

Diethylenglykoldimethylether – Evaluierung eines BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

K. Klotz¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

Diethylenglykoldimethylether;
Biologischer Arbeitsstoff-
Toleranzwert; BAT-Wert

¹ Berufsgenossenschaft Holz und Metall, Weinmarkt 9–11, 90403 Nürnberg

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

In 2019, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has derived a maximum workplace concentration (MAK value) of 1 ml/m³ (5.56 mg/m³) for diethylene glycol dimethyl ether (DEGDME) [111-96-6].

Data of the DEGDME metabolism in humans are not available. In rats, DEGDME is metabolised to methoxyethoxyacetic acid as well as methoxyacetic acid. The toxic effect of DEGDME is caused by the metabolite methoxyacetic acid and its metabolic precursor 2-methoxyethanol (ethylene glycol monomethyl ether). Therefore, those metabolites were considered for the derivation of a biological tolerance value (BAT value).

The BAT value for 2-methoxyethanol of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine was based on the NOAEC (no observed adverse effect concentration) of the effects on the erythropoietic system (haematotoxicity) in humans. The NOAEC of testicular toxicity is in the same order of magnitude. The compliance with the BAT value of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine (that is, keeping the exposure levels below these values) is intended to protect the health of persons exposed to DEGDME. Therefore, a BAT value of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine was derived for DEGDME. Sampling time is at the end of shift, for long-term exposure after several previous shifts.

Citation Note:

Klotz K, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Diethylenglykoldimethylether – Evaluierung eines BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Sep;7(3):Doc055. https://doi.org/10.34865/bb11196d7_3or

Manuskript abgeschlossen:
26 Jan 2021

Publikationsdatum:
30 Sep 2022

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



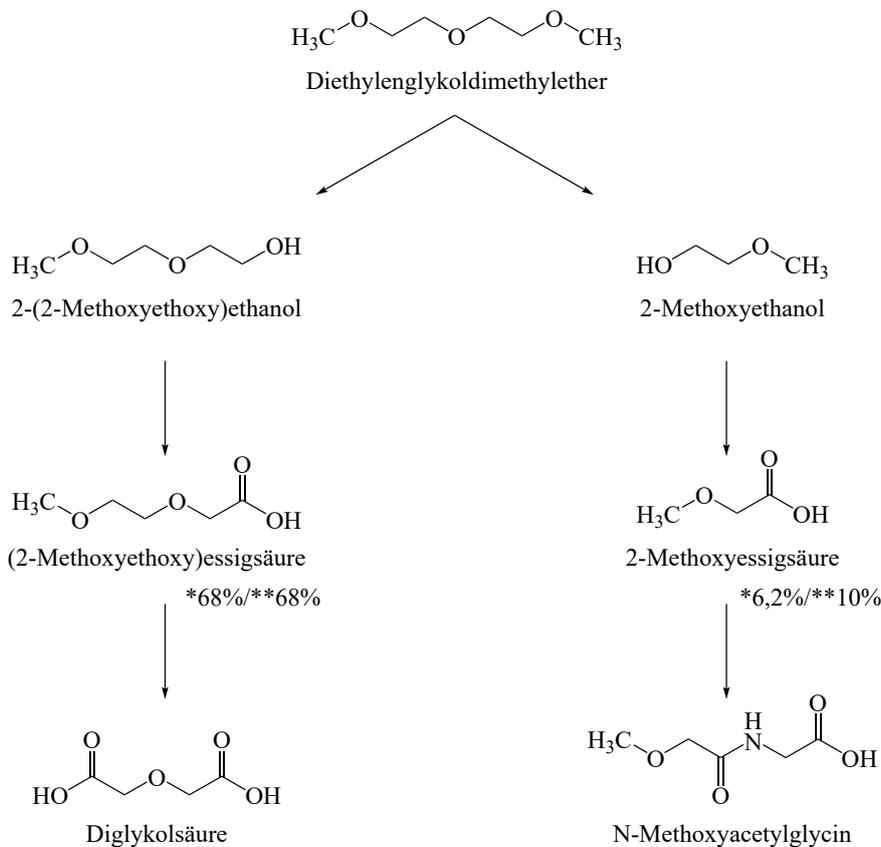
BAT (2021)	15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende; am Schichtende, bei Langzeitexposition nach mehreren vorangegangenen Schichten
MAK-Wert (2020)	1 ml/m³ ≙ 5,56 mg/m³
Hautresorption (1994)	H
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe B
Synonyma	Bis(2-methoxyethyl)ether DEGDME Diglyme Dimethyldiglykol 1-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethan

Diethylenglykoldimethylether (DEGDME [111-96-6]) ist ein Lösungsmittel, das in verschiedenen Anwendungsgebieten wie zur organischen Synthese, als Zusatz in Brems- und Hydraulikflüssigkeiten sowie in Dispersionsfarben, für die Herstellung von Polyurethanlacken, Textilfarben und als Lösungsmittel in der Halbleiterindustrie zum Einsatz kommt (IKSR 2013).

Im Jahr 1994 wurde von der Kommission eine Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) von 5 ml DEGDME/m³ (28 mg DEGDME/m³) abgeleitet (Greim 1994), die im Jahr 2020 auf 1 ml DEGDME/m³ (5,56 mg DEGDME/m³) abgesenkt wurde (Hartwig und MAK Commission 2021).

1 Metabolismus

Im Tierversuch wurde bei Ratten gezeigt, dass es zwei Metabolisierungswege von DEGDME gibt. Nach einmaliger DEGDME-Gabe verläuft die Metabolisierung bevorzugt über die O-Demethylierung zu 2-Methoxyethoxyethanol. Nach wiederholter DEGDME-Gabe erfolgt nach Enzyminduktion eine Steigerung der oxidativen Spaltung der zentralen Etherbindung, bei der der Metabolit Methoxyessigsäure entsteht. Bei einmaliger oraler Gabe von DEGDME an Ratten war mit einem Anteil von 68 % der Dosis der Hauptmetabolit 2-Methoxyethoxyessigsäure gefolgt von Methoxyessigsäure mit 6,2 %. Bei mehrmaliger Gabe blieb der Anteil an 2-Methoxyethoxyessigsäure gleich und 10 % wurden als Methoxyessigsäure ausgeschieden (Hartwig und MAK Commission 2021) (Abbildung 1). Metabolismusuntersuchungen zu DEGDME beim Menschen liegen nicht vor.



% der verabreichten Dosis *nach einmaliger Gabe bzw. ** nach wiederholter Gabe

Abb. 1 Metabolismus von Diethylenglykoldimethylether bei männlichen Ratten nach oraler Gabe (aus Hartwig und MAK Commission 2021, nach Cheever et al. 1988).

2 Allgemeiner Wirkungscharakter/Toxizität

DEGDME weist eine hohe Flüchtigkeit und eine geringe akute Toxizität auf.

Hinsichtlich der chronischen Toxizität sind die hämatotoxischen sowie die fruchtschädigenden und fertilitätsstörenden Wirkungen von Bedeutung. Die wiederholte Verabreichung führte in Tierversuchen bei verschiedenen Spezies vor allem zu toxischen Effekten auf blutbildende und lymphatische Organe, Hodenkeimepithel sowie embryonales und fetales Gewebe in utero. Hauptmerkmale des Wirkungscharakters von DEGDME sind daher testikuläre Toxizität, wie Atrophie von Hoden und Nebenhoden, Degeneration der Keimzellen und Störung der Spermatogenese, sowie embryo- bzw. fetotoxische und teratogene Wirkung (Greim 1994). Da diese bei Exposition in Höhe des MAK-Werts nicht ausgeschlossen werden kann, wurde der Stoff der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

Für die reproduktionstoxische Wirkung sind die Metaboliten 2-Methoxyethanol und Methoxyessigsäure verantwortlich. Mit dem DEGDME-Metaboliten Methoxyethoxyessigsäure bzw. dessen metabolischem Vorläufer 2-Methoxyethoxyethanol wurden weder Hodenschädigungen noch teratogene Effekte beobachtet. Fetotoxische Effekte traten mit 2-Methoxyethoxyethanol erst in hohen Dosierungen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf. 2-Methoxyethanol führte dagegen wie DEGDME an der Ratte zu fetotoxischen Effekten bei fehlender Wirkung auf die Muttertiere (NOAEC (no observed adverse effect concentration) 10 ml/m³). Bei wiederholter Exposition gegen DEGDME kommt es vermehrt zu

Spaltung der zentralen Etherbindung und damit zu erhöhter Bildung von 2-Methoxyethanol bzw. Methoxyessigsäure (Greim 1994; Hartwig und MAK Commission 2021).

3 Untersuchungsmethoden

Die Bestimmung von Methoxyessigsäure und anderen Alkoxy-carbonsäuren im Urin mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) wurde als zuverlässige und geprüfte Methode von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Kommission publiziert (Göen et al. 2006).

Weiterhin steht von der Arbeitsgruppe ein geprüftes Verfahren zur Bestimmung von Propylen- und Diethylenglykolethern im Urin mittels Kapillargaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor (GC-FID) zur Verfügung, mit dem auch DEGDME analysiert werden kann (Angerer et al. 2008).

4 Evaluierung eines BAT-Wertes

Da dem Metaboliten Methoxyessigsäure die toxische Wirkung von DEGDME zugeschrieben wird (Hartwig und MAK Commission 2021), werden im Folgenden neben der Methoxyessigsäure auch deren metabolischer Vorläufer 2-Methoxyethanol für die Ableitung des BAT-Wertes betrachtet. Aus Untersuchungen an Ratten ist bekannt, dass DEGDME zu 2-Methoxyethanol und anschließend weiter zu Methoxyessigsäure (6–10 %) metabolisiert wird (Hartwig und MAK Commission 2021).

Der Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) für 2-Methoxyethanol von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin ist anhand der NOAEC der hämatologischen Effekte beim Menschen aus arbeitsmedizinischen Untersuchungen abgeleitet (Käfferlein 2009). Die NOAEC für die Hodentoxizität beim Menschen liegt in einer vergleichbaren Größenordnung (Hartwig und MAK Commission 2021). Die Einhaltung dieses BAT-Wertes für 2-Methoxyethanol schützt vor toxischen Effekten durch die Einwirkung von DEGDME.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird ein

BAT-Wert für DEGDME von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin

festgelegt.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von 2-Methoxyethanol bzw. Methoxyessigsäure von ca. 70 Stunden ist mit einer Akkumulation über die Arbeitswoche zu rechnen. Die Probenahme sollte deshalb am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten am Ende der Arbeitswoche erfolgen.

5 Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3 g/l liegen sollte (Bader und Ochsmann 2010). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Angerer J, Göen T, Hubner B, Weiß T, Blaszkewicz M, Aust B (2008) Propylen- und Diethylenglykolether. In: Angerer J, Hartwig A, Hrsg. Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 18. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi10798d0018>
- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dinsmore AM, Daniel FB (1988) Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 94(1): 150–159. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(88\)90345-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(88)90345-6)
- Göen T, Bader M, Müller G (2006) Alkoxy-carbonsäuren im Urin als Metabolite von Glykolethern mit primärer Alkoholgruppe. In: Angerer J, Greim H, Hrsg. Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi62545d0017>
- Greim H, Hrsg (1994) Diethylenglykoldimethylether. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 20. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11196d0020>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Diethylenglykoldimethylether. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(1): Doc003. https://doi.org/10.34865/mb11196d6_1ad
- IKSR (Internationale Kommission zum Schutz des Rheins) (2013) Auswertungsbericht Industriechemikalien. Fachbericht Nr. 202. Koblenz: IKSR. https://www.iksr.org/fileadmin/user_upload/DKDM/Dokumente/Fachberichte/DE/rp_De_0202.pdf, abgerufen am 30 Mrz 2022
- Käfferlein H (2009) 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 16. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10986d0016>