich mit einem Inter- und Interspeziesextrapolationsfaktor von jeweils 3 eine RfC von $0,7 \text{ mg/m}^3$. Der Intraspeziesfaktor wurde vom Standardwert 10 auf 3 reduziert, da nach Ansicht der US EPA zahlreiche Befunde beim Menschen die Reizwirkung von MMA als wesentlichen kritischen Endpunkt von MMA bei inhalativer Exposition belegen, die tierexperimentellen Daten für den kritischen Endpunkt nur eine geringe Intraspeziesvarianz aufweisen und beim Menschen eine hohe intraspezifische Variabilität für diese Art von Wirkungen nicht zu erwarten ist (U.S.EPA, 1998c).

Im Registrierungsdossier für MMA (ECHA, 2016) wird ein DNEL („Derived no effect level“) für die systemische, inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung in Höhe von $74,3 \text{ mg/m}^3$ abgeleitet. Der

Gesamtextrapolationsfaktor wird mit 28 angegeben, Informationen zur verwendeten Basisstudie liegen nicht vor. Für lokale Effekte (Atemwegreizung) wird ein DNEL von 104 mg/m³ angegeben. Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt 2, Informationen zur verwendeten Basisstudie liegen auch hier nicht vor.

Am Arbeitsplatz gilt für MMA ein Grenzwert von 210 mg/m³ (50 ppm), der dem MAK-Wert entspricht und zum Schutz vor lokalen Wirkungen (Reizeffekte, Beeinträchtigung des Riechvermögens) in den oberen Atemwegen aufgestellt wurde (DFG, 2006).

Der vom AGBB vorgelegte NIK-Wert für MMA liegt bei 2100 µg/m³ und basiert auf dem in Deutschland geltenden Arbeitsplatzgrenzwert in Höhe von 210 mg/m³ (AGBB, 2015). Von ANSES liegt eine CLI (Concentration Limite d'Intérêt) von 50 µg/m³ vor, die auf den von Health Canada (siehe oben) abgeleiteten TC in gleicher Höhe zurückgeht (EC, 2013).

Tab. 4-6. Leitwerte verschiedener Organisationen für MMA in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition

Risikowert Parameter/Organisation	Health Canada	IPCS	U.S. EPA	ECHA: Registered Substances
Bezeichnung	TC	TC	RfC	DNEL
Jahr	1992	1996	1997	2016
Organ/kritischer Effekt	mehrere (siehe Text)	nasales Epithel	nasales Epithel	nicht angegeben
Studie	(Rohm and Haas, 1977; Rohm and Haas, 1979a; Rohm and Haas, 1979b)	(Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979b)	(Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979b)	nicht angegeben
Spezies	Hamster, Ratte	Ratte	Ratte	nicht angegeben
Basis	NOEC	NOEC	BMC10	nicht angegeben
Konzentration (mg/m ³)	410	102,5	143	nicht angegeben
Adjustiert (kont. Exposition)	52 mg/m ³ + HECa	18,3 mg/m ³	BMC ₁₀ 25,6 mg/m ³ BMC ₁₀ (HEC) 7,2 mg/m ³	nicht angegeben
Extrapolationsfaktoren				nicht angegeben
Unsicherheit	10			
Interspezies	10	10	3	
Intraspezies	10	10	3	
Gesamt	1000	100	10	
Wert (mg/m ³)	0,052	0,2	0,7	74,3 mg/m ³

a: zusätzlich zur Umrechnung auf kontinuierliche Exposition wurde der Wert umgerechnet unter Berücksichtigung des Quotienten von Inhalation/Körpergewicht bei Ratte (0,11 m³/0,35 kg x d) und Mensch (12 m³/27 kg KG x d) bei 5-11jährigen).

4.5.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Zur Festsetzung des EU-LCI-Wertes werden tierexperimentelle Befunde herangezogen. Befunde aus Untersuchungen am Menschen können unterstützend herangezogen werden, werden jedoch als Basis für die Ableitung nicht als ausreichend angesehen.

Als kritischer Effekt werden die schädigenden Effekte auf die nasale Schleimhaut von Ratten angesehen: Chronische inhalative Exposition gegenüber MMA verursacht eine Degeneration des olfaktorischen Epithels, deren Inzidenz und Schweregrad konzentrationsabhängig zunimmt. Die niedrigste Konzentration an MMA, bei der noch ein derartiger Effekt auftrat, lag bei 416 mg/m^3 (100 ppm) (LOAEC), während bei 104 mg/m^3 (25 ppm) (NOAEC) keine gegenüber der Kontrolle erhöhten Inzidenzen feststellbar waren.

Ähnliche Schädigungen des olfaktorischen Epithels wie durch MMA sind auch nach inhalativer Exposition von Ratten gegenüber aliphatischen Estern anderer gesättigter und ungesättigter Carbonsäuren und Alkohole beschrieben worden, beispielsweise durch Ethyl- und Methylacetat (ECB, 2003; Hardisty et al., 1999). Die Gewebeschädigung wird mit der bei der Hydrolyse der Ester gebildeten Carbonsäure in Zusammenhang gebracht, die bei Überschreiten der spezifischen Pufferkapazität der Zellen zu einer Ansäuerung und damit Zellschädigung führt. Ähnliche Schädigungen werden auch durch Einwirkung von Methylacrylat verursacht (U.S.EPA, 1990), dass jedoch stärker wirksam ist und bei dem vermutlich zusätzliche Effekte wie die Reaktion mit SH-Gruppen zur toxischen Wirkung beitragen (OECD SIDS, 2003), die bei MMA nur eine geringe Rolle spielen.

Als Grundlage zur Ableitung des EU-LCI-Wertes wird die chronische Inhalationsstudie an Ratten herangezogen (Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979b). Mit den Inzidenzen für minimale bis schwere Degeneration/Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten wurde eine Benchmarkabschätzung (mittels BMDS Version 2.6.0.1 der US EPA) durchgeführt (siehe Anhang). Diese ergab für das Modell mit der besten Anpassung eine BMDL_{05} von 120 mg/m^3 , die nur wenig über der berichteten NOAEC von 104 mg/m^3 liegt.

Als POD wird somit vereinfachend die NOAEC in Höhe von 104 mg/m^3 gewählt (siehe **Tab. 1-6**).

Tab. 4-7. Basisstudie zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für MMA (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/m^3)	Extrapolationsfaktor		Wert ($\text{mg}/(\text{m}^3)$)	Basisstudie
		Interspezies	Intraspezies		
Schädigung des olfaktorischen Epithels	104 (18,6)# (NOAEC)	2,5	10	0,743	(Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979b)

umgerechnet auf kontinuierliche Exposition ($\times 6/24 \times 5/7$)

Bei der Extrapolation des auf kontinuierliche Exposition umgerechneten NOAEC ($18,6 \text{ mg/m}^3$) auf eine lebenslange Exposition der Allgemeinbevölkerung werden folgende Faktoren angewendet:

- Interspeziesextrapolation: Faktor 2,5

ECA-Bericht 29 (EC, 2013) sieht für die Interspeziesextrapolation bei lokalen Effekten keine Korrektur für Unterschiede im systemischen Metabolismus vor. Für die verbleibenden Unsicherheiten wird ein Wert in Höhe von 1 gewählt, falls der Effekt auf einer einfachen Zerstörung der Zellmembranen beruht. Ein Standard-Wert in Höhe von 2,5 wird gewählt, wenn die Effekte auf einen lokalen Metabolismus oder Rezeptorbindungsreaktionen zurückzuführen sind.

Für MMA wird ein Faktor in Höhe von 2,5 gewählt, da die Effekte mit der Bildung von Methacrylsäure infolge der enzymatischen Hydrolyse von MMA im Zielgewebe zusammenhängen und somit auf den lokalen Metabolismus zurückzuführen sind.

- Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität bei der Allgemeinbevölkerung: Faktor 10

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 25 (140 inkl. der Umrechnung auf kontinuierliche Exposition). Daraus ergibt sich eine Konzentration von 0,743 mg/m³.

Als EU-LCI für Methylmethacrylat (MA) wird somit eine Konzentration von 750 µg/m³ vorgeschlagen.

Würde statt der NOAEC von der BMDL₀₅ ausgegangen, so ergäbe sich eine geringfügig höhere EU-LCI von 850 µg/m³.

Der vorgeschlagene EU-LCI liegt etwa um über den Faktor 20 unter der Konzentration von 20,8 mg/m³, die bei akuter Exposition gesunder Probanden mäßige Geruchswirkungen und schwache irritative Wirkungen auf der Erlebensebene verursachte. Der vorgeschlagene EU-LCI liegt im Bereich der von Nagata (2003) berichteten Geruchsschwelle von 0.21 ppm (0.86 mg/m³) und im Bereich der von der U.S. EPA berichteten Wahrnehmungsschwellen von 0.2 – 0.62 mg/m³ (U.S.EPA, 2008).

4.6 Quellenverzeichnis

AGBB (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten. Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten.

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf

AGÖF (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013). In: Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V.

<http://agoef.de/agoef/oewerte/orientierungswerte.html>

BfR (2011) Flüssige Mittel zur Nagelmodellage mit hohem Methylmethacrylat-Gehalten sind gesundheitlich bedenklich. (BfR) BfR Berlin. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/fluessige-mittel-zur-nagelmodellage-mit-hohen-methylmethacrylat-gehalten-sind-gesundheitlich-bedenklich.pdf>

Blaszekwicz M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Schäper M (2010) Abgrenzung und Differenzierung 'irritativer' und 'belästigender' Effekte von Gefahrstoffen (FF228). Endbericht zum Verbundprojekt (o.J.). Dortmund
IfAadU http://www.dguv.de/ifa/de/pro/pro1/ff-fp0228a/Endbericht_ff228.pdf

Blessing R (2013) Untersuchungsbericht der am 21.8.2013 in den Räumen 10.12, 10.15 und 10.34 im Realschulneubau Haigerloch durchgeführten VOC-Raumluftuntersuchungen wegen dem Neugeruch im Auftrag des Elternbeirats.

<https://www.eyachtalschule.de/ceasy/modules/core/resources/main.php?id=286-0&download=1>

BLGL (2013) Pilotprojekt zu Lösemitteln in der Luft von Nagelstudios. In: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (BLGL), 2015.

https://www.lgl.bayern.de/arbeitsschutz/stofflicher_arbeitsschutz/projekte_a_z/nagelstudios_loesemittel.htm

Borak J, Fields C, Andrews LS, Pemberton MA (2011) Methyl methacrylate and respiratory sensitization: a critical review. Crit Rev Toxicol 41:230-268

Borzelleca JF, Larson PS, Hennigar GR, Huf EG, Crawford EM, Smith RB (1964) Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. Toxicol Appl Pharmacol 6:29-36

DFG (1984) Methylmethacrylat. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 10. Lieferung. (eds). Weinheim, Germany.

DFG (1997) Methylmethacrylat. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 24. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.

DFG (2006) Methylmethacrylat. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 41. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.

Drees JA, Tansy MF, Smith JM (1979) Cardiovascular responses to chronic methyl methacrylate inhalation in Beagle dogs. Fed Am Soc Exp Biol 38:1135

EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. JOINT RESEARCH CENTRE, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit.

<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC83683>

ECB (2002) European Union Risk Assessment Report. Methyl methacrylate, CAS No: 80-62-6, EINECS No: 201-297-1. Institute for Health and Consumer Protection ECBOFOPotEC Luxembourg.

ECB (2003) European Union Risk Assessment Report. Methyl Acetate, CAS No: 79-20-9, EINECS No: 201-185-2. Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg. <http://echa.europa.eu/documents/10162/c7120cf0-5500-48ec-96b4-a8b5253b86cb>

ECHA (2016) Methyl Methacrylate. (ECHA) ECA Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <http://echa.europa.eu/>

Eis D, Helm D, Laußmann D, et al. (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Bundesgesundheitsministeriums IAD Berlin.

Frederick CB, Lomax LG, Black KA, et al. (2002) Use of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for interspecies dosimetry comparisons of ester vapors. Toxicol Appl Pharmacol 183:23-40

- Hardisty JF, Garman RH, Harkema JR, Lomax LG, Morgan KT (1999) Histopathology of nasal olfactory mucosa from selected inhalation toxicity studies conducted with volatile chemicals. *Toxicol Pathol* 27:618-627
- Health Canada (1993) Priority Substances List Assessment Report. Methyl methacrylate. Canadian Environmental Protection Act GoCEC, Health Canada Ottawa, Canada. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/methyl_methacrylate_methyle/methyl_methacrylate-eng.pdf
- Hext PM, Pinto PJ, Gaskell BA (2001) Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: investigation of the time course of lesion development and recovery from short term vapour inhalation. *Toxicology* 156:119-128
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. iAdU <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>
- Lomax LG (1992) Histopathologic evaluation of the nasal cavities from Fisher 344 rats exposed to methyl methacrylate vapor for two years. Rohm und Haas Company SH, PA. Cited in US EPA (1998)
- Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR (1997) Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and hamsters. *Food Chem Toxicol* 35:393-407
- Mainwaring G, Foster JR, Lund V, Green T (2001) Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species. *Toxicology* 158:109-118
- Muttray A, Gosepath J, Brieger H, et al. (2007) Zur Wirkung von 50 ppm Methylmethacrylat auf die oberen Atemwege gesunder Probanden. http://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Tagungsbaende/DGAUM_Tagungsband_2007.pdf
- Muttray A, Gosepath J, Brieger J, et al. (2015) No acute effects of an exposure to 50 ppm methyl methacrylate on the upper airways. *Int Arch Occup Environ Health* 88:1043-1051
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Environment J* Moth http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf
- NTP (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of methyl methacrylate (CAS: 80-62-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr314.pdf
- OECD SIDS (2003) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 16: Methyl acrylate. CAS No.: 96-33-3. Publications U Washington, D.C., USA. <http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/handler.axd?id=8fd498c7-a301-4465-ae1d-2a87d48304af>
- Röhm (1994) Medical examination of workers in acrylic shett production exposed to methyl methacrylate. Röhm GmbH, Darmstadt. Zitiert nach DFG (2006).
- Rohm and Haas (1977) Subchronic vapor inhalation study with methyl methacrylate (C50680) in F344 rats and B6C3F1 mice.
- Rohm and Haas (1979a) 18-month vapor inhalation safety evaluation study in hamsters: methyl methacrylate vapor, final report. Hazleton Laboratories America IV, VA. Cited in US EPA (1998)
- Rohm and Haas (1979b) A two-year vapor inhalation safety evaluation study in rats: methyl methacrylate vapor, final report. Hazleton Laboratories America IV, VA. Cited in US EPA (1998)
- Tansy MF, Hohenleitner FJ, White DK, Oberly R, Landin WE, Kendall FM (1980) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. III. Histopathology, blood chemistries, and hepatic and ciliary function in the rat. *Environ Res* 21:117-125
- Tansy MF, Kendall FM, Benhayem S, Hohenleitner FJ, Landin WE, Gold M (1976) Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. I. Body and tissue weights, blood chemistries, and intestinal transit in the rat. *Environ Res* 11:66-77
- U.S.EPA (1990) Chemical Assessment Summary: Methyl acrylate; CASRN 96-33-3. Agency USEP Washington, D.C. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0441_summary.pdf
- U.S.EPA (1998a) Chemical Assessment Summary: Methyl methacrylate; CASRN 80-62-6. Agency USEP Washington, D.C. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/1000_summary.pdf
- U.S.EPA (1998b) IRIS Substance file - Methyl methacrylate (CASRN 80-62-6). Agency USEP Washington, D.C. <http://www.epa.gov/iris/subst/1000.htm>. Download 25. March. 2004

U.S.EPA (1998c) Toxicological Review of Methyl Methacrylate (CAS No. 80-62-6). Agency USEP Washington, D.C.
http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1000tr.pdf

U.S.EPA (2008) Methyl Methacrylate (CAS Reg. No. 80-62-6). Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGs). United States Environmental Protection Agency (US EPA) OoPPaTOhttp://www2.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/methyl_methacrylate_interim_oct_2008_v1.pdf

Walter M, Matter K, Hackl E (2015) Methylmethacrylat (MMA)-Kontamination von Kita und Wohnungen, Fallbericht. Zentralstelle für Arbeits- und Umweltmedizin (ZAUM) Bhttp://zaumberlin.de/wordpress_zaum/wp-content/uploads/2015/09/MMA_kont_wohn-kita_stick28-BI-neu.pdf

WHO (1998) Methyl Methacrylate. WHO Press. Concise International Chemical Assessment Document. (eds). Geneva, Switzerland.
<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad04.pdf>

4.7 Fact and data sheet for methyl methacrylate

Tab. 4-8. Data compilation sheet methyl methacrylate

Rapporteur, Date				
Compound	Methyl methacrylate			Data collection sheet
N°CAS 80-62-6	EU-Classification: F; R11, Xi; R37/38, R43			
1 ppm = 4.16 mg/m ³	CLP: Flam. Liq. 2 (H225), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), STOT SE 3 (H335)			
Organization Name	Health Canada	IPCS	U.S. EPA	REACH Registrants
Risk Value Name	TC	TC	RfC	DNEL
Risk Value (µg/m ³)	52	200	700	74300 (systemic), 104000 (local)
Reference period	Chronic	Chronic	Chronic	Chronic
Risk Value (µg/m ³) Short Term (15 min)	-	-	-	-
Year	1992	1996	1997	2011, update 2016
Key Study	(Rohm and Haas, 1977; Rohm and Haas, 1979a; Rohm and Haas, 1979b)	(Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979b)	(Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; Rohm and Haas, 1979b)	not indicated
Study type	2 a chronic inhalation (0, 104, 416, 1664 mg/m ³)	2 a chronic inhalation (0, 104, 416, 1664 mg/m ³)	2 a chronic inhalation (0, 104, 416, 1664 mg/m ³)	not indicated
Species	rat, hamster	rat	rat	not indicated
Duration of exposure in key study	6 h/d, 5 d/week, 2 a	6 h/d, 5 d/week, 2 a	6 h/d, 5 d/week, 2 a	
Critical effect	several (reduced weight gain, nasal epithelial lesions)	degeneration/atrophy of olfactory epithelium	degeneration/atrophy of olfactory epithelium	not indicated
Critical dose value	NOEC 410 mg/m ³	NOEC 102,5 mg/m ³	BMDL ₁₀ 146 mg/m ³	not indicated
Adjusted critical dose	52 mg/m ³ (continuous exposure, HEC-adjustment)	18.3 mg/m ³	BMC ₁₀ 25,6 mg/m ³ (continuous exposure); BMC ₁₀ (HEC) 7,2 mg/m ³	
Single Assessment factors	UF _H 10 x UF _A 10 x UF _D 10 = 1000	UF _H 10 x UF _A 10 = 100	UF _H 3 x UF _A 3 = 10	not indicated (total factor, systemic: 28 total factor, local: 2)
Other effects				
UF _L Used LOAEL; UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study; UF _D data deficiencies, AS allometric scaling				

Tab. 4-9. Fact sheet methyl methacrylate (MMA)

Rapporteur, Date			
Compound	Methyl methacrylate (MMA)		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	750
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2016
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	607-035-00-6
EC-No.	5	EINECS	201-297-1
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	80-62-6
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Flam. Liq. 2 (H225), Skin Irrit. 2 (H315), Skin Sens. 1 (H317), STOT SE 3 (H335)
Molar Mass	8	[g/mol]	100.12
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	Lomax LG (1992); U.S.EPA (1998a)
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat	Fisher-344 rats (50/sex/ group)
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed....	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	Chronic
Exposure duration	14	h/d, d/w	6 h/d, 5 d/w
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	Lesions of olfactory epithelium
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	NOAEC
POD value	17	[mg/m³] or ppm	104 mg/m³ (25 ppm)
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	5.6
AF study length	20	sa→sc→c	
Route-to-route extrapolation factor	21		
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	
	22b	Severity of effect (R8-6d)	
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - general population	10
AF (sensitive population)	25	Children or sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	140
POD/TAF	28	Calculated value [µg/m³ and ppb]	743 µg/m³ and 178.6 ppb

Molar adjustment factor	29		
Rounded value	30	[µg/m³]	750
Additional comments	31		
1 ppm = 4.16 mg/m³ (23 °C)			
Rationale Section	32		
<u>Rationale for critical effects</u> The derivation of the EU-LCI is based on animal toxicity studies. Epidemiological studies of workers with occupational exposure to MMA may be used for supportive evidence but are considered insufficient as basis for the derivation. The lesions of the olfactory epithelium in the nose of rats are considered as the critical effect. In a chronic inhalation study male and female F344 rats were exposed to MMA concentrations of 0, 104, 416 or 1664 mg/m³ for 6 h/d, 5 d/week for 2 years. A detailed histologic examination of animals in all exposure groups revealed a concentration-dependent increase in the incidence and severity of olfactory epithelial lesions. This study gave a NOAEC of 104 mg/m³ (Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; U.S.EPA, 1998). Similar lesions of the olfactory epithelium as produced by MMA have also been observed following inhalation exposure of rats to aliphatic esters of other saturated and unsaturated carboxylic acids and alcohols, e.g., methyl and ethyl acetate (ECB, 2003; Hardisty et al., 1999). The lesion is associated with the formation of the carboxylic acid by hydrolysis of the corresponding ester, which, after exceeding the specific buffer capacity of the cells, leads to acidification and consequently cytotoxic damage. Similar lesions are also caused by methyl acrylate (U.S. EPA, 1990), which, however, is more active than MMA and for which additional effects as reaction with sulphhydryl groups contribute to the toxic effect (OECD SIDS, 2003). The latter only plays a minor role in case of MMA. The chronic inhalation toxicity study with rats (Lomax, 1992; Lomax et al., 1997; U.S.EPA, 1998) is taken as the basis for the derivation of the EU-LCI. A benchmark calculation (using BMDS version 2.6.0.1 of U.S. EPA) has been performed for the incidence of minimal to severe degeneration/atrophy of the olfactory epithelium in male rats. The best-fitted model gave a BMDL₀₅ of 120 mg/m³ which is only slightly above the reported NOAEC of 104 mg/m³. Thus, the conventional NOAEC approach may be used as well. <u>Rationale for starting point</u> The NOAEC of 104 mg/m³ for olfactory epithelial lesions in rats is used as the POD for the derivation of the EU-LCI. <u>Rationale for Extrapolation factors</u> • Interspecies differences: 2.5 • Intraspecies differences: 10 Total extrapolation factor: 140 (including factor for adjust to continuous exposure), leading to a value of 743 µg/m³. A slightly higher value of 850 µg/m³ would be obtained by using the BMDL₀₅ of 120 mg/m³ as POD. The EU-LCI is in the range of the odour threshold (0.21 ppm = 0.86 mg/m³) determined by Nagata (2003) but below the median odour threshold of about 25 mg/m³ as reported by Blaszkewicz (2010) and within the range of odour detection thresholds of 0.2 – 0.62 mg/m³ reported by U.S. EPA (2008). <u>References</u> Blaszkewicz M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Schäper M (2010) Abgrenzung und Differenzierung 'irritativer' und 'belästigender' Effekte von Gefahrstoffen (FF228). Endbericht zum Verbundprojekt (o.J.). ECB (2002) European Union Risk Assessment Report. Methyl methacrylate, CAS No: 80-62-6, EINECS No: 201-297-1. Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg Hardisty JF, Garman RH, Harkema JR, Lomax LG, Morgan KT (1999) Histopathology of nasal olfactory mucosa from selected inhalation toxicity studies conducted with volatile chemicals. Toxicol Pathol 27:618-627 Lomax LG (1992) Histopathologic evaluation of the nasal cavities from Fisher 344 rats exposed to methyl methacrylate vapor for two years. Rohm and Haas Company SH, PA. Cited in US EPA (1998) Lomax LG, Krivanek ND, Frame SR (1997) Chronic inhalation toxicity and oncogenicity of methyl methacrylate in rats and			

hamsters. Food Chem Toxicol 35:393-407

Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Japan. Ministry of Environment.
http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf

Rohm and Haas (1977) Subchronic vapor inhalation study with methyl methacrylate (C50680) in F344 rats and B6C3F1 mice.

Rohm and Haas (1979a) 18-month vapor inhalation safety evaluation study in hamsters: methyl methacrylate vapor, final report. Hazleton Laboratories America IV, VA. Cited in US EPA (1998)

Rohm and Haas (1979b) A two-year vapor inhalation safety evaluation study in rats: methyl methacrylate vapor, final report. Hazleton Laboratories America IV, VA. Cited in US EPA (1998)

U.S.EPA (1998) Chemical Assessment Summary: Methyl methacrylate; CASRN 80-62-6. Agency USEP Washington, D.C.
http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/1000_summary.pdf

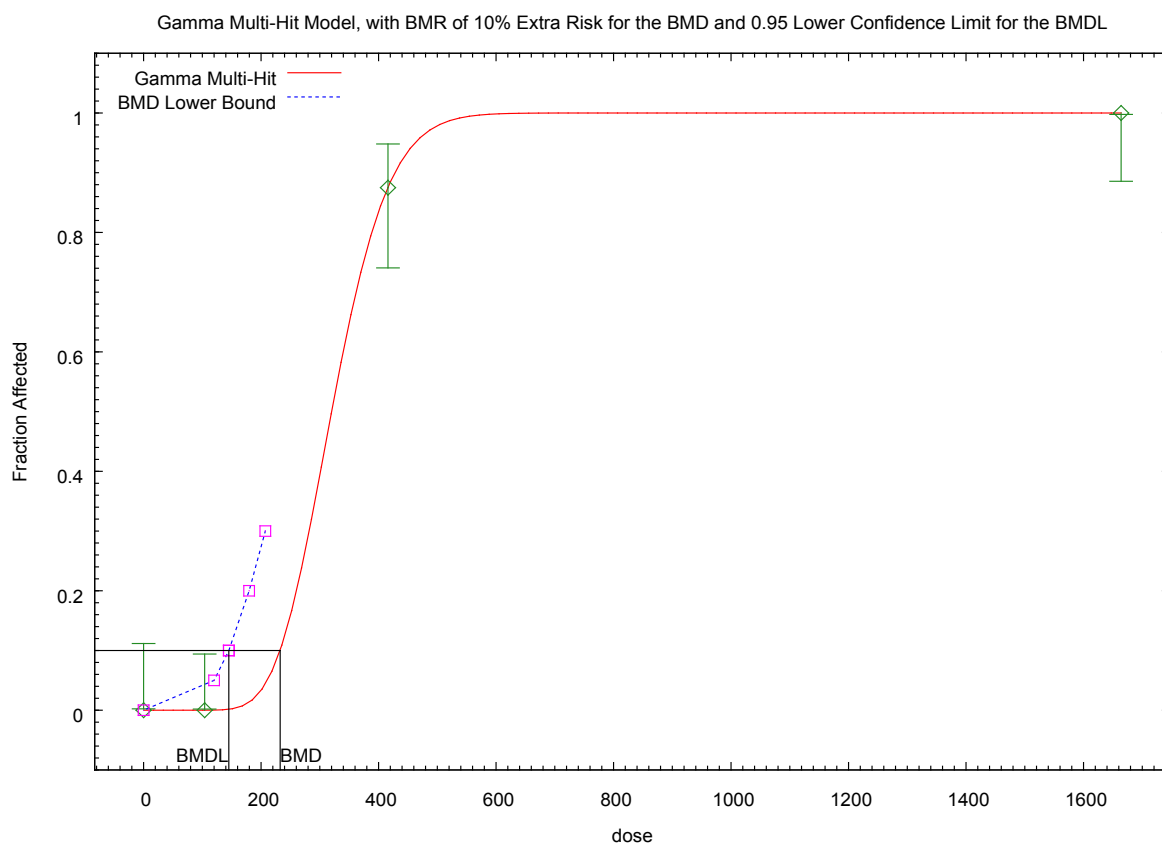
U.S.EPA (2008) Methyl Methacrylate (CAS Reg. No. 80-62-6). Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGs). United States Environmental Protection Agency (US EPA) OoPPaTO http://www2.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/methyl_methacrylate_interim_oct_2008_v1.pdf

4.8 Anhang: Benchmarkberechnungen

(Berechnung und graphische Darstellung durch Programm BMDS 2.6.0.1 der US EPA)

4.8.1 Berechnung der BMDL₁₀

Abbildung 1: Benchmarkberechnung mit BMD₁₀ und BMDL₁₀ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"



Gamma Model. (Version: 2.16; Date: 2/28/2013)

Input Data File: D:/Benchmark/MMA/gam_OLF_rat_male_all_Lesions_data_Opt.(d)

Gnuplot Plotting File: D:/Benchmark/MMA/gam_OLF_rat_male_all_Lesions_data_Opt.plt

Thu May 26 11:16:20 2016

BMDS_Model_Run

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1 - \text{background}) * \text{CumGamma}[\text{slope} * \text{dose}, \text{power}],$$

where CumGamma(.) is the cumulative Gamma distribution function

Dependent variable = Effect

Independent variable = Dose

Power parameter is restricted as power ≥ 1

Total number of observations = 4

Total number of records with missing values = 0

Maximum number of iterations = 500

Relative Function Convergence has been set to: 1e-008

Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial (and Specified) Parameter Values

Background = 0.0243902

Slope = 0.00338656

Power = 1.3

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

(*** The model parameter(s) -Background -Power have been estimated at a boundary point, or have been specified by the user, and do not appear in the correlation matrix)

Slope

Slope 1

Parameter Estimates

Variable	Estimate	95.0% Wald Confidence Interval		
		Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
Background	0	NA		
Slope	0.055155	0.00277907	0.0497081	0.0606019
Power	18	NA		

NA - Indicates that this parameter has hit a bound implied by some inequality constraint and thus has no standard error.

Analysis of Deviance Table

Model	Log(likelihood)	# Param's	Deviance	Test d.f.	P-value
-------	-----------------	-----------	----------	-----------	---------

Full model	-18.085	4			
Fitted model	-18.0865	1	0.00304283	3	1
Reduced model	-118.802	1	201.435	3	<.0001

AIC: 38.173

Goodness of Fit

Scaled

Dose	Est_Prob.	Expected	Observed	Size	Residual
0.0000	0.0000	0.000	0.000	39.000	0.000
104.0000	0.0000	0.002	0.000	47.000	-0.039
416.0000	0.8750	41.998	42.000	48.000	0.001
1664.0000	1.0000	38.000	38.000	38.000	0.000

Chi² = 0.00 d.f. = 3 P-value = 1.0000

Benchmark Dose Computation

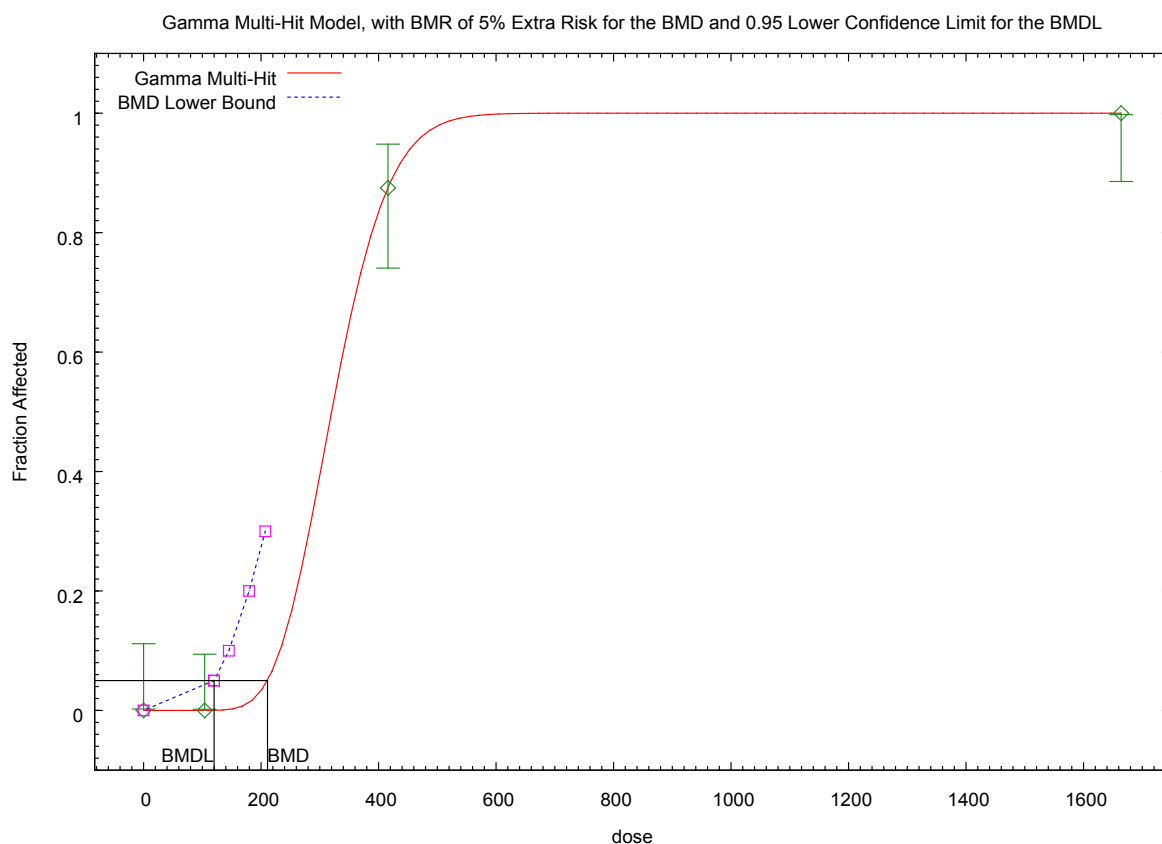
Specified effect = 0.1
 Risk Type = Extra risk
 Confidence level = 0.95
 BMD = 232.466
 BMDL = 145.112

Tab. 4-10. Vergleich der Modelle: BMD₁₀ und BMDL₁₀ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"

Model Name	Specified Effect	Risk Type	Confidence Level	BMD	BMDL	P-value	AIC
Gamma	0,1	Extra risk	0,95	232,466	145,112	1	38,173
Logistic	0,1	Extra risk	0,95	355,316	186,475	1	40,1699
LogLogistic	0,1	Extra risk	0,95	319,216	145,856	1	40,1699
LogProbit	0,1	Extra risk	0,95	256,45	137,747	1	40,1699
Multistage	computation failed.					0	8,24E+54
Probit	0,1	Extra risk	0,95	307,163	169,484	1	40,1699
Weibull	0,1	Extra risk	0,95	295,571	158,163	0,9997	40,171
Quantal-Linear	0,1	Extra risk	0,95	34,9161	27,2945	0	75,2447

4.8.2 Berechnung der BMDL₅

Abbildung 2: Benchmarkberechnung mit BMD₅ und BMDL₅ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"



11:18 05/26 2016

Gamma Model. (Version: 2.16; Date: 2/28/2013)

Input Data File: D:/Benchmark/MMA/gam_OLF_rat_male_all_Lesions_data_Opt.(d)

Gnuplot Plotting File: D:/Benchmark/MMA/gam_OLF_rat_male_all_Lesions_data_Opt.plt

Thu May 26 11:18:13 2016

=====

BMDS_Model_Run

The form of the probability function is:

$P[\text{response}] = \text{background} + (1 - \text{background}) * \text{CumGamma}[\text{slope} * \text{dose}, \text{power}]$,

where CumGamma(.) is the cumulative Gamma distribution function

Dependent variable = Effect

Independent variable = Dose

Power parameter is restricted as power ≥ 1

Total number of observations = 4

Total number of records with missing values = 0

Maximum number of iterations = 500

Relative Function Convergence has been set to: 1e-008

Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial (and Specified) Parameter Values

Background = 0.0243902

Slope = 0.00338656

Power = 1.3

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

(*** The model parameter(s) -Background -Power have been estimated at a boundary point, or have been specified by the user, and do not appear in the correlation matrix)

Slope

Slope 1

Parameter Estimates

95.0% Wald Confidence Interval

Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
Background	0	NA		
Slope	0.055155	0.00277907	0.0497081	0.0606019
Power	18	NA		

NA - Indicates that this parameter has hit a bound implied by some inequality constraint and thus has no standard error.

Analysis of Deviance Table

Model	Log(likelihood)	# Param's	Deviance	Test d.f.	P-value
Full model	-18.085	4			
Fitted model	-18.0865	1	0.00304283	3	1
Reduced model	-118.802	1	201.435	3	<.0001

AIC: 38.173

Goodness of Fit

Scaled

Dose	Est_Prob.	Expected	Observed	Size	Residual
0.0000	0.0000	0.000	0.000	39.000	0.000
104.0000	0.0000	0.002	0.000	47.000	-0.039
416.0000	0.8750	41.998	42.000	48.000	0.001
1664.0000	1.0000	38.000	38.000	38.000	0.000

Chi^2 = 0.00 d.f. = 3 P-value = 1.0000

Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.05

Risk Type = Extra risk

Confidence level = 0.95

BMD = 210.938

BMDL = 120.035

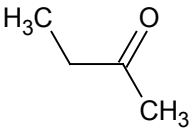
Tab. 4-11. Vergleich der Modelle: BMD₅ und BMDL₅ für den Endpunkt "Degeneration und Atrophie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten nach inhalativer Exposition mit Methylmethacrylat"

Model Name	Specified Effect	Risk Type	Confidence Level	BMD	BMDL	P-value	AIC
Gamma	0,05	Extra risk	0,95	210,938	120,035	1	38,173
Logistic	0,05	Extra risk	0,95	344,372	147,594	1	40,1699
LogLogistic	0,05	Extra risk	0,95	304,328	121,09	1	40,1699
LogProbit	0,05	Extra risk	0,95	238,571	117,014	1	40,1699
Multistage	computation failed.					0	8,24E+54
Probit	0,05	Extra risk	0,95	290,904	133,746	1	40,1699
Weibull	0,05	Extra risk	0,95	272,168	125,37	0,9997	40,171
Quantal-Linear	0,05	Extra risk	0,95	16,9984	13,2879	0	75,2447

5 Toxikologische Basisdaten und Textentwurf für die Ableitung eines EU-LCI-Wertes für Ethylmethylketon

5.1 Stoffidentifikation

Tab. 5-1. Stoffidentifikation Ethylmethylketon

IUPAC-Name	Butan-2-on
Synonyme	Butanon, Ethylmethylketon, Methylethylketon, MEK
CLP-Index-Nr.	606-002-00-3
EG-Nr.	201-159-0
CAS-Nr.	78-93-3
Summenformel	C ₄ H ₈ O
Strukturformel	

5.1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Tab. 5-2. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Ethylmethylketon (ECHA, 2016a; OECD SIDS, 1997)

Stoffname	Butanon
Molmasse (g/mol)	72,11
Schmelzpunkt (°C)	-85,9
Siedepunkt bei 1013 hPa (°C)	79,6
Dampfdruck (hPa) (20 °C)	104
Relative Gasdichte (Luft = 1)	
Wasserlöslichkeit (g/L) (20 °C)	276
Verteilungskoeffizient lg KOctanol/Wasser (40 °C)	0,3
Umrechnung (23 °C)	1 ppm = 2,97 mg/m ³

5.1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Ethylmethylketon (Butanon, Methylethylketon, MEK) ist bei Raumtemperatur eine klare, farblose, entzündliche Flüssigkeit mit hohem Dampfdruck und hoher Wasserlöslichkeit. Der Geruch wird als minz- und acetonartig (U.S.EPA, 2003b; WHO, 1993) oder auch als süßlich und scharf beschrieben (NRC, 2011).

MEK kommt als natürlicher Bestandteil in geringen Konzentrationen in zahlreichen Lebensmitteln vor und wurde z. B. in Nüssen, Nektarinen, Milch, Käse und Geflügelfleisch in Konzentrationen im Bereich von 0,3 – 19 mg/kg nachgewiesen, es kann auch bei der Zubereitung von Lebensmitteln entstehen und ist Bestandteil von Tabakrauch (U.S.EPA, 2003b; WHO, 1993). MEK ist ein großtechnisches Produkt, dessen Tonnage in der EU nach Angaben im Registrierungsdossier nach REACH bei 100.000 – 1.000.000 t/a liegt (ECHA, 2016a). Verwendet wird MEK als Extraktionsmittel für Schmiermittel und Fette, in Mitteln zum Vereisungsschutz, in Klebstoffen und Dichtungsmitteln sowie in Beschichtungen, Polituren und Wachsen und als Lösemittel in Druckertinten (ECHA, 2016b; OECD SIDS, 1997).

5.2 Exposition

5.2.1 Innenraumluft

MEK zählt zu den Stoffen, die in der Innenraumluft von Wohnungen, Kindergärten, Schulen und Büroräumen in geringer Konzentration nachgewiesen werden können (**Tab. 1-3**). Bei nicht anlassbezogenen Messungen in Haushalten mit 3-14jährigen Kindern konnte MEK in weniger als 10 % aller untersuchten Haushalte gefunden werden (Schulz et al., 2010). In einer anderen Zusammenstellung wird hingegen berichtet, dass MEK in etwa 80 % aller untersuchten Räume oberhalb der Bestimmungsgrenze von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gefunden wurde (Hofmann und Plieninger, 2008). Nach anderen Angaben war MEK das am häufigsten in Innenräumen nachweisbare Keton (Eis et al., 2005). Als "Normalwert" wird auf der Basis von 3740 anlassbezogenen Messungen ein Median von $4,1 \mu\text{g MEK}/\text{m}^3$, als "Auffälligkeitswert" (90.Perzentil) eine Konzentration von $33,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ genannt (AGÖF, 2013).

Tab. 5-3. Konzentrationen von Methylethylketon (MEK) in der Innenraumluft von Büros, Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten

Innenraum / Studie	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95. Perzentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Haushalte mit 3-14-jährigen Kindern, Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06 (Schulz et al., 2010; Umweltbundesamt, 2008)	555	1	36 (6)	< 7,5	9,2	139
Büro, Wohnung, Schule, Kita u.a./ AGÖF 2008 (Hofmann und Plieninger, 2008)	2285	1,0	1852 (81,1)	5,0	85,2	-
n.a./ GFU 1995 – 2000 (Eis et al., 2005)	50	1,0	44 (88)	2,8	27,6	38,0

5.2.2 Innere Belastung

MEK wurde auch bei beruflich nicht exponierten Menschen in Spuren im Urin, im Blut und in der Ausatemluft nachgewiesen (WHO, 1993). In Untersuchungen an der Allgemeinbevölkerung der USA konnte MEK bei 75 % der Studienteilnehmer im Blut nachgewiesen werden, dabei lag der Median bei 5,4 ppb ($5,4 \mu\text{g}/\text{l}$) und korrelierte mit mittleren Höhe des täglichen Alkoholkonsums (U.S.EPA, 2003b).

5.3 Toxikokinetik

Systemische Wirkungen und der Nachweis von MEK im Körper oder in der Ausatemluft nach inhalativer, oraler und dermalen Exposition beim Menschen und bei Versuchstieren belegen, dass MEK über alle diese Pfade resorbiert wird. Eine Zusammenfassung der Untersuchungen zur Toxikokinetik beim Menschen und Versuchstieren geben mehrere Übersichtsarbeiten (ATSDR, 1992; DFG, 1990; 1996; U.S.EPA, 2003b; WHO, 1993); die folgenden Angaben wurden, wenn nicht anders angegeben, diesen Zusammenstellungen entnommen.

In Untersuchungen an Probanden mit kontrollierter inhalativer Exposition gegenüber 200 ppm MEK ($594 \text{ mg}/\text{m}^3$) für 4 h lag die pulmonale Retention bei 51 – 55 %, in einer weiteren Untersuchung an fünf Probanden bei vergleichbarer Exposition bei 55,8 % (Liira et al., 1990; Liira et al., 1988). Körperliche Aktivität erhöhte die Aufnahme infolge der gesteigerten Atemrate. Bei 82 Beschäftigten, die am Arbeitsplatz 4 h bis zu 300 ppm MEK ($891 \text{ mg}/\text{m}^3$) ausgesetzt waren, wurden unabhängig von der Konzentration 70 % pulmonal retiniert (Perbellini et al., 1984). In einer weiteren Untersuchung an 25 Probanden wurde bei Exposition gegenüber 100 oder 200 ppm (297 bzw. $594 \text{ mg}/\text{m}^3$) nach 2 h ein Gleichgewicht erreicht, in dem die Konzentration an MEK in der Ausatemluft bei 5 – 6 % der Aus-

gangskonzentration lag (Dick et al., 1988). Bei Ratten, die bis zu 14 h lang Konzentrationen bis zu 180 ppm MEK (535 mg/m^3) ausgesetzt wurden, lag die pulmonale Retention bei 40 % (Kessler et al., 1988).

In geringem Umfang kann auch eine dermale Resorption von dampfförmigen MEK erfolgen. In einer Untersuchung an Freiwilligen wurde nach 4 h Exposition gegen 200 ppm MEK (594 mg/m^3) in einer Kammer, entweder dermal und inhalativ oder mithilfe einer Atemmaske ausschließlich dermal, ein dermal Anteil an der Gesamtaufnahme von etwa 3 % ermittelt (Brooke et al., 1998).

Vom Körper aufgenommenes MEK wird rasch über das Blut in alle Organe verteilt. Post mortem vorgenommene Analysen bei zwei Arbeitern, die am Arbeitsplatz MEK ausgesetzt waren und an Herzinfarkt verstarben, ergaben, dass die Löslichkeit von MEK in den Geweben aller Organe ähnlich ist und MEK nicht im Fettgewebe oder anderen Geweben akkumuliert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Untersuchungen zur Verteilung bei Ratten erhalten (U.S.EPA, 2003b).

In Untersuchungen am Menschen wurden nach inhalativer Exposition gegenüber MEK als Metaboliten im Blut 2-Butanol sowie 2,3-Butandiol identifiziert. Untersuchungen an Ratten und Meerschweinchen haben gezeigt, dass MEK als Hauptweg durch P450-Monooxygenasen zum Primärmetaboliten 3-Hydroxy-2-butanon (Acetoin) oxidiert wird, aus dem nachfolgend durch Reduktion 2,3-Butandiol gebildet werden kann. Die hepatische, nicht aber die pulmonale Oxidation von MEK *in vitro* wird durch Vorbehandlung der Tiere mit Ethanol oder Phenobarbital induziert (U.S.EPA, 2003b). Bei höheren Konzentrationen von Acetoin erfolgt vor allem eine Reduktion zu 2,3-Butandiol, bei niedrigeren eine weitere Oxidation (JECFA, 1999). Ein kleiner Teil MEK kann in einer reversiblen Redoxreaktion zu 2-Butanol reduziert werden, aus dem umgekehrt durch Oxidation wiederum MEK entsteht. Befunde mit oraler Verabreichung von 2-Butanol an Ratten sprechen dafür, dass 96 % der verabreichten Dosis binnen 16 h zu MEK oxidiert werden. Bei Verabreichen äquimolarer Mengen von 2-Butanol oder MEK an Ratten zeigen sich in der AUC (area under curve) der MEK-Konzentration im Blut keine Unterschiede, dass gleiche gilt für die Spitzenkonzentration an MEK und der daraus entstehenden oxidativen Metaboliten, lediglich die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentrationen von MEK und 3-Hydroxy-2-butanon werden nach Gabe von MEK 4 h schneller erreicht.

Da MEK nicht im Körper akkumuliert, jedoch nur ein kleiner Teil unverändert abgeatmet oder in Form von Metaboliten ausgeschieden wird, wird angenommen, dass der größte Teil von MEK im Körper abgebaut wird (WHO, 1993). Für den Metaboliten 3-Hydroxy-2-butanon (Acetoin) konnte gezeigt werden, dass nach Injektion von $[2,3-^{14}\text{C}]$ -Acetoin an Ratten binnen 12 h 15 % als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet wurden (JECFA, 1999). Für die Clearance von MEK aus dem Blut wurde beim Menschen eine Halbwertszeit von 49 – 96 min ermittelt. Nach 4 h Inhalation von 100 oder 200 ppm MEK (297 bzw. 594 mg/m^3) konnte 20 h nach Ende der Exposition kein MEK im Blut mehr nachgewiesen werden (U.S.EPA, 2003b).

Im Urin wurden beim Menschen nach inhalativer MEK-Exposition 2,3-Butandiol und dessen Oxidationsprodukt 3-Hydroxy-2-butanon nachgewiesen. Nach Exposition von Probanden mit 200 ppm über 4 h wurden etwa 3 % der aufgenommenen Menge unverändert abgeatmet und 2 % im Urin als 2,3-Butandiol ausgeschieden (Liira et al., 1990; 1988; Perbellini et al., 1984). Die Ausscheidung von unverändertem MEK im Urin korreliert bei am Arbeitsplatz MEK-exponierten Personen mit der Expositionskonzentration und kann zum Monitoring der Belastung am Arbeitsplatz herangezogen werden (DFG, 1990).

Zur Beschreibung der konzentrationsabhängigen Elimination von MEK bei Menschen und Ratten wurden PBPK-Modelle entwickelt, die nach Einschätzung der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA jedoch nicht ausreichend validiert sind und daher nicht zur Extrapolation von Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen von Tierversuchen auf den Menschen herangezogen werden können (U.S.EPA, 2003b).

5.4 Wirkungen

5.4.1 Akute und irritative Wirkungen

In mehreren Studien mit kontrollierter Exposition von Probanden wurden subjektive Symptome bei einer inhalativen Exposition gegenüber MEK sowie neurologische Wirkungen untersucht.

In einer dieser Untersuchungen wurden eine Gruppe von je 20 Männern und Frauen 4 h (in 2 Blöcken à 2 h) gegenüber 200 ppm MEK (594 mg/m³) exponiert. Ihr Abschneiden in verschiedenen psychomotorischen Tests während und nach der Exposition unterschied sich durchweg nicht von dem einer gleich großen Kontrollgruppe (Dick et al., 1984). In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe mit 9-12 Männern und 10-13 Frauen mit entsprechender Exposition zeigten sich während und nach der Exposition mit 200 ppm MEK (594 mg/m³) wiederum keine Unterschiede gegenüber der Kontrolle. Geprüft wurden Leistungen in Wahlreaktionen, Tonunterscheidung, visuellen Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis sowie Körpergleichgewicht und Selbsteinschätzung von Stimmungsschwankungen (Dick et al., 1988; Dick et al., 1989). In einer dritten Studie an 13 Männern und 11 Frauen (Alter 18 – 32 a) verursachte die Exposition (200 ppm, 4 h) wiederum keine konsistenten schlüssigen Veränderungen, die der MEK-Exposition zugeschrieben werden können. Hinsichtlich sensorischer Reizung und Geruchswahrnehmung ergab die Auswertung von insgesamt 8 Eindrücken bis auf den Eindruck eines "starken Geruchs" keine Unterschiede in den Antworten zwischen Exponierten und der Kontrollgruppe (Dick et al., 1992).

Bei einer Untersuchung an einer kleinen Gruppe von 4 Personen wurde die MEK-Konzentration im Verlauf der 2-stündigen Exposition von 90 auf 270 ppm gesteigert (243 – 729 mg/m³). Die Probanden gaben an, dass der Geruch bereits bei der niedrigsten Konzentration stark wahrnehmbar war. Im Verlauf der Exposition und gegen Ende traten bei den Probanden subjektive Symptome leichter Schleimhaut- und Augenreizungen auf (Augentränen, Niesen). Konsistente neurologische Effekte konnten nicht festgestellt werden (Nakaaki, 1974).

Eine weitere Untersuchung an 19 Probanden mit 4 h Exposition gegenüber 200 ppm (590 mg/m³) ergab in der Fragebogenauswertung keine Anzeichen von Beschwerden oder subjektiver Reizwirkungen einschließlich Nasenreizung (Muttray et al., 2002). Als einzige Veränderung wurde bei einer Untersuchung der Nase ein Anstieg der mukoziliären Transportgeschwindigkeit um 10 % festgestellt. Die Autoren sehen darin einen subklinischen Effekt, die biologische Bedeutung ist unklar.

Seeber et al. (2002) untersuchten Zusammenhänge zwischen Geruch, Reizung und Belästigung bei akuter Exposition gegenüber Lösemitteln. Unter anderem wurden im Rahmen dieser Studien 24 Probanden gegenüber MEK exponiert. Die Exposition erfolgte bei einer Basiskonzentration von 10 ppm (29,7 mg/m³) (nahe der Geruchsschwelle) oder mit fünf Spitzenbelastungen von 380 ppm (1130 mg/m³), die beide für jeweils 8 min aufrechterhalten wurden und zwischen denen jeweils 22 min lagen, in denen die Konzentration anstieg oder abfiel (Durchschnittswert nach Angaben in NRC (2011) 188 ppm, 558 mg/m³). Auf einer jeweils siebenstufigen Skala wurden von den Probanden Geruchsintensität, Belästigung und Reizeffekte an Augen und Nase bewertet, dabei wurde nicht zwischen Geruch und Reizwirkung unterschieden. Die Geruchseinschätzung folgte der wechselnden Expositionshöhe, die Bewertungen für Augen- und Nasenreizung waren ähnlich und wurden mit "kaum wahrnehmbar" angegeben. Die Autoren schlossen aus den Befunden, dass es bei den genannten Expositionen keine Hinweise auf subjektive sensorische Reizungen gibt. Für ergänzende Untersuchungen wurde die Gruppe aufgeteilt und die Reaktion der Personen, die nach eigenen Angaben eine multiple Chemikaliensensitivität aufweisen (MCS), mit den Personen verglichen, bei denen dies nicht der Fall war. Bei den subjektiven Einschätzungen zeigten sich bei durchweg allenfalls kaum wahrnehmbaren Effekten minimale Unterschiede in Nasen- und Augenreizung (MCS: Score ≤ 1, Kontrolle: ≤ 0,25). Alle im nasalen Bereich untersuchten Entzündungsmarker wurden in beiden Gruppen durch die Exposition nicht beeinflusst (van Thriel et al., 2003).

Untersuchungen an Swiss-Webster- bzw. Swiss-OF1-Mäusen zur sensorischen Reizung ergaben bei 5 min Exposition eine Verringerung der Respirationsrate um 50 % (RD_{50}) bei 9000 bzw. 10745 ppm (26730 bzw. 31913 mg/m^3) (DFG, 1996).

5.4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

Eine Reihe von Studien hat Zusammenhänge zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber MEK am Arbeitsplatz und gesundheitlichen Auswirkungen, insbesondere neurologischen Wirkungen untersucht (DFG, 1996; NRC, 2011; U.S.EPA, 2003b). Dabei wurden sowohl subjektive Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Stimmungsschwankungen als auch Veränderungen in neuropsychologischen Test sowie Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit beschrieben. Aus einer Reihe von Gründen (fehlende oder ungenaue Expositionsmessung, z. T. zusätzliche dermale Exposition, Einfluss von Spitzenbelastungen auf akute Symptome, Mischexposition mit anderen Lösemitteln, Auswahl von Kontrollgruppen) können diese Untersuchungen nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Im Tierversuch mit Ratten traten bei inhalativer Exposition gegenüber MEK bis zur höchsten getesteten Konzentration keine organspezifischen toxischen Wirkungen auf.

In einer subchronischen Inhalationsstudie wurden F344-Ratten (je 15 Männchen M und Weibchen F/Konzentration) jeweils 6 h/d, 5 d/Woche für 90 d ganzkörperexponiert. Die MEK-Konzentrationen betrugen 0, 1254, 2518 oder 5041 ppm (0, 3700, 7430, 14870 mg/m^3) (Cavender et al., 1983). Anzeichen einer nasalen Reizung zeigten sich nicht. In den unteren Atemwegen traten Ansammlungen von Lymphzellen und Anzeichen einer Entzündung auf. Diese betrafen jedoch alle Gruppen einschließlich der Kontrollen gleichermaßen und wurden auf eine Infektion der Tiere zurückgeführt. Bei der höchsten Konzentration trat in einer frühen Phase der Studie eine vorübergehende signifikante Verminderung der Gewichtszunahme (bis zu 8 %) auf. Bei allen Konzentrationen war das relative Lebergewicht weiblicher Tiere erhöht, bei den männlichen Tieren nur bei der höchsten Konzentration. Weiterhin waren bei der höchsten Konzentration bei Weibchen das absolute Hirn- und Milzgewicht erniedrigt, das Nierengewicht bei beiden Geschlechtern erhöht. Histologische Veränderungen traten in den Organen nicht auf, Prüfungen auf neurologische Funktionen (Körperhaltung, Bewegung, Muskeltonus, Reflexe) ergaben ebenfalls keine Veränderungen. Klinisch-chemisch zeigten sich bei den Weibchen bei der höchsten Konzentration signifikante, aber geringe Erhöhungen der Serumspiegel von Kalium, alkalischer Phosphatase und Glucose sowie eine Verminderung der Alaninaminotransferase. Die mittlere Konzentration an Hämoglobin in Erythrozyten (MCH) und die Hämoglobinkonzentration pro Erythrozyt (MCHC) war ebenfalls erhöht. Zusammengefasst zeigten sich in dieser Studie leichte systemische Veränderungen von unklarer biologischer Relevanz wie eine zeitweise verminderte Gewichtszunahme bei der höchsten Konzentration von 14870 mg/m^3 (LOAEC). Die Veränderungen der Leber werden von den Autoren als adaptive Prozesse bewertet. Die Ursachen des bei den Weibchen in der höchsten Konzentration erniedrigten Hirngewichts konnten nicht geklärt werden, es fanden sich jedoch weder neurologische Funktionsstörungen noch histologisch nachweisbare Veränderungen im Hirngewebe.

Auch aus mehreren anderen Untersuchungen lassen sich keine Belege für spezifische neurologische Wirkungen oder Nervenschädigungen durch wiederholte MEK-Exposition ableiten. So fanden sich nach kontinuierlicher Exposition von 12 Sprague-Dawley-Ratten (Geschlecht nicht angegeben) mit 1125 ppm MEK (3318 mg/m^3) über 55 d weder abnorme klinische Anzeichen einer peripheren Neuropathie noch histologische Veränderungen von Spinalnerven oder peripheren Nerven (Saida et al., 1976). In einer weiteren Untersuchung an je 8 männlichen Wistar-Ratten, die bis zu 24 Wochen gegenüber 0 oder 200 ppm MEK (590 mg/m^3) exponiert wurden, wurden nach 4 Wochen leicht erhöhte Nervenleitgeschwindigkeiten berichtet, die bei späteren Messungen im 4-Wochen-Abstand nicht mehr nachweisbar waren. Histologische Veränderungen im Schwanznerven waren am Ende des Versuchs ebenfalls nicht nachweisbar (Takeuchi et al., 2003).

5.4.3 Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In mehreren Untersuchungen an Bakterien (Ames-Test mit den Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 von *Salmonella typhimurium*) zeigte MEK mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem keine mutagene Wirkung. In einem diploiden Stamm der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* führte MEK bei hohen Konzentrationen zu einem Verlust mitotischer Chromosomen, die Bedeutung dieses Befunds im Hinblick auf mutagene Effekte bei Säugern ist unklar. An Säugerzellen *in vitro* wirkte MEK an L5178/TK⁺-Lymphomzellen der Maus mit und ohne exogenes Aktivierungssystem nicht mutagen und induzierte keine UDS (unscheduled DNA synthesis) in Primärkulturen von Rattenhepatozyten (U.S.EPA, 2003b) oder Chromosomenaberrationen in RL4-Zellen aus Rattenleber (ECHA, 2016a). *In vivo* führte MEK nach I.p.-Injektion bei Ratten und Hamstern nicht zur vermehrten Bildung von Mikrokernen. Insgesamt ergeben sich aus diesen Befunde keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung von MEK beim Menschen (U.S.EPA, 2003b).

Kanzerogenität

Vier Kohortenstudien an Beschäftigten mit beruflicher MEK-Exposition haben Zusammenhänge zwischen der MEK-Exposition und der Häufigkeit von Krebserkrankungen untersucht. In zwei dieser Untersuchungen in zwei Fabriken lag die beobachtete Rate an Todesfällen insgesamt sowie infolge von Tumorerkrankungen unter der Rate der Allgemeinbevölkerung. Weitere Untersuchungen wurden in einer Kohorte von Flugzeugmechanikern mit mindestens einem Jahr Tätigkeit durchgeführt, die verschiedenen Lösemitteln ausgesetzt waren. In der Subkohorte mit MEK-Exposition wurde für Frauen, nicht aber für Männer eine erhöhte Rate an multiplen Myelomen beschrieben, die aber bei detaillierter statistischer Auswertung und in einer Follow-up-Studie nicht signifikant war. Die geringe Fallzahl (3 Fälle bei 10042 Personenjahren, Personenzahl der MEK-Teilkohorte nicht angegeben) und die Mischexposition mit anderen Lösemitteln erschweren die Bewertung dieser Befunde. Insgesamt lassen sich aus diesen Studien keine belastbaren Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von MEK entnehmen (U.S.EPA, 2003b).

Tierexperimentelle Untersuchungen zur chronischen Toxizität/Kanzerogenität von MEK oder 2-Butanol nach inhalativer oder oraler Exposition liegen nicht vor.

In einer Studie mit dermalen Exposition von Mäusen gegenüber drei verschiedenen Gemischen von MEK mit anderen Substanzen (Dodecylbenzol, Decalin, Benzyldisulfid, 2-Phenylbenzothiophen, jeweils 50 mg Gemisch, 2 d/Woche, 1 a) trat bei einem dieser Gemische bei keinem Tier ein Tumor, bei den anderen beiden bei 1/10 bzw. 1/15 Tieren jeweils ein Hauttumor an der Auftragestelle auf. Wegen der Mischexposition sind diese Befunde im Hinblick auf eine kanzerogene Wirkung von MEK nicht bewertbar (U.S.EPA, 2003b).

Im Zelltransformationstest an BALB/c-3T3-Zellen zeigte MEK mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem keine transformierende Wirkung (ECHA, 2016a).

5.4.4 Reproduktionstoxizität

Bewertungsrelevante Daten beim Menschen liegen nicht vor.

Zur Reproduktionstoxizität/Fertilität von MEK liegen keine tierexperimentellen Untersuchungen vor. Es kann jedoch auf eine 2-Generationenstudie mit oraler Exposition von Ratten mit 2-Butanol (Read-across) zurückgegriffen werden, die Substanz wird im Organismus rasch und praktisch vollständig über MEK metabolisiert (siehe Kapitel 5.3). In dieser Studie erhielten Wistar-Ratten (je 30 Männchen M und Weibchen F/Dosis) ab 8 Wochen vor der Verpaarung 0, 0,3, 1 oder 3 % MEK im Trinkwasser (Cox et al., 1975). Da in der höchsten Dosierung bei den F1-Würfen die Mortalität erhöht war, wurde die Konzentration im Trinkwasser ab dem 21. Tag der Stillphase für die übrige Versuchsdurchführung von 3 auf 2 % herabgesetzt. Bei dieser Dosis von 2 % wurden maternal toxische Effekte (verminderte

Gewichtszunahme während der zweiten Gestation) sowie verminderte Gewichtszunahme von F1B-Föten am Gestationstag (GD) 20 und von F2-Jungtieren am 4. und 21. Tag nach der Geburt beobachtet. Bei adulten Männchen (F1A-Generation) traten in der höchsten Dosis vermehrt Nierenschäden auf. Die Fertilität wurde nicht beeinträchtigt. Bei 1 % MEK im Trinkwasser war das Gewicht der F1A-Jungtiere am 4. und 21. Tag nach der Geburt um 7 – 10 % vermindert, in der nachfolgenden Generation trat dieser Effekt jedoch nicht auf. Die Autoren der Studie geben als LOAEL die Konzentration von 2 % im Trinkwasser an (entsprechend einer zugeführten Dosis von ca. 3122 mg/(kg KG x d), als NOAEL 1 % (ca. 1771 mg/(kg KG x d)).

In der Untersuchung wurden nach Angaben der US EPA (2003b) mehrere Parameter nicht ausgewertet, die nach heutigen Kriterien an eine Mehrgenerationenstudie mit zu erfassen sind, insbesondere wurden Östruszyklus, Spermienparameter sowie das Gewicht der Geschlechtsorgane nicht erfasst. Allerdings zeigten sich in einer Studie mit subchronischer Exposition von Ratten bis zur höchsten Konzentration von 5000 ppm (14850 mg/m³) in beiden Geschlechtern keine histologischen Veränderungen der Geschlechtsorgane (Cavender et al., 1983).

Inhalationsstudien zur Entwicklungstoxizität wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. In einer dieser Untersuchungen wurden trächtige Sprague-Dawley-Ratten (21 - 23/Konzentration) vom 6. bis 15. Tag der Gestation (GD) an 7 h/d gegenüber 0, 1000 oder 3000 ppm (nominal, gemessen: 0, 1126, 2618 ppm) (0, 2950, 8850 mg/m³, gemessen: 0, 3322, 7723 mg/m³) MEK-Dampf ganzkörperexponiert (Schwetz et al., 1974). Maternal toxische Effekte (geprüft wurden Gewichtszunahme und Leberfunktion) traten nicht auf, auch die Zahl von Resorptionen war nicht verändert. Bei 3000 ppm war der Prozentsatz von Würfen mit spezifischen Skelettvariationen erhöht, insbesondere einer verzögerten Ossifikation von Sternebrae. Außerdem wurden bei der höchsten Konzentration bei vier Föten seltene Missbildungen festgestellt (2 Föten mit Schwanzaplasie und fehlender Anusöffnung, 2 mit Brachygnathie), die zuvor bei mehr als 400 Kontrollwürfen nicht aufgetreten waren.

Zur Abklärung der Befunde wurde eine zweite Studie unter ansonsten gleichen Expositionsbedingungen an trächtigen Sprague-Dawley-Ratten (je 26, 19, 19 und 18 Tiere/Konzentration) durchgeführt, in der die Tiere gegenüber 0, 400, 1000 oder 3000 ppm MEK ganzkörperexponiert wurden (gemessene Konzentration: 0, 412, 1002, 3005 ppm, entspr. 0, 1215, 2955, 8865 mg/m³) (Deacon et al., 1981). Die höchste Konzentration verursachte maternale Toxizität (verminderte Gewichtszunahme). Embryotoxische Effekte traten bei keiner Konzentration auf. Bei der höchsten Konzentration zeigten sich signifikant vermehrt Skelettvariationen in Form von vermehrten extralumbalen Rippen (Inzidenz mit steigender Dosierung: 2/26, 0/19, 0/19, 6/18). Hinweise auf teratogene Effekte wie in der Vorstudie ergaben sich nicht. In dieser Untersuchung lag die LOAEC für maternale und fötale Toxizität bei 3000 ppm, die NOAEC bei 1000 ppm.

In zwei Versuchsreihen mit unterschiedlichen Konzentrationsabstufungen wurden von Saillenfait et al. (2006) trächtige Sprague-Dawley-Ratten für 6 h/d vom GD 6-20 gegenüber MEK ganzkörperexponiert und am GD 21 getötet. In dem ersten Experiment wurden 19-23 trächtige Tiere/Konzentration gegenüber 0, 1000, 2000, 4000, 6000 ppm MEK (0, 2970, 5940, 11880, 17820 mg/m³) exponiert. Bei den Muttertieren waren ab 4000 ppm Gewichtszunahme und Endgewicht (-20 %) deutlich vermindert, ebenso das um das Uterusgewicht korrigierte Körpergewicht (-52 %). Die Futteraufnahme war nur leicht reduziert (-10 %). Die Zahl trächtiger Tiere, der Würfe, Resorptionen und nicht lebensfähiger Föten sowie die Zahl lebender Föten pro Wurf wurden nicht beeinflusst. Das Fötusgewicht nahm mit zunehmender MEK-Konzentration ab, der Effekt war bei 2000 ppm bereits signifikant, jedoch schwach (-4 %) ausgeprägt, bei den beiden höchsten Konzentration lag die Verminderung bei 16 bzw. 20 %. Bei 4000 ppm wiesen drei, bei 6000 ppm ein Fötus Fehlbildungen auf: bei 4000 ppm jeweils ein Fötus mit einseitig fehlendem Auge, mit Zwerchfellhernie und mit Analatresie, fadenförmigem Schwanz und Fusion und Verlust mehrerer Wirbel. Bei 6000 ppm zeigte ein Fötus ebenfalls Analatresie bei außerdem fehlendem Schwanz. Über die Häufigkeit dieser Fehlbildungen in historischen Kontrollen machen

die Autoren keine Angaben. Ab 4000 ppm war die Inzidenz von Skelettvariationen (unvollständige Verknöcherung der Sternebrae) und die Inzidenz von Würfen, in denen davon betroffene Föten auftraten, signifikant und deutlich erhöht (Kontrolle: 4 Föten/3 Würfe, 4000 ppm 17/12, 6000 ppm 23/13).

Im zweiten Experiment wurden 15-19 trächtige Tiere/Konzentration gegenüber 0, 1000 oder 3000 ppm MEK (0, 2970, 8910 mg/m³) exponiert (zu Kombinationswirkungen mit Ethylbenzol siehe Kapitel 5.4.6) (Saillenfait et al., 2006). Die höchste Konzentration von 3000 ppm führte wiederum zu maternaler Toxizität (um das Uterusgewicht korrigiertes Körpergewicht signifikant vermindert: -26 %). Das Gewicht der Föten war bei der höchsten Dosierung ebenfalls signifikant vermindert (-7 %). Ein signifikanter Anstieg der Embryoletalität oder der Inzidenz von Fehlbildungen oder Variationen war nicht festzustellen.

Aus beiden Experimenten zusammen ergibt sich, dass ab 3000 ppm (8910 mg/m³) maternal und fötoxische Effekte auftreten. Bei 2000 ppm (5940 mg/m³) traten keine adversen Veränderungen auf (NOAEC).

Auch bei Mäusen wurden in demselben Konzentrationsbereich wie bei Ratten leichte entwicklungstoxische Wirkungen festgestellt. In einer Untersuchung an CD-1-Mäusen wurden je 10 nicht trächtige und 33 trächtige Tiere pro Konzentration vom GD 6 – 15 an 7 h/d gegenüber 0, 400, 1000, 3000 ppm MEK ganzkörperexponiert (gemessene Konzentration: 0, 398, 1010, 3020 ppm bzw. 0, 1174, 2980, 8909 mg/m³) und am GD18 schnittentbunden (Mast et al., 1989; Schwetz et al., 1991). Zwischen trächtigen und nicht-trächtigen Tieren einer Gruppe zeigten sich keine Unterschiede in der Wirkung. Bei diesen Tieren nahm das relative Lebergewicht dosisabhängig leicht zu, der Effekt (7 %) war bei der höchsten Konzentration signifikant. Weitere Anzeichen maternaler Effekte bestanden nicht. Bei den Föten zeigten sich zwei statistisch signifikante Effekte: Das mittlere Fötusgewicht/Wurf war bei den Männchen der höchsten Konzentration um 5 % erniedrigt, bei den Weibchen war der Effekt ähnlich (4 %), aber nicht signifikant. Außerdem bestand ein signifikanter positiver Trend für eine erhöhte Inzidenz von Föten, die als Skelettvariation fehlangeordnete Sternebrae aufwiesen (Inzidenz pro Gesamtfötenzahl mit steigender Konzentration: 31/310, 27/260, 49/291, 58/323), die . Die Inzidenz von Würfen, in denen Föten mit fehlangeordneten Sternebrae auftraten, zeigte keinen signifikanten Trend. In dieser Studie lag die LOAEC für fötotoxische Effekte bei 3000 ppm, die NOAEC bei 1000 ppm.

Zusammengefasst ergibt sich aus diesen Studien, dass bei Ratten und Mäusen bei einer Exposition gegenüber 3000 ppm (8910 mg/m³) leichte maternal und/oder entwicklungstoxische Wirkungen auftreten. Die NOAEC lag in den meisten dieser Untersuchungen, bedingt durch die Wahl der Konzentrationsstufen, bei 1000 ppm (2970 mg/m³). Eine der beiden Versuchsreihen von Saillenfait et al. (2006) zeigt jedoch, dass auch eine Konzentration von 2000 ppm noch nicht zu adversen Effekten führt und somit eine NOAEC darstellt.

Zusätzliche Informationen können aus einer Studie zur Entwicklungstoxizität mit 2-Butanol gewonnen werden, in denen 15-16 trächtige Sprague-Dawley-Ratten 7 h/d vom GD 1 – 19 gegenüber 0, 3500, 5000 oder 7000 ppm (0, 10605, 15150, 21210 mg/m³) exponiert und am GD20 schnittentbunden wurden (Nelson et al., 1989; 1990). Bei allen Konzentrationen zeigten sich maternal toxische Effekte (verminderte Gewichtszunahme). Das Fötusgewicht war bei allen Konzentrationen gegenüber der Kontrolle ebenfalls vermindert; der Effekt war erst ab 5000 ppm signifikant, er entsprach bei 3500 ppm aber in der beobachteten Höhe dem in den beiden oben genannten Studien mit 3000 ppm MEK an Ratten. Bei der höchsten Konzentration traten außerdem vermehrt Skelettvariationen (insgesamt, ohne nähere Angaben) sowie vermehrt Resorptionen/Wurf auf.

5.4.5 Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Für MEK wurde nach Standardisierung der Testergebnisse mehrerer Untersuchungen (keine näheren Angaben) eine Wahrnehmungsschwelle von 7.8 ppm (23,2 mg/m³) berichtet (NRC,

2011). Nach Angaben von Seeber et al. (2002) lag die in ihren Probandenstudien eingesetzte Konzentration von 10 ppm MEK ($29,7 \text{ mg/m}^3$) nahe an der Geruchschwelle (keine näheren Angaben). Hingegen wurde für MEK mit der "triangle bag method" eine deutlich niedrigere Geruchschwelle von 0,44 ppm ($1,3 \text{ mg/m}^3$) ermittelt; dieser Wert liegt um den Faktor 100 unter dem in derselben Studie ermittelten Geruchsschwellenwert von Aceton (42 ppm) (Nagata, 2003).

5.4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Hierzu liegt eine Vielzahl an tierexperimentellen Untersuchungen vor. Im Vordergrund dieser Untersuchungen steht die Kombinationswirkung bei gleichzeitiger Exposition gegenüber n-Hexan oder dessen Derivat bzw. Metabolit 2-Hexanon (Methyl-n-butylketon, MBK), die eine spezifische neurotoxische Wirkung (periphere Neuropathie) zeigen, und MEK. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass MEK die Wirkung der genannten Stoffe verstärkt, selbst jedoch keine derartige Neuropathie hervorruft. Der Mechanismus, über den MEK diese Verstärkung der Neuropathie hervorruft, ist nicht aufgeklärt, dürfte aber mit Metabolisierung von Hexan und MBK zu dem toxischen Metaboliten 2,5-Hexandion zusammenhängen, auf den die Nervenschädigung durch Hexan und MBK zurückgeführt wird. In den Untersuchungen zur Wirkungsverstärkung wurden MEK-Konzentrationen im Bereich von $\geq 1000 \text{ ppm}$ (2970 mg/m^3) eingesetzt (DFG, 1996; U.S.EPA, 2003b; WHO, 1993). Bei geringeren MEK-Konzentrationen liegen keine Untersuchungen vor, mit Ausnahme einer Studie, in der bei 200 ppm MEK im Gemisch mit 100 ppm n-Hexan reversible Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit, jedoch ohne histologische Veränderungen, berichtet werden (Takeuchi et al., 2003).

In einer Untersuchung zur Entwicklungstoxizität zeigten sich bei Ratten keine Wechselwirkungen hinsichtlich entwicklungs- bzw. fötotoxischer Effekte bei gleichzeitiger inhalativer Exposition von bis zu 3000 ppm MEK mit bis zu 1000 ppm Ethylbenzol. Hinsichtlich maternal toxischer Wirkungen ergaben sich Anhaltspunkte für eine Wirkungsverstärkung nur bei Konzentrationen oberhalb von 1000 ppm MEK und 250 ppm Ethylbenzol (Saillenfait et al., 2006).

5.5 Bewertung

5.5.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Bestehende Leitwerte für MEK in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung sind in Tab. 5-4 zusammengefasst.

Die US-amerikanische Umweltbehörde (US EPA) hat 2003 eine "Referenzkonzentration" (RfC) von 5 mg MEK/m^3 abgeleitet (U.S.EPA, 2003a; U.S.EPA, 2003b). Dieser Wert beruht auf den Befunden zweier entwicklungstoxischer Studien: In einer Studie an Mäusen war nach MEK-Exposition während der Gestation bei den Föten eine leichte Minderung des Körpergewichts sowie ein konzentrationsabhängiger Trend zu einer erhöhten Inzidenz von Skelettvariationen (fehlangeordnete Sternebrae) zu verzeichnen (Schwetz et al., 1974), in einer vergleichbaren Untersuchung an Ratten bei der höchsten Konzentration die Inzidenz von Extrarippen erhöht (Deacon et al., 1981). Für diese Inzidenzen wurden mithilfe der US-EPA-Benchmark-Software (BMDS Version 1.3.1) Anpassungen von Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen berechnet und LEC abgeleitet (nach heutiger Terminologie BMCL oder BMDL). Als niedrigste LEC, die als POD (Point of Departure) gewählt wurde, ergab sich die LEC_{10} von 1517 mg/m^3 auf Basis der Inzidenz fehlangeordneter Sternebrae. Daraus wurde nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition (7 h/24 h) mit einem Interspeziesextrapolationsfaktor von 3, einem Intraspeziesfaktor von 10 und einem Unsicherheitsfaktor von ebenfalls 10 (wegen des Fehlens chronischer und Mehrgenerationenstudien) eine RfC von 5 mg/m^3 abgeleitet.

Im Registrierungsdossier für MEK (ECHA, 2016a) wird ein DNEL („Derived no effect level“) für die systemische, inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung in Höhe von 106 mg/m^3 abgeleitet. Der Gesamtextrapolationsfaktor wird mit 2 angegeben, Informationen zur verwendeten Basisstudie liegen nicht vor.

Der aktuelle NIK-Wert für MEK (AGBB, 2015) liegt bei 5000 µg/m³, dabei wurde der gegenwärtige EU-LCI-Wert ('Ascribed EU-LCI') übernommen (Bei den 'ascribed EU-LCI values' handelt es sich um interim übernommene EU-LCI Werte, die langfristig gemäß dem EU-LCI Ableitungsprozedere neu abgeleitet werden müssen.) Von ANSES liegt eine CLI (Concentration Limite d'Intérêt) von ebenfalls 5000 µg/m³ vor, die der RfC der US EPA entspricht (EC, 2013).

Am Arbeitsplatz in Deutschland gilt für MEK ein Grenzwert von 200 ppm (590 mg/m³), der dem MAK-Wert entspricht und zum Schutz in erster Linie vor lokalen reizenden Wirkungen aufgestellt wurde (AGS, 2016; DFG, 1996). Von SCOEL wurde ebenfalls ein Arbeitsplatzwert von 200 ppm (600 mg/m³) aufgestellt. Dieser Wert basiert zum einen auf der NOAEC von 2500 ppm (7500 mg/m³) aus der subchronischen Inhalationsstudie an Ratten (Cavender et al., 1983), auf die ein Unsicherheitsfaktor von 10 wegen des Fehlens chronischer Studien angewendet wurde; zum anderen auf Befunden mehrerer Probandenstudien, in denen die einmalige vierstündige Exposition mit 200 ppm keine signifikanten adversen Wirkungen zeigte (SCOEL, 1999).

Weiterhin wurden Leitwerte zum Schutz der Allgemeinbevölkerung vor den Wirkungen einer kurzfristigen inhalativen Exposition mit MEK abgeleitet. Die kalifornische Behörde OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) hat dazu einen "acute REL" (Acute Risk Exposure Level) von 13000 µg/m³ abgeleitet, die für eine Expositionszeit von 1 h gilt. Ausgangspunkt ist eine Studie (Nakaaki, 1974), derzufolge bei 2-stündiger Exposition gegenüber 270 ppm (802 mg/m³) von Probanden Augen- und Nasenreizungen aufgetreten sind. OEHHA sieht diese Konzentration als LOAEC und leitet mit einem Faktor 6 zur Extrapolation auf eine NOAEC und einem Intraspeziesfaktor 10 einen "acute REL" von 4,5 ppm (13000 µg/m³) ab (OEHHA, 2008).

Tab. 5-4. Leitwerte verschiedener Organisationen für MEK in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer kontinuierlicher Exposition

Risikowert Parameter/Organisation	U.S. EPA	REACH Registrants
Bezeichnung	RfC	DNEL
Jahr	2003	2016
Organ/kritischer Effekt	Entwicklungstoxizität	nicht angegeben
Studie	(Schwetz et al., 1991)	nicht angegeben
Spezies	Maus	nicht angegeben
Basis	LEC ₁₀	nicht angegeben
Konzentration (mg/m ³)	5202	nicht angegeben
Adjustiert (kont. Exposition)	LEC ₁₀ 1517 mg/m ³ LEC ₁₀ (HEC) 1517 mg/m ³	nicht angegeben
Extrapolationsfaktoren		
Unsicherheit	10	
Interspezies	3	
Intraspezies	10	
Gesamt	300	2
Wert (mg/m ³)	5	106 mg/m ³

Demgegenüber hat das "Committee on Acute Exposure Guideline Levels" (AEGl) zum Schutz vor subjektiven Symptomen (Belästigung, Reizung) als AEGl-1 (Acute Exposure Guideline Level 1) einen deutlich höheren Wert von 200 ppm (586 mg/m³) abgeleitet (NRC, 2011). Dieser Wert basiert auf den Befunden mehrerer Studien an Probanden, in denen bei 200 ppm keine Beeinträchtigungen feststellbar waren. Da in diesen Untersuchungen auch Personen mit (selbst berichteter) erhöhter Empfindlichkeit (MCS) eingeschlossen waren, deren (fehlende) Reaktion bei 380 ppm sich nicht von der ande-

rer Personen unterschied, wurde ein Intraspeziesfaktor von 1 gewählt. Der abgeleitete AEGL-1 gilt bei Expositionszeiten bis zu 8 h.

5.5.2 Ableitung eines EU-LCI-Wertes

Nach den Befunden mehrerer Untersuchungen mit kontrollierter akuter Exposition von Probanden (4 h) verursachen 200 ppm MEK (594 mg/m^3) weder neurologische Symptome noch Reizeffekte. Epidemiologische Untersuchungen an beruflich gegenüber MEK exponierten Personengruppen können zur Ableitung eines EU-LCI für MEK aus mehreren Gründen nicht herangezogen werden (ungenügende Expositionscharakterisierung, Mischexposition, Auswahl von Kontrollgruppen).

Im Tierversuch mit Ratten wurden bei subchronischer inhalativer Exposition selbst bei hohen Konzentrationen von 5041 ppm (14870 mg/m^3) nur geringfügige toxische Effekte beobachtet wie zeitweilig verminderte Gewichtszunahme. Wirkungen auf die Leber beschränkten sich auf eine Zunahme des Organgewichts und werden als adaptive Veränderungen gesehen (Cavender et al., 1983).

Aus den *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Gentoxizität lässt sich kein gentoxisches Potential ableiten. Untersuchungen mit chronischer Exposition und zur Kanzerogenität fehlen ebenso wie eine Mehrgenerationenstudie. Allerdings lässt eine 2-Generationen-Studie an Ratten mit oraler Exposition gegenüber 2-Butanol, das rasch zu MEK verstoffwechselt wird, keine Beeinträchtigung der Fertilität erkennen.

Als bewertungsrelevant für die Ableitung eines EU-LCI werden die Befunde mehrerer entwicklungstoxischer Untersuchungen an Ratten und einer Studie an Mäusen angesehen (Deacon et al., 1981; Saillenfait et al., 2006; Schwetz et al., 1974; Schwetz et al., 1991). In diesen Untersuchungen traten ab einer Konzentration von 3000 ppm (8910 mg/m^3) schwache maternal toxische Effekte (verminderte Gewichtszunahme) und/oder erhöhte Inzidenzen von Skelettvariationen und verminderte Fötusgewichte auf. Bei 1000 ppm (2970 mg/m^3) und 2000 ppm (5940 mg/m^3) wurden keine expositionsbedingten Veränderungen festgestellt (NOAEC).

Festzuhalten ist weiterhin, dass in zwei von drei dieser Untersuchungen an Ratten bei 3000 ppm bzw. 4000 ppm vereinzelt Föten mit Fehlbildungen auftraten. Dabei wurden in beiden Studien unter anderem jeweils zwei Föten mit fehlender Anusöffnung und Schwanzanomalien oder -fehlen verzeichnet, Fehlbildungen, die von der einer der beiden Arbeitsgruppen (Schwetz et al., 1974), die diese Studien durchführten, als selten bezeichnet werden und zuvor bei mehr als 400 Kontrollwürfen nicht aufgetreten waren.

Die US-amerikanische Umweltbehörde EPA hat sich in ihrer Bewertung und Ableitung einer RfC ebenfalls auf die Studien zur Entwicklungstoxizität gestützt (mit Ausnahme der Studie von Saillenfait et al. (2006), die zum Zeitpunkt der EPA-Bewertung noch nicht vorlag) und Benchmarkberechnungen durchgeführt (U.S.EPA, 2003a; 2003b). Als POD wurde die LEC_{10} auf Basis der Daten der Studie an Mäusen (Schwetz et al., 1991) herangezogen (siehe Kapitel 1.5.1). Allerdings zeigten sich bei der Modellanpassung verschiedene Unsicherheiten, so war es etwa nicht möglich, eine Abschätzung einer BMDL_5 vorzunehmen (der Wert läge bei Null), und die graphische Darstellung der ermittelten linearen Funktion lässt eine schlechtere Anpassung bei der mittleren und niedrigeren als bei der höchsten Konzentration erkennen. Aus diesen Gründen wird bei der Ableitung des EU-LCI-Werts dem herkömmlichen NOAEC-Ansatz der Vorzug gegeben.

Als POD zur Ableitung des EU-LCI kritischer Effekt wird somit die höchste in den entwicklungstoxischen Studien ermittelte NOAEC von 2000 ppm (5940 mg/m^3) gewählt (für weitere Details siehe **Tab. 1-6**). Die Ableitung auf Basis der anderen in Tab. 1-6 genannten Effekte bzw. POD ergäbe Werte, die mit dem hier abgeleiteten Wert praktisch übereinstimmen.

Tab. 5-5. Vergleich verschiedener POD zur Ableitung des EU-LCI-Wertes für MEK (Erläuterungen im Text)

Endpunkt	POD (mg/m ³)	Extrapolationsfaktor			Wert (mg/(m ³))	Basisstudie
		Inter- spezies	Intra- spezies	Unsi- cherheit		
Erhöhte Inzidenz fehlangeordneter Sternebrae	5202 (1517)# (LEC ₁₀)	2,5	10	3	20,2	(Mast et al., 1989; Schwetz et al., 1991; U.S.EPA, 2003b)
Fötotoxische Ef- fekte bei Ratten und Mäusen	5940 (1485)\$ (NOAEC)	2,5	10	3	19,8	(Saillenfait et al., 2006)
Vorübergehend verminderte Ge- wichtszunahme	7430 (1327)* (NOAEC)	2,5	10	3	17,7	(Cavender et al., 1983)

umgerechnet auf kontinuierliche Exposition mit #: 7 h/24 h; \$: 6 h/24 h; *: 6 h/24 h, 5 d/7 d.

Bei der Extrapolation der auf kontinuierliche Exposition umgerechneten NOAEC (1485 mg/m³) auf eine lebenslange Exposition der Allgemeinbevölkerung werden folgende Faktoren angewendet:

- ▶ Interspeziesextrapolation: Faktor 2,5
- ▶ Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität bei der Allgemeinbevölkerung: Faktor 10
- ▶ Unsicherheit der Datenlage. Es liegen für MEK keine Studien zur chronischen Toxizität/Kanzerogenität und keine Mehrgenerationenstudie vor: Faktor 3

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 75 (300 inkl. der Umrechnung auf kontinuierliche Exposition). Daraus ergibt sich eine Konzentration von 19,8 mg/m³.

Als EU-LCI (gerundet) für Methylethylketon (MEK, Butanon) wird somit eine Konzentration von 20000 µg/m³ vorgeschlagen.

Der vorgeschlagene Wert liegt um etwa den Faktor 30 unterhalb der Konzentration von 200 ppm (594 mg/m³), die bei kontrollierter mehrstündiger Exposition von Probanden in mehreren Studien ohne Reizwirkungen toleriert wurde.

Der vorgeschlagene EU-LCI liegt deutlich über dem von Nagata (2003) bestimmten Geruchsschwellenwert von 0,44 ppm (1,3 mg/m³) und im Bereich der in anderen Berichten genannten Wahrnehmungsschwelle von 23,2 mg/m³ (NRC, 2011). Auch bei Einhalten des EU-LCI-Werts dürften daher Geruchswahrnehmungen nicht auszuschließen sein.

5.6 Quellenverzeichnis

AGBB (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VVOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten. Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten.

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf

AGÖF (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013). In: Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V.

<http://agoef.de/agoef/oewerte/orientierungswerte.html>

AGS (2016) Technische Regeln für Gefahrstoffe - Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBL 2016, S. 474 (Nr. 24) vom 24.06.2016. In: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-900.html>

ATSDR (1992) Toxicological profile for 2-butanone. Registry USDoHaHSPHSAfTSaD Atlanta, Georgia.

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp29.pdf>

Brooke I, Cocker J, Delic JJ, et al. (1998) Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 42:531-540. Cited in US (EPA)

Cavender FL, Casey HW, Salem H, Swenberg JA, Gralla EJ (1983) A 90-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 3:264-270. Cited in US EPA (2003)

Cox GE, Bailey DE, Morgareidge K (1975) Toxicity studies in rats with 2-butanol including growth, reproduction and teratologic observations. Food and Drug Research Laboratories I Waverly, N.Y. Cited in US EPA (2003) and ECHA (2016)

Deacon MM, Pilny MD, John JA, et al. (1981) Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 59:620-622. Cited in US EPA (2003)

DFG (1990) 2-Butanon. Wiley-VCH. Grenzwerte in biologischem Material. 12. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.

DFG (1996) 2-Butanon. Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 22. Lieferung. Greim H (eds). Weinheim, Germany.

Dick RB, Brown WD, Setzer JV, Taylor BJ, Shukla R (1988) Effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Toxicol Lett* 43:31-49

Dick RB, Krieg EF, Jr., Setzer J, Taylor B (1992) Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 19:453-473. Cited in US EPA (2003)

Dick RB, Setzer JV, Taylor BJ, Shukla R (1989) Neurobehavioural effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Br J Ind Med* 46:111-121

Dick RB, Setzer JV, Wait R, et al. (1984) Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int Arch Occup Environ Health* 54:91-109. Cited in NRC (2011)

EC, European Commission (2013) Harmonisation framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. Report No 29. EUR 26168 EN. JOINT RESEARCH CENTRE, Institute for Health and Consumer Protection, Chemical Assessment and Testing Unit.

<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC83683>

ECHA (2016a) Butanone. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland.

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15065>

ECHA (2016b) Butanone. Substance information. In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.001.054>

Eis D, Helm D, Laußmann D, et al. (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Bundesgesundheitsministeriums IAD Berlin.

Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V.

iAdU <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>

- JECFA (1999) Safety Evaluation of Aliphatic Acyclic and Alicyclic Alpha-Diketones and Related Alpha-Hydroxyketones. World Health Organization. WHO Food Additive Series. (eds). Geneva, Switzerland.
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je20.htm>
- Kessler W, Denk B, Filser JG (1988) Species-specific inhalation pharmacokinetics of 2-nitropropane. NATO Advanced Science Institute. In: Biologically Based Methods for Cancer Risk Assessment. Travis CC (eds). Cited in U.S. EPA (2003)
- Liira J, Riihimäki V, Engström K (1990) Effects of ethanol on the kinetics of methyl ethyl ketone in man. Br J Ind Med 47:325-330. Cited in U.S. EPA (2003)
- Liira J, Riihimäki V, Pfaffli P (1988) Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. Int Arch Occup Environ Health 60:195-200. Cited in U.S. EPA (2003)
- Mast TJ, Dill JA, Evanoff JJ, al. e (1989) Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of methyl ethyl ketone in mice. Final Report. Prepared by Pacific Northwest Laboratory, Battelle Memorial Institute, for the National Toxicology Program, Washington, DC. PNL-6833 UC-408. Cited in US EPA (2003).
- Muttray A, Jung D, Klimek L, Kreiner C (2002) Effects of an external exposure to 200 ppm methyl ethyl ketone on nasal mucosa in healthy volunteers. Int Arch Occup Environ Health 75:197-200
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Environment
 JMoThhttp://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf
- Nakaaki K (1974) An experimental study on the effect of exposure to organic solvent vapor in human subjects. J Sci Labour 50:89-96. Cited in OEHA (2008)
- Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Burg JR, Goad PT (1989) Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. Fundam Appl Toxicol 12:469-479. Cited in US EPA (2003)
- Nelson NA, Robins TG, Port FK (1990) Solvent nephrotoxicity in humans and experimental animals. American Journal of Nephrology 10:10-20
- NRC (2011) Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Methyl ethyl ketone. National Academy of Science, National Academy Press, Washington, D.C. https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-09/documents/methyl_ethyl_ketone_final_volume10_2011.pdf
- OECD SIDS (1997) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 6: Methyl ethyl ketone. CAS No: 78-93-3. Publications U Washington, D.C., USA. http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/SIDS_Details.aspx?id=31C513F8-2B0D-4DE8-9A14-8463CD709ADD
- OEHA (2008) Acute toxicity summary. Methyl ethyl ketone. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA) CEPA, State of California
- Perbellini L, Brugnone F, Mozzo P, Cocheo V, Caretta D (1984) Methyl ethyl ketone exposure in industrial workers. Uptake and kinetics. Int Arch Occup Environ Health 54:73-81. Cited in U.S. EPA (2003)
- Saida K, Mendell JR, Weiss HS (1976) Peripheral nerve changes induced by methyl n-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. J Neuropathol Exp Neurol 35:207-225
- Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, et al. (2006) Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. Food Chem Toxicol 44:1287-1298
- Schulz C, Ullrich D, Pick-Fuß H, et al. (2010) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06. Innenraumluft - Flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft in Haushalten mit Kindern in Deutschland. Umweltbundesamt Dessau-Roßlau / Berlin. <http://www.uba.de/uba-info-medien/4011.html>
- Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ (1974) Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. Toxicol Appl Pharmacol 28:452-464. Cited in US EPA (2003)
- Schwetz BA, Mast TJ, Weigel RJ, Dill JA, Morrissey RE (1991) Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in Swiss mice. Fundam Appl Toxicol 16:742-748
- SCOEL (1999) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Butanone. European Commission E, Social Affairs & Inclusion, Health and safety at work. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)

Seeber A, van Thriel C, Haumann K, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K (2002) Psychological reactions related to chemosensory irritation. *Int Arch Occup Environ Health* 75:314-325

Takeuchi H, Imanaka Y, Hirono J, Kurahashi T (2003) Cross-adaptation between olfactory responses induced by two subgroups of odorant molecules. *J Gen Physiol* 122:255-264

U.S.EPA (2003a) IRIS Substance file - Methyl ethyl ketone (MEK), CASRN 78-93-3. Chemical Assessment Summary. Agency USEP Washington, D.C. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0071_summary.pdf

U.S.EPA (2003b) Toxicological Review of Methyl Ethyl Ketone (CAS No. 78-93-3). Agency NCfEAUSEP Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0071tr.pdf

Umweltbundesamt (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumlufte von Haushalten in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 51:109-112

van Thriel C, Wiesmuller GA, Blaszkewicz M, et al. (2003) Intranasal effects in chemically sensitive volunteers: an experimental exposure study. *Environ Toxicol Pharmacol* 14:129-137. Cited in NRC (2011)

WHO (1993) Methyl ethyl ketone. International Programme on Chemical Safety (IPCS); World Health Organization. Environmental Health Criteria (EHC). (eds). Geneva, Switzerland. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc143.htm>

5.7 Fact and data sheet for ethyl methyl ketone

Tab. 5-6. Data compilation sheet Ethyl methyl ketone (butanone)

		Rapporteur, Date		
Compound		Ethyl methyl ketone		Data collection sheet
N°CAS 78-93-3	EU-Classification: F; R11, Xi; R36, R66, R67 CLP: Flam. Liq. 2 (H225), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H336)			
1 ppm = 2.97 mg/m³				
Organization Name	U.S. EPA	REACH Registrant	OEHHA	NAC-AEGL
Risk Value Name	RfC	DNEL	Acute REL	AEGL-1
Risk Value (µg/m³)	5000	106000	13000	586000
Reference period	Chronic	Chronic		
Risk Value (µg/m³) Short Term (15 min)	-	-	Acute (1 h)	Acute (15 min – 8 h)
Year	2003	2011, update 2016	2008	2011
Key Study	Schwetz, B.A.; Mast, T.J.; Weigel, R.J.; Dill, J.A.; Morrissey, R.E. (1991) Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in Swiss mice. Fundam Appl Toxicol, 16, 742-748	not indicated	Nakaaki K (1974) An experimental study on the effect of exposure to organic solvent vapor in human subjects. J Sci Labour 50:89-96	Dick et al. 1992; Muttray et al. 2002; Seeber et al. 2002; Shibata et al. 2002
Study type	Developmental toxicity	not indicated	Acute study with exposure of human volunteers	Acute study with exposure of human volunteers
Species	Mouse	not indicated	Human	Human
Duration of exposure in key study	7 h/d, during days 6 – 15 of gestation		2 h	4 h
Critical effect	Incidence of misaligned sternebrae	not indicated	Subjective reports of eye, nose, and throat irritation, lacrimation and sneezing	Subjective symptoms of irritation and annoyance
Critical dose value	LEC ₁₀ 5202 mg/m³	not indicated	LOAEC 270 ppm (802 mg/m³)	NOAEC 200 ppm (594 mg/m³)
Adjusted critical dose	LEC ₁₀ (BMDL ₁₀) 1517 mg/m³ (continuous exposure); LEC ₁₀ (HEC) 1517 mg/m³		no adjustment required	no adjustment required
Single Assessment factors	UF _H 10 x UF _A 3 x UF _D 10 = 300	not indicated (total factor: 2)	UF _H 10 x UF _L 6 = 60	UF _H 1 = 1
Other effects				
Remarks	Confidence:medium			
UF _L Used LOAEL; UF _H Intraspecies variability; UF _A interspecies variability; UF _S Used subchronic study; UF _D data deficiencies, AS allometric scaling				

Tab. 5-7. Fact sheet ethyl methyl ketone (butanone)

Rapporteur, Date			
Compound	Ethyl methyl ketone (butanone)		Factsheet
Parameter	Note	Comments	Value / descriptor
EU-LCI Value and Status			
EU-LCI value	1	[µg/m³]	20000
EU-LCI status	2	Draft/Final	Draft
EU-LCI year of issue	3	Year when EU-LCI value has been issued	2016
General Information			
CLP-Index No.	4	INDEX	606-002-00-3
EC-No.	5	EINECS	201-159-0
CAS-No.	6	Chemical Abstract Service number	78-93-3
Harmonised CLP classification	7	Human health risk related classification	Flam. Liq. 2 (H225), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H336)
Molar Mass	8	[g/mol]	72.11
Key Data / Database			
Key study, Authors, Year	9	Critical study with lowest relevant effect level	Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, et al. (2006)
Read across compound	10	Where applicable	
Species	11	Rat...	Rat
Route / type of study	12	Inhalation, oral feed...	Inhalation
Study length	13	Days, subchronic, chronic...	GD 6-20
Exposure duration	14	h/d, d/w	6 h/d
Critical endpoint	15	Effect (s), site of	maternal and fetal reduced weight
Point of Departure (POD)	16	LOAEC, NOAEC, BMD...	NOAEC
POD value	17	[mg/m³] or ppm	2000 ppm (5940 mg/m³)
Assessment Factors (AF)			
Adjustment for exposure duration	19	Study exposure h/d, d/w	4 (24/6)
AF study length	20	sa→sc→c	-
Route-to-route extrapolation factor	21		
AF Dose-response	22a	Reliability of dose-response, LOAEL to NOAEL	
	22b	Severity of effect (R8-6d)	
Interspecies differences	23a	Allometric Metabolic rate (R8-3)	
	23b	Kinetic + dynamic	2.5
Intraspecies differences	24	Kinetic + dynamic Worker - general population	10
AF (sensitive population)	25	Children or sensitive groups	
Other adjustment factors Quality of database	26	Completeness and consistency Reliability of alternative data (R8-6 d,e)	3
Result			
Summary of assessment factors	27	Total Assessment Factor	300
POD/TAF	28	Calculated value [µg/m³ and ppb]	19800 µg/m³ and 6666,7.ppb
Molar adjustment factor	29		

Rounded value	30	[µg/m³]	20000
Additional comments	31		
1ppm = 2.97 mg/m³ (23 °C)			
Rationale Section	32		
<u>Rationale for critical effects</u> In a developmental study with mice, pregnant CD-1-mice (33/concentration) were exposed to 0, 400, 1000 or 3000 ppm MEK (0, 1188, 2970, 8910 mg/m³, nominal concentrations) for 7 h/d on gestation day (GD) 6 – 15 (Schwetz et al., 1991). The liver weight of the dams was increased at the highest concentrations, without other signs of maternal toxicity. At the highest concentration, the body weight of male fetuses was significantly decreased (5 %), the effect was similar (4 %) but missed statistical significance in females. Additionally, there was a positive trend for an increased incidence of fetuses with misaligned sternebrae. The NOAEC in this study was 1010 ppm (2970 mg/m³). In a similar study with Sprague-Dawley rats (18-26/concentration) exposed 7 h/d on GD 6 – 15 to 0, 400, 1000, 3000 ppm MEK (0, 1188, 2970, 8910 mg/m³), maternal toxicity (reduced weight gain) was observed at the highest concentration. Furthermore, there was an increased incidence of a skeletal variation (extralumbal ribs) in fetuses at the highest concentrations. No teratogenic effects were observed (Deacon et al., 1981). In a previous study with exposure of Sprague-Dawley rats (21-23/group) to 0, 1000 or 3000 ppm (0, 2970, 8610 mg/m³), 7 h/d, GD 6 – 15, reduced ossification of sternebrae was observed in fetuses of dams exposed to 3000 ppm MEK (8610 mg/m³). In this study, four rare malformations were also noted at the highest concentration (Schwetz et al., 1991). However, this effect was not confirmed in later studies of the same group in rats (Deacon et al., 1981) and mice (Schwetz et al., 1991). In a further set of two developmental toxicity studies, Sprague-Dawley rats were exposed for 6 h/d on days 6 - 20 of gestation to 0, 1000, 2000, 4000, 6000 ppm (0, 2970, 5940, 11880, 17820 mg/m³) (first experiment, 19-23 pregnant dams/concentration) or 0, 1000, 3000 ppm MEK vapor (0, 2970, 8910 mg/m³) (second experiment, 15-19 pregnant dams/concentration). From 3000 ppm, maternal weight gain and food consumption were significantly lower compared to control. Fetal body weight also was lower at ≥ 3000 ppm. No exposure-related embryoletality was observed. No increases in skeletal or visceral variations or malformation were observed up to 3000 ppm; at 4000 and 6000 ppm, a total of four fetuses showed several malformations. It should be noted that similar malformations (anal atresia, tail malformations) had already previously been observed in 2 fetuses in another study with rats and considered as rare (Schwetz et al., 1974). Skeletal variations (in total and incidence of supernumerary 14th rib) were non-significantly increased at 3000 ppm, and the incidence of incomplete ossification of sternebrae was significantly increased at 4000 ppm (Saillenfait et al., 2006). The overall NOAEC from both experiments of this study is 2000 ppm (5940 mg/m³). <u>Rationale for starting point</u> The NOAEC of 2000 ppm (5940 mg/m³) from the developmental toxicity studies was taken as the POD for the derivation of EU-LCI. <u>Rationale for Extrapolation factors</u> • Interspecies differences: 2.5 • Intraspecies differences: 10 • Uncertainty: 3 (no chronic toxicity/carcinogenicity study, no two-generation reproductive toxicity study) Total extrapolation factor: 300 (including factor for adjustment to continuous exposure), leading to a value of 20000 µg/m³. <u>References</u> Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, et al. (2006) Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. Food Chem Toxicol 44:1287-1298 Deacon MM, Pilny MD, John JA, et al. (1981) Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. Toxicol Appl Pharmacol 59:620-622. Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ (1974) Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. Toxicol Appl Pharmacol 28:452-464. Schwetz BA, Mast TJ, Weigel RJ, Dill JA, Morrissey RE (1991) Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in Swiss mice. Fundam Appl Toxicol 16:742-748			