

# Methyldiethanolamin

## MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *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*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

\* *E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

### Keywords

Methyldiethanolamin; Leber;  
Niere; Kanzerogenität;  
Reizwirkung; MAK-  
Wert; maximale  
Arbeitsplatzkonzentration;  
Spitzenbegrenzung;  
Hautresorption;  
Analogiebetrachtung

## Abstract

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) summarized and re-evaluated the data for methyldiethanolamine [105-59-9] to derive an occupational exposure limit value (maximum concentration at the workplace, MAK value) considering all toxicological end points. Relevant studies were identified from a literature search and also unpublished study reports were used. There are no studies investigating the carcinogenic effects of methyldiethanolamine. Methyldiethanolamine is a methylated metabolite of diethanolamine. Diethanolamine increased the incidence of liver and kidney tumours in a dermal carcinogenicity study in mice at the lowest dose tested of 40 mg/kg body weight and day. Mechanistic studies indicate that methyldiethanolamine, like diethanolamine, may disrupt choline homeostasis, which is thought to have caused the liver tumours. The same mechanism has been suggested for kidney tumours, but has not been experimentally proven. Human relevance for this mechanism cannot be ruled out and methyldiethanolamine, like diethanolamine, has therefore been classified in Carcinogen Category 3. Methyldiethanolamine is neither mutagenic nor clastogenic. For this reason, despite its classification in Carcinogen Category 3, a MAK value can be derived. Studies with repeated inhalation exposure to methyldiethanolamine are not available. In a comparison of structurally related ethanolamines, methyldiethanolamine was found to lie between diethanolamine and triethanolamine in terms of irritation and basicity. Diethanolamine, which is a much stronger irritant than methyldiethanolamine, has a MAK value of 1 mg/m<sup>3</sup>. On this basis, a MAK value of 2 mg/m<sup>3</sup> has been established for methyldiethanolamine. Aerosol impaction is not expected to occur because this concentration is below vapour saturation. The margin between the MAK value of 2 mg/m<sup>3</sup> and the concentration at which a carcinogenic effect may occur is sufficiently large. Peak Limitation Category I with an excursion factor of 1 has been derived in analogy to the other ethanolamines. The only available study investigating developmental toxicity of methyldiethanolamine was carried out according to OECD Test Guideline 421. As this study does not include a full investigation of teratogenicity, methyldiethanolamine has been assigned to Pregnancy Risk Group D. Based on studies in rats, percutaneous absorption is expected to contribute significantly to systemic toxicity. Therefore, methyldiethanolamine has been designated with “H”. The limited results from animal studies do not suggest a skin-sensitizing potential. Furthermore, in spite of widespread use, only two cases involving occupational exposure have been reported. Data for respiratory sensitization are not available.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Methyldiethanolamin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2024 Mrz;9(1):Doc006. [https://doi.org/10.34865/mb10559kskd9\\_1ad](https://doi.org/10.34865/mb10559kskd9_1ad)

Manuskript abgeschlossen:  
29 Mrz 2023

Publikationsdatum:  
28 Mrz 2024

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



<b>MAK-Wert (2023)</b>	<b>2 mg/m<sup>3</sup> ≙ 0,4 ml/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2023)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1</b>
<b>Hautresorption (2023)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (2023)</b>	<b>Kategorie 3</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2023)</b>	<b>Gruppe D</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	N,N-Bis(2-hydroxyethyl)methylamin Diethanolmethylamin Methylbis(2-hydroxyethyl)amin N-Methyldiethanolamin Methyliminodiethanol 2,2'-(Methylimino)diethanol N-Methyl-2,2'-iminodiethanol
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	2-[2-Hydroxyethyl(methyl)amino]ethanol
CAS-Nr.	105-59-9
Formel	H <sub>3</sub> C–N(CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>
Molmasse	119,16 g/mol
Schmelzpunkt	–21,3 °C (ECHA 2022)
Siedepunkt bei 1013 hPa	243,3 °C (ECHA 2022)
Dichte bei 20 °C	1,04 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2022)
Dampfdruck	0,0031 hPa bei 20 °C (ECHA 2022)
log K <sub>ow</sub>	–1,16 bei 23 °C, pH 10,5 (OECD TG 107; ECHA 2022)
Löslichkeit	1000 g/l Wasser bei 20 °C (ECHA 2022)
pKs-Wert	8,52 bei 25 °C; pH-Wert 11,5 bei 10%iger Lösung (ECHA 2022)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≙ 4,944 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≙ 0,202 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Hydrolysestabilität	eine Hydrolyse ist nicht zu erwarten (ECHA 2022)
Stabilität	k. A.
Herstellung	aus Methylamin und Ethylenoxid als Mischung aus Methylmono- und -diethanolamin (Greim 1993)
Reinheit	min. 98 % (Greim 1993)
Verunreinigungen	k. A.

Verwendung	Kühlschmierstoff-Komponente, Zwischenprodukt für die chemische Industrie, Korrosionsschutzmittel (Greim 1993), in Beschichtungen und Farben, bei der Herstellung von Schäumen und Elastomeren, in Metallbearbeitungsflüssigkeiten als pH-Puffer sowie als Korrosionsschutzadditiv; Methyldiethanolamin bildet mit Fettsäuren Quatsalze, die in Weichspülerformulierungen Anwendung finden (BASF SE 2022), zur Abscheidung von CO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> S und anderen sauren Gasen aus Erdgas (SensoTech GmbH 2016).
Einsatzverbote	Methyldiethanolamin unterliegt als Vorläuferstoff der Chemiewaffenkonvention und ist dort entsprechend gelistet (OPCW 2022)
Einsatzkonzentration	max. 10 % in Kühlschmierstoffkonzentraten (Hartwig und MAK Commission 2023)

Hinweis: Nitrosaminbildner; der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Es liegt eine Begründung aus dem Jahr 1993 (Greim 1993) vor, in der wegen der unzureichenden Datenlage kein MAK-Wert aufgestellt werden konnte. Aufgrund neuer Daten wird die Ableitung eines MAK-Wertes erneut geprüft. Dabei werden auch die Endpunkte fruchtschädigende Wirkung, genotoxische Wirkung, Kanzerogenität, sensibilisierende Wirkung und Hautresorption reevaluiert. Unveröffentlichte toxikologische Studien von Firmen wurden der Kommission zur Verfügung gestellt.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Methyldiethanolamin ist akut nur gering toxisch. Nach dermalen Aufnahme ist der vorherrschende Exkretionsweg der Urin mit einer Halbwertszeit der Ausscheidung von mehr als 30 Stunden.

An der Haut von Kaninchen wirkt Methyldiethanolamin nach einmaliger Gabe gering reizend, am Kaninchenauge dagegen reizend.

Es liegen keine Studien mit wiederholter oraler oder inhalativer Exposition vor. In einer 11-tägigen dermalen Studie an F344-Ratten führt unverdünntes Methyldiethanolamin ab der niedrigsten Dosis von 260 mg/kg KG und Tag zu deutlichen Hautreizungen, hämatologischen und klinisch-chemischen Veränderungen sowie verminderter Körpergewichtszunahme. Mit einer 50%igen wässrigen Lösung treten diese Befunde erst ab 500 mg/kg KG und Tag auf. Bei 13-wöchiger dermalen Gabe wird ab 100 mg/kg KG und Tag (10%ige wässrige Lösung) eine nicht als advers zu betrachtende, leichte vorübergehend verminderte Körpergewichtszunahme bei männlichen Tieren beobachtet. Ab 250 mg/kg KG und Tag (25%ige Lösung) ist dieser Befund deutlicher und es treten Hautreizungen auf.

Tierexperimentelle Untersuchungen liefern keine Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potenzial. Beim Menschen sind trotz breiter Anwendung nur zwei Fälle beschrieben.

In einem Screeningtest zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten kommt es bei der höchsten Gavage-Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag zu erhöhter Gestationsdauer, Wurfverlusten, reduziertem Überlebensindex, erniedrigter Körpergewichtszunahme der Nachkommen und beeinträchtigtem Laktationsverhalten. Erste Effekte auf Körpergewicht und Körpergewichtszunahme treten bei den Elterntieren ab 300 mg/kg KG und Tag auf.

Methyldiethanolamin zeigt weder genotoxische Eigenschaften *in vitro* an Bakterien, im HPRT- oder SCE-Test an Säugerkzellen, noch im einzigen Genotoxizitätstest *in vivo*, einem Maus-Mikronukleustest.

Es liegen keine Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung vor. Diethanolamin, dessen methylierter Metabolit Methyldiethanolamin ist, induziert in einer dermalen Kanzerogenitätsstudie bei B6C3F1-Mäusen ab 40 mg/kg KG und Tag vermehrt Leber- und Nierentumore. Die wirkungsmechanistischen Untersuchungen zeigen, dass Methyldiethanolamin wie Diethanolamin zu einer Störung der Cholinomöostase führen kann, die als Ursache für die Lebertumore gilt. Für die Nierentumore ist derselbe Mechanismus naheliegend, aber experimentell nicht belegt, so dass eine Humanrelevanz nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

## 2 Wirkungsmechanismus

### 2.1 Hautreizende Wirkung

Die Autoren der Studie mit wiederholter dermalen Gabe an F344-Ratten (siehe [Abschnitt 5.2.3](#)) vermuten, dass die hautreizende Wirkung von Methyldiethanolamin auf dessen hygroskopische Wirkung (ohne Verfasser:in [2022](#)) und die Persistenz in der Haut zurückzuführen ist. Die perkutanen pharmakokinetischen Studien haben eine Aufnahme in die Haut mit späterer langsamer Freisetzung in den Blutkreislauf gezeigt (Werley et al. [1997](#)). Auch die Basizität kann für die Hautreizung verantwortlich sein.

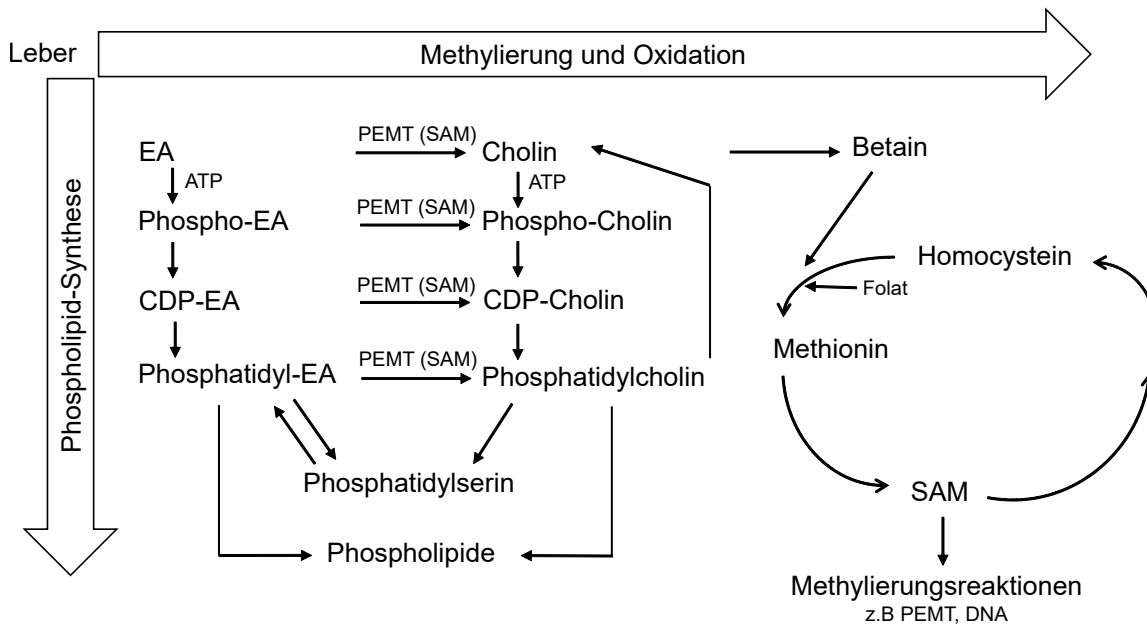
### 2.2 Kanzerogene Wirkung

Mit dem strukturverwandten Diethanolamin treten in einer dermalen Kanzerogenitätsstudie des NTP bei B6C3F1-Mäusen ab der niedrigsten Dosis von 40 mg/kg KG und Tag vermehrt Leber- und Nierentumore auf. Bei F344-Ratten wurden keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet (Greim [2007](#)).

Der postulierte kanzerogene Wirkungsmechanismus für Diethanolamin, in dessen Metabolismus Methyldiethanolamin nach N-Methylierung entsteht, beinhaltet vor allem die Störung der Cholinomöostase. Cholin ist notwendig für die Synthese von Phospholipiden (Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin und Sphingomyelin; produziert in allen Geweben), Betain (vorwiegend in Leber und Niere) und Acetylcholin (vorwiegend in Nervengewebe). Cholin wird durch die Nahrung aufgenommen oder aus Phospholipiden recycelt. Cholin kann durch die Methylierung von Ethanolamin (unter Verwendung von S-Adenosylmethionin (SAM) als Methyldonor) gebildet werden, das wiederum zu Betain oxidiert werden kann (siehe [Abbildung 1](#)). Ethanolamin und Cholin können phosphoryliert und für den anschließenden Einbau in Phospholipide weiter verstoffwechselt werden. Betain dient als Methyldonor für Homocystein und trägt dadurch zur Bildung von SAM bei, welches für Methylierungsreaktionen in der Zelle wichtig ist. Die Leber hat einen höheren Bedarf an Cholin als andere Gewebe, da sie Phospholipide synthetisiert, die in Plasma und Darmlumen ausgeschieden werden. Auch die Niere hat einen höheren Bedarf an Cholin, da Betain als wichtiger Osmolyt dient (Kirman et al. [2016](#)).

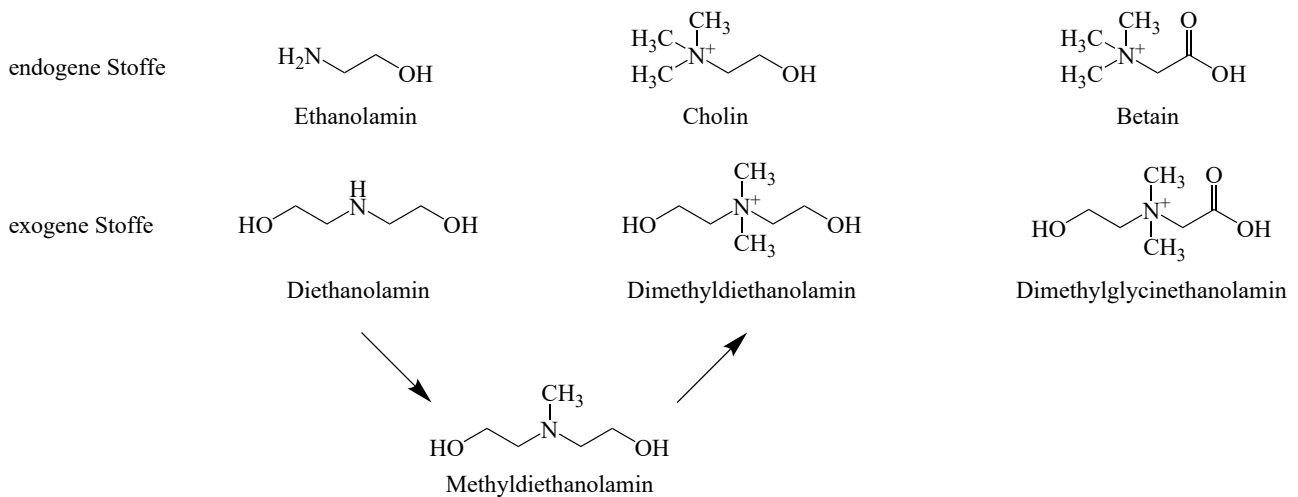
Die aufgrund der Tumorbefunde insbesondere an Mäusen durchgeführten wirkungsmechanistischen Untersuchungen lassen erkennen, dass Diethanolamin sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu einer Störung der Cholinomöostase mit erhöhter Zellproliferation führt. Im Review von Kirman et al. ([2016](#)) sind hierzu zahlreiche Details dargestellt, die im Folgenden zusammengefasst werden:

Diethanolamin und seine methylierten Metaboliten sind strukturelle Analoga von endogenen Stoffen, die für die Homöostase von Cholin wichtig sind (siehe [Abbildung 2](#)). Es liegen ausreichend Daten vor, um einen epigenetischen Wirkungsmechanismus zu belegen, der die Störung der Cholinomöostase und hepatische Methylierungsreaktionen bei der Bildung von Lebertumoren der Maus umfasst. Dieser Wirkungsmechanismus gilt vermutlich auch für die Nierentumore, jedoch fehlen hier direkte experimentelle Nachweise von Schlüsselereignissen in der Niere (Kirman et al. [2016](#)).



ATP: Adenosintri-phosphat; CDP: Cytidindiphosphat; EA: Ethanolamin; PEMT: Phosphatidylethanolamin-N-Methyltransferase; SAM: S-Adenosylmethionin; SAH: S-Adenosylhomocystein

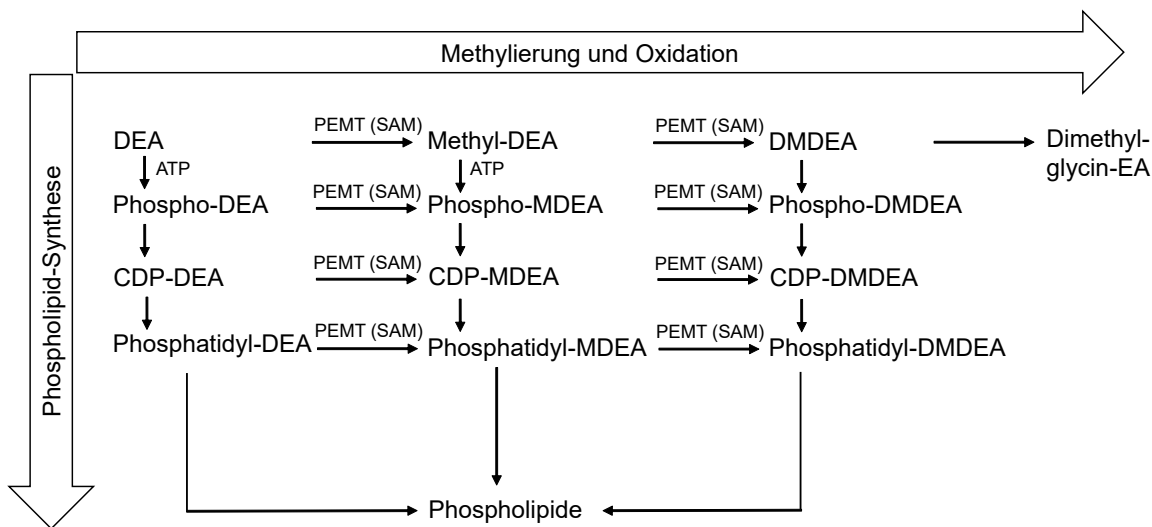
Abb. 1 Cholin-Metabolismus in der Leber (nach Kirman et al. 2016)



EA: Ethanolamin

Abb. 2 Vergleich der Strukturen von Diethanolamin und seinen Metaboliten mit den endogenen Analoga des Cholin-Metabolismus (nach Kirman et al. 2016)

Studien an Ratten haben zwei generelle Metabolisierungswege von Diethanolamin aufgezeigt (siehe [Abbildung 3](#)) in denen Diethanolamin zum einen via S-Adenosylmethionin (SAM) methyliert wird, zum anderen phosphoryliert und danach in Phospholipide eingebaut wird. Der erste methylierte Metabolit ist Methyldiethanolamin, welches ebenso in den Phospholipidstoffwechsel integriert werden kann. Methyldiethanolamin wird entweder weiter methyliert zu Dimethyldiethanolamin, welches zu Dimethylglycinethanolamin oxidiert, oder zu Phosphatidylmethyldiethanolamin phosphoryliert werden kann (Kirman et al. 2016).



ATP: Adenosintri-phosphat; CDP: Cytidindiphosphat; DAG: Diacylglycerin; DEA: Diethanolamin; DMDEA: Dimethyldiethanolamin; EA: Ethanolamin; MDEA: Methyldiethanolamin; PEMT: Phosphatidylethanolamin-N-Methyltransferase; SAM: S-Adenosylmethionin

**Abb. 3** Einschleusung von Diethanolamin und Methyldiethanolamin in den endogenen Phospholipid- und Cholin-Metabolismus (nach Kirman et al. 2016)

Die Stoffwechselwege für Diethanolamin bzw. Methyldiethanolamin sind dem Cholin-Metabolismus sehr ähnlich und beinhalten vermutlich eine Überlappung der gleichen Enzymsysteme. Dimethyldiethanolamin, welches aus Methyldiethanolamin entsteht, ist ein strukturelles Analogon von Cholin. Diethanolamin ist ein strukturelles Analogon von Ethanolamin und Dimethylglycin das von Betain. Aufgrund des hohen Überlappungsgrades der Stoffwechselwege gibt es mehrere Punkte, an denen Diethanolamin und seine Metaboliten die Homöostase von Cholin stören können. Dies sind vor allem die Hemmung des Cholin-Transportes, eine verminderte SAM-Konzentration, verminderte Phospholipidsynthese und verminderte Betain-Konzentration (Kirman et al. 2016).

Es gibt mindestens zwei Möglichkeiten, wie Diethanolamin und Methyldiethanolamin die hepatische SAM-Konzentration reduzieren können: (1) durch die Reduzierung der Cholin- und Betain-Konzentrationen steht weniger Betain zur Verfügung, um Methylgruppen an Homocystein abzugeben, welches zur Regeneration von SAM benötigt wird; (2) SAM ist wahrscheinlich am Metabolismus von Diethanolamin zu Methyl- und Dimethyldiethanolamin beteiligt (siehe [Abbildung 3](#)). Weil Methyl- und Dimethyldiethanolamin nicht am weiteren endogenen Methyl-Transfer beteiligt sind, entziehen sie dies der Homöostase. Dies führt unter anderem zu einer veränderten DNA-Methylierung mit der Folge von geänderter Genexpression, Zellproliferation, Apoptose, reduzierter interzellulärer Kommunikation via Gap-Junctions sowie Zelltransformation mit folgender Tumorprogression. Eine Methylierung von Diethanolamin ist auch in menschlichen Leberschnitten und in menschlichem Plasma gezeigt worden. Es gibt jedoch Speziesunterschiede bei der Oxidation von Cholin zu Betain, die bei Nagetieren von großer Bedeutung ist, beim Menschen jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielt. Der Mensch ist zur Aufrechterhaltung des SAM-Spiegels stärker auf Tetrahydrofolat angewiesen. Mäuse scheinen bezüglich der Auswirkungen auf SAM empfindlicher zu sein als Ratten. In Maus- und Humanhepatozyten, die gegen Diethanolamin exponiert wurden, zeigten sich deutliche Speziesunterschiede: In Humanhepatozyten wurden im Gegensatz zu den Maushepatozyten weder eine erhöhte DNA-Synthese noch eine verminderte interzelluläre Kommunikation via Gap-Junctions beobachtet (Kirman et al. 2016).

Das Fehlen von Tumoren bei Ratten unter den Bedingungen der NTP-Kanzerogenitätsstudien könnte zum Teil auf die geringere dermale Aufnahme zurückzuführen sein, die für Ratten im Vergleich zu der für Mäuse berichtet wurde. Auf der Basis der resorbierten Dosis war die systemische Exposition von Ratten gegen Diethanolamin etwa 2- bis 5-mal niedriger als die von Mäusen. Da B6C3F1-Mäuse zudem besonders empfindlich auf Hypomethylierung reagieren, ein Faktor, der zu ihrer sehr hohen Hintergrundrate von Lebertumoren beitragen kann, würden Ratten für die Tumorinduktion möglicherweise viel höhere Diethanolamin-Dosen als Mäuse benötigen (Kirman et al. 2016).



Zusammengefasst ist gezeigt, dass aufgrund der Untersuchungen zum Metabolismus die bei der Maus durch Diethanolamin induzierten Lebertumore auch durch Methyldiethanolamin induziert werden könnten. Die Lebertumore sind von fraglicher Relevanz für den Menschen, da der Mensch Stoffwechselwege aufweist, die der Maus fehlen. Es liegen also, sofern beim Menschen überhaupt Tumore induziert werden würden, deutliche quantitative Unterschiede vor. Die Rolle der Störung der Cholin-Homöostase bei der Entstehung der Nierentumore bei Mäusen durch Diethanolamin ist nicht untersucht. Wenn auch der gleiche Wirkungsmechanismus nahe liegt, ist die Humanrelevanz einer nierenkanzerogenen Wirkung von Diethanolamin sowie von Methyldiethanolamin zum derzeitigen Zeitpunkt nicht auszuschließen.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

In einer Studie aus dem Jahr 1996 wurde die dermale Aufnahme von <sup>14</sup>C-Methyldiethanolamin an jeweils vier männlichen und weiblichen Fischer-344-Ratten nach einer Einzeldosis von 500 mg/kg KG untersucht. Die Substanz wurde hierzu auf die geschorene Haut zwischen den Schulterblättern okklusiv aufgetragen. Bei einer Gruppe wurde der Hautkontakt mit der applizierten Dosis 72 Stunden lang aufrechterhalten, während bei der zweiten Gruppe die applizierte Dosis nach sechs Stunden entfernt wurde. Es wurden Proben von Leber, Niere, Knochenmark, Milz, Gehirn, Herz, Lunge, Muskel, Fett, Uterus und Eierstöcken/Hoden gesammelt. Die Käfige wurden gewaschen, und die Waschflüssigkeit wurde gesammelt. Die topisch aufgetragene Substanz wurde sowohl von männlichen als auch von weiblichen Ratten gut resorbiert (17–21 % und 41–50 % nach 6 bzw. 72 Stunden Kontakt), nachdem sie anscheinend zuerst in die Haut aufgenommen und später langsam in den Blutkreislauf freigesetzt wurde. Die Verteilung der Radioaktivität war relativ gleich in den Hauptorganen, wobei die höchsten Konzentrationen in Leber und Niere vorlagen. Der vorherrschende Ausscheidungsweg war der Urin mit einer Halbwertszeit der Ausscheidung von mehr als 30 Stunden in Form der Metaboliten (k. w. A.; ECHA 2022). In den beschriebenen Experimenten betrug die Applikationsfläche 8 cm<sup>2</sup> bei den männlichen und 6 cm<sup>2</sup> bei den weiblichen Tieren. Aus der Dosis von 500 mg/kg KG und den durchschnittlichen Körpergewichten der männlichen (216 g) und weiblichen Tiere (162 g) errechnen sich aufgetragene Substanzmengen von 108 bzw. 81 mg an unverdünntem Methyldiethanolamin. Unter Berücksichtigung einer Aufnahme von 21 % der aufgetragenen Substanzmenge über einen Zeitraum von sechs Stunden lässt sich sowohl für die männlichen als auch für weibliche Tiere ein Flux von 2,835 mg/cm<sup>2</sup> in sechs Stunden bzw. 0,473 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde berechnen.

Die Kinetik und Gewebeverteilung von <sup>14</sup>C-Methyldiethanolamin wurden an jeweils vier männlichen Fischer-344-Ratten pro Gruppe nach einer intravenösen Einzeldosis von 50 oder 500 mg/kg KG in einer Studie aus dem Jahr 1996 untersucht. Die Tiere wurden 72 Stunden lang in Stoffwechselkäfigen gehalten und Urin, Faeces sowie abgeatmetes <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> gesammelt. Die höchsten Konzentrationen von <sup>14</sup>C-Methyldiethanolamin fanden sich in Leber und Nieren, in den übrigen Organen war die Substanz etwa gleich verteilt. Der vorherrschende, aber langsame Ausscheidungsweg war über Metaboliten mit dem Urin. Die Daten zeigen eine Sättigung des Metabolismus bei der hohen Dosis (k. w. A.; ECHA 2022). Bezüglich der Kinetik kann aufgrund fehlender Daten zur Konzentration und Zeit keine Bewertung erfolgen.

### 3.2 Metabolismus

Es liegen keine Untersuchungen mit Methyldiethanolamin vor.

Methyldiethanolamin entsteht als Metabolit im Stoffwechsel von Diethanolamin via N-Methylierung. Somit erfolgt dessen weitere Umsetzung im Stoffwechsel wie es für Diethanolamin im [Abschnitt 2](#) beschrieben ist.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur Daten zur sensibilisierenden Wirkung vor.

## 4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Zwischen April 2000 und Juli 2002 wurde im Rahmen einer Studie in fünf Zentren des IVDK (Informationsverbund dermatologischer Kliniken) Methyldiethanolamin als 1%ige Zubereitung in Vaseline bei insgesamt 229 Beschäftigten der Metallindustrie im Epikutantest überprüft. Der Stoff ist nicht als kommerziell erhältliche Testzubereitung verfügbar. Die Studie erfolgte an Dermatitispatienten mit aktueller oder zurückliegender Exposition gegen wassermischbare Kühlschmiermittel. Es wurde mindestens bis zum dritten Tag abgelesen (k. w. A.). Hierbei zeigte einer der 229 Getesteten (0,4 %) am dritten Tag eine einfach positive Reaktion (Geier et al. 2003).

### Einzelfälle

Ein 61-jähriger Bohr- und Feilmaschinenführer wies Dermatitis an den Händen auf, die sich Anfang der 1990er Jahre, mindestens sechs Jahre nach Aufnahme seiner Tätigkeit, entwickelt hatte. Epikutantestungen, die 1992 und 2001 mit den damals verwendeten Kühlschmiermitteln durchgeführt wurden, verliefen negativ. Bei der erneuten Testung des aktuell verwendeten Kühlschmiermittels sowie einiger Ethanolamine im Jahr 2012 reagierte der Patient negativ auf Methyldiethanolamin (keine Angabe der getesteten Konzentration), jedoch positiv auf das aktuell verwendete Kühlschmiermittel (jeweils 1+ auf 1-, 3,2- und 10%ige Testzubereitung), fraglich positiv auf Monoethanolamin (keine Angabe zur verwendeten Konzentration) sowie positiv auf weitere Bestandteile des Kühlschmiermittels (Suuronen et al. 2015). Der Anlass für die Testungen in den Jahren 2001 und 2012 geht aus den Angaben nicht hervor, es ist jedoch zu vermuten, dass diese wegen wiederkehrender bzw. immer noch bestehender Dermatitis erfolgten.

Ferner wird über eine 38-jährige Maschinistin berichtet, deren Dermatitis an Händen, Unterarmen und Gesicht sich nach Rückkehr aus dem Mutterschutz deutlich verschlechterte. Nach positiven Epikutantestungen auf Formaldehyd, Nickel und Glyoxal sowie einige Ethanolamine wurde mit den Bestandteilen des von ihr am häufigsten verwendeten Kühlschmiermittels getestet. Positive Reaktionen wurden u. a. mit Monoethanolamin (1+ auf 2 %, k. A. zum Vehikel) erzielt (Suuronen et al. 2015).

In einem weiteren Fall handelte es sich um einen an einer CNC (Computerized Numerical Control)-Maschine tätigen Metallarbeiter mit einem seit fünf Monaten am Arbeitsplatz rezidivierenden Ekzem an jeweils zwei Fingern beider Hände. Im Epikutantest zeigten sich schwach positive Reaktionen auf das verwendete Kühlschmiermittel. Weitere Epikutantests erfolgten mit Komponenten des Kühlschmiermittels. Der Beschäftigte reagierte auf 1 % Methyldiethanolamin in Vaseline nach drei Tagen negativ, positive Ergebnisse wurden mit N-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-on erhalten (Dahlin und Isaksson 2015).

Die Ergebnisse der Epikutantestungen sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

**Tab. 1** Berichte über Testergebnisse durch Epikutantestungen mit Methyldiethanolamin

Getestete	Konzentration, Vehikel, Ablesezeitpunkte	Ergebnis: Reaktion	Literatur
229 Dermatitispatienten mit aktueller oder zurückliegender Exposition gegen wassermischbare Kühlschmiermittel	1 %, Vaseline, mindestens bis D3 (k. w. A.)	1 × 1+ (0,4%)	Geier et al. 2003
61-jähriger Bohrerführer mit wiederkehrender oder bestehender Dermatitis an den Händen	k. A. zu Konzentration und Vehikel, D2, D3 und D4 oder D2, D3, D6 oder D2 und D5 (unklare Angabe)	negativ	k. A. ob Methyldiethanolamin im Kühlschmiermittel enthalten war, auf das der Patient positiv reagierte
38-jährige Maschinistin mit Dermatitis an Händen, Unterarmen und Gesicht	2 %, k. A., D2, D3 und D4 oder D2, D3 und D6 oder D2 und D5 (unklare Angabe)	1+	Methyldiethanolamin war Bestandteil des aktuell am häufigsten verwendeten Kühlschmiermittels



Tab. 1 (Fortsetzung)

Getestete	Konzentration, Vehikel, Ablesezeitpunkte	Ergebnis: Reaktion	Literatur
Metallarbeiter mit rezidivierendem Ekzem an jeweils 2 Fingern beider Hände	1 %, Vaseline, D3 und D7	negativ	Methyldiethanolamin war Bestandteil des verwendeten Kühlschmiermittels Dahlin und Isaksson 2015

D: Tag der Ableseung; k. A.: keine Angabe

## 4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

# 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

## 5.1 Akute Toxizität

### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

In älteren Untersuchungen aus den 1950er und 1960er Jahren wurde die 8-stündige Exposition von Ratten gegen mit Methyldiethanolamin gesättigte Luft symptomlos vertragen. Keines der Tiere starb. Die Sektion war ohne auffälligen Befund. LC<sub>50</sub>-Werte wurden nicht bestimmt (Greim 1993).

Das gleiche Ergebnis wurde in einem Inhalations-Risiko-Test erhalten, in dem jeweils fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden lang gegen eine mit Methyldiethanolamin gesättigte Atmosphäre Ganzkörper-exponiert wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Es traten weder Mortalität noch klinische Zeichen von Toxizität oder Effekte auf das Körpergewicht auf. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund (Ballantyne und Leung 1996).

### 5.1.2 Orale Aufnahme

In Untersuchungen aus den 1950er und 1960er Jahren wurde eine orale LD<sub>50</sub> an Ratten von größer als 4000 mg Methyldiethanolamin/kg KG bestimmt (Greim 1993).

Mit jeweils fünf männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe (k. A. zur Dosierung) wurde eine LD<sub>50</sub> von 1945 mg Methyldiethanolamin/kg KG ermittelt. Zeichen von Toxizität waren Trägheit (ab 2 Minuten bis 2 Tage nach der Gabe), Tränenfluss (ab 1,5 Stunden bis 1 Tag), Chromodakryorrhoe (ab 1 Tag), Durchfall (ab 30 Minuten), Kyphose (ab 1,5 Stunden bis 1 Tag) und Erschöpfung (ab 1 Tag). Die Autopsie der gestorbenen Tiere ergab aufgeblähte, mit Blut gefüllte Mägen, Blut und Stauungen im Darm sowie dunkelrot gefleckte Lungen (Ballantyne und Leung 1996).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

In Untersuchungen aus den 1950er Jahren wurde eine dermale LD<sub>50</sub> an Kaninchen von größer als 5000 mg/kg KG bestimmt (Greim 1993).

Bei männlichen und weiblichen Weißen-Neuseeländer-Kaninchen (k. A. zur Tierzahl und Dosierung) wurde Methyldiethanolamin 24 Stunden lang okklusiv auf die geschorene Rückenhaut aufgebracht. Die Tiere wurden 14 Tage nachbeobachtet. Lokale Wirkungen wurden eine Stunde nach Abnahme des Patches sowie nach sieben und 14 Tagen befundet. Die LD<sub>50</sub> betrug 10 244 mg/kg KG für männliche und 11 336 mg/kg KG für weibliche Tiere. Mortalität trat innerhalb von 2–12 Tagen auf. Zeichen von Toxizität waren Trägheit, Gangunsicherheit, Abmagerung und Erschöpfung. Die überlebenden Tiere erholten sich normalerweise zwischen dem 3. und 5. Tag. Die Tiere verloren in der ersten

Woche an Körpergewicht. Teilweise erholten sie sich innerhalb der zweiten Woche von diesem Effekt (k. w. A.). Bei Entfernung des Patches waren mäßige bis schwere Erytheme und Ödeme mit Ekchymosen, Nekrosen und Ulzerationen zu beobachten und blieben bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit oder veränderten sich zu Abschuppung, Alopezie und Narbenbildung innerhalb der zweiten Woche. Die Autopsie der gestorbenen Tiere zeigte dunkelrot gefleckte Lungen, dunkelrote Lebern und gefleckte Nieren. Bei den Überlebenden waren diese Befunde deutlich seltener oder sie waren ohne makroskopisch auffälligen Befund (Ballantyne und Leung 1996).

Eine weitere Untersuchung aus dem Jahr 1983 an jeweils zwei männlichen und weiblichen Weißen-Neuseeländer-Kaninchen resultierte in einer LD<sub>50</sub> von größer als 2000 mg/kg KG. Innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit trat keine Mortalität auf (k. w. A.; ECHA 2022).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

An Gruppen von männlichen und weiblichen Fischer-344-Ratten wurde die lokale und systemische Toxizität nach wiederholter dermaler Exposition gegen Methyldiethanolamin (Reinheit > 99,7%) untersucht. Es wurden zwei Kurzzeitstudien mit elftägiger Exposition, sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche (insgesamt neun Applikationen) und eine subchronische, 13-wöchige Studie mit Expositionen von sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche (insgesamt 65 Applikationen) durchgeführt (siehe [Tabelle 2](#)) (Werley et al. 1997). Die drei in einer Arbeitsgruppe zur gleichen Zeit durchgeführten Studien werden im Folgenden beschrieben.

**Tab. 2** Schema von Studien mit wiederholter dermaler Applikation von Methyldiethanolamin an F344-Ratten (Werley et al. 1997)

Studie	Gruppe	Tierzahl		Konzentration (% G:V)	Dosis (mg/kg KG u. Tag)
		♂	♀		
11-Tage-Studie 1	Kontrolle <sup>a)</sup>	20	20		
	Niedrige Dosis	20	20	unverdünnt	260
	Mittlere Dosis	20	20	unverdünnt	1040
	Hohe Dosis	20	20	unverdünnt	2080
11-Tage-Studie 2	Kontrolle <sup>a)</sup>	20	20		
	Niedrige Dosis	20	20	10	100
	Mittlere Dosis	20	20	50	500
	Hohe Dosis	20	20	75	750
13-Wochen-Studie	Kontrolle <sup>a)</sup>	20 <sup>b)</sup>	20 <sup>b)</sup>		
	Niedrige Dosis	10	10	10	100
	Mittlere Dosis	10	10	25	250
	Hohe Dosis	20 <sup>b)</sup>	20 <sup>b)</sup>	75	750

<sup>a)</sup> die Kontrolltiere erhielten deionisiertes Wasser

<sup>b)</sup> 10 der 20 Tiere wurden nachbeobachtet

Am Ende der 11-tägigen Studien wurden zehn Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe in Metabolismus-Käfige gesetzt, der Urin 18 Stunden lang gesammelt und anschließend hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen durchgeführt. In der 13-Wochen-Studie wurden eine Urinuntersuchung nach vier und zwölf Wochen und eine Blutuntersuchung nach fünf Wochen und am Ende der Studie durchgeführt. Zu den hämatologischen Parametern gehörten Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen eines Erythrozyten (MCV), mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Gesamt-Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Thrombozyten und Retikulozyten. In der klinisch-chemischen Untersuchung wurden Glucose, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Gesamtprotein, Bilirubin, Calcium, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphor, Aspartat- (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT), Kreatinkinase, Lactatdehydrogenase,  $\gamma$ -Glutamyltransferase, Sorbitdehydrogenase und alkalische Phosphatase bestimmt und eine Proteinelektrophorese durchgeführt. Der Urin wurde auf Volumen, Farbe, mikroskopische Bestandteile, pH-Wert, Osmolalität, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Urobilinogen und Blut untersucht. In der subchronischen Studie wurden zusätzlich Kreatinin, Kreatinin-Clearance, alpha2u-Globulin, N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase, Körpergewichte, Futter- und Wasserverbrauch bestimmt. Eine vollständige Autopsie wurde durchgeführt und Leber, Nieren, Gehirn, Herz, Nebennieren, Milz, Ovarien und Testes gewogen. Eine große Anzahl an Geweben (k. w. A.) sowie die Haut an der Auftragsstelle wurde histopathologisch untersucht (Werley et al. 1997).

Die erste 11-Tage-Studie mit unverdünntem Methyldiethanolamin führte zu einer dosisabhängigen Hautreizung (siehe [Tabelle 3](#)) mit vermutlich daraus resultierenden hämatologischen und klinisch-chemischen Veränderungen (siehe [Tabelle 4](#)). Die Körpergewichtszunahme war bei den männlichen Tieren ab 260 mg/kg KG und Tag dosisabhängig und statistisch signifikant reduziert (siehe [Tabelle 5](#)), bei den weiblichen Tieren nicht statistisch signifikant. Die Futteraufnahme war bei den männlichen Tieren innerhalb der ersten Woche ab der mittleren Dosis statistisch signifikant reduziert. Die absoluten und relativen Nieren- und Nebennierengewichte waren bei den weiblichen Tieren der hohen Dosisgruppe statistisch signifikant erhöht, das relative Nierengewicht auch in der mittleren Dosisgruppe. Die Erhöhungen der absoluten und relativen Nebennierengewichte betragen dabei 12 % bzw. 16 %, die des absoluten Nierengewichtes in der hohen Dosisgruppe 10 %, die der relativen Nierengewichte in der mittleren und hohen Dosisgruppe 5 % bzw. 14 %. Die histopathologische Untersuchung war auf den Hautbehandlungsbereich beschränkt, hier zeigten sich dosisabhängig steigende Inzidenz und Stärke an Akanthose und Hyperkeratose. Es gab auch multifokale Bereiche mit oberflächlicher Dermatitis und Exozytose von polymorphkernigen Leukozyten in das Stratum corneum. Der LOAEL dieser Untersuchung ist 260 mg/kg KG und Tag (Werley et al. 1997).

**Tab. 3** Hautbefunde nach 9-maliger dermaler Applikation (11-Tage-Studie 1) von unverdünntem Methyldiethanolamin an F344-Ratten (Werley et al. 1997)

Effekt	Geschlecht	Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
		0	260	1040	2080
Exfoliation	♂	0	5 <sup>a)</sup> (4–11) <sup>b)</sup>	14 (4–12)	17 (4–12)
	♀	0	19 (4–12)	20 (4–12)	20 (4–12)
Exkoration	♂	0	12 (5–12)	20 (5–12)	20 (5–12)
	♀	0	14 (5–12)	20 (4–12)	17 (4–12)
Fissuren	♂	0	0	0	0
	♀	0	0	5 (6–12)	5 (6–12)
Nekrose	♂	0	1 (5–12)	9 (6–12)	16 (5–12)
	♀	0	2 (6–12)	19 (5–12)	20 (5–12)

<sup>a)</sup> Inzidenz bei jeweils 20 männlichen und 20 weiblichen Tieren pro Gruppe

<sup>b)</sup> erster bis letzter Tag mit Effekt

**Tab. 4** Klinisch-chemische Befunde nach 9-maliger dermaler Applikation (11-Tage-Studie 1) von unverdünntem Methyldiethanolamin an F344-Ratten (Werley et al. 1997)

Messparameter	Geschlecht	Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
		0	260	1040	2080
Glucose (g/l)	♂	1,06 ± 0,07 <sup>a)</sup>	1,05 ± 0,06	1,05 ± 0,06	1,06 ± 0,08
	♀	0,99 ± 0,09	1,06 ± 0,10	1,10 ± 0,11**	1,14 ± 0,17*
Harnstoff-Stickstoff (mg/l)	♂	164 ± 19,6	178 ± 27,0	180 ± 21,6	174 ± 20,1
	♀	191 ± 25,1	208 ± 25,3	235 ± 32,7*	239 ± 49,5*
Natrium (mmol/l)	♂	146 ± 1,3	145 ± 0,8	146 ± 0,6	146 ± 1,1
	♀	144 ± 1,4	145 ± 1,2	146 ± 1,4**	146 ± 1,1*
Chlorid (mmol/l)	♂	107 ± 0,9	107 ± 0,7	108 ± 1,2**	108 ± 1,1**
	♀	106 ± 1,2	107 ± 1,1	108 ± 1,1**	109 ± 1,7*

a) Mittelwert ± Standardabweichung

\*p &lt; 0,05; \*\*p &lt; 0,01

**Tab. 5** Körpergewichtszunahme (g) bei F344-Ratten nach 9-maliger dermaler Applikation von unverdünntem (11-Tage-Studie 1) und verdünntem (11-Tage-Studie 2) Methyldiethanolamin (Werley et al. 1997)

Studie	Geschlecht	Studientag	Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
			0	260	1040	2080
Studie 1	♂	1–8	11,8 ± 4,11 <sup>a)</sup>	7,3 ± 3,73**	5,6 ± 4,81**	4,6 ± 5,07**
		1–11	16,0 ± 5,30	11,8 ± 4,42*	10,3 ± 6,05**	7,5 ± 6,86**
	♀	1–8	6,2 ± 1,96	5,4 ± 1,95	5,1 ± 3,02	4,1 ± 2,25
		1–11	8,8 ± 2,25	8,1 ± 2,24	7,2 ± 5,2	6,5 ± 3,14
Studie 2	♂	1–8	12,2 ± 4,81	10,6 ± 3,09	9,8 ± 3,88	9,1 ± 6,91
		1–11	17,3 ± 5,57	16,1 ± 3,76*	15,5 ± 3,49	16,0 ± 3,98
	♀	1–8	8,7 ± 2,38	7,2 ± 1,56*	7,8 ± 2,63	6,0 ± 2,1**
		1–11	12,2 ± 3,34	11,8 ± 1,77	11,8 ± 1,77	10,3 ± 2,76

a) Mittelwert ± Standardabweichung

\*p &lt; 0,05; \*\*p &lt; 0,01

Die zweite 11-tägige Studie, bei der wässrige Verdünnungen von Methyldiethanolamin (10, 50, 75 %) verwendet wurden, führte zu leichten Reduktionen der Körpergewichtszunahme (siehe [Tabelle 5](#)), statistisch signifikant nur in der ersten Woche bei weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe. Die Körpergewichtszunahme war dosisabhängig reduziert für männliche Tiere, aber nicht statistisch signifikant. Es zeigten sich lokale Reizungen bei der mittleren und hohen Dosis mit damit verbundenen statistisch signifikanten Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter (siehe [Tabelle 6](#)) und einem statistisch signifikant erhöhten Nebennierengewicht, was ebenfalls im Zusammenhang mit lokaler Reizwirkung steht. Sowohl männliche als auch weibliche Tiere wiesen leichte Erytheme auf. Bei elf der 20 männlichen Tiere begann am 4. oder 5. Behandlungstag eine Exfoliation (Abschuppung, Ablösung) und Exkoration (bis zur Dermis reichender Gewebedefekt) der betroffenen Hautstelle nach Gabe der hohen Dosis von 750 mg/kg KG und Tag. Bei den weiblichen Tieren trat eine Exfoliation bei allen Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe auf, beginnend am 4. Behandlungstag. Vier bzw. 16 der 20 weiblichen Tiere in der mittleren und hohen Dosisgruppe zeigten eine Exkoration ab dem 6. Behandlungstag. Bei 750 mg/kg KG und Tag hatten die männlichen Tiere im Blut einen statistisch signifikanten Anstieg der AST und ALT, sowie ab der mittleren Dosis von 500 mg/kg KG und Tag eine statistisch signifikante Verminderung der Sorbitdehydrogenase und der Calciumkonzentration. Die weiblichen Tiere wiesen bei der hohen Dosis einen statistisch signifikanten Anstieg des Gesamtproteins und Albumins, sowie statistisch signifikante Reduktionen der Sorbitdehydrogenase und des anorganischen Phosphors auf (siehe [Tabelle 6](#)). Das relative Nebennierengewicht war bei den weiblichen Tieren in der mittleren (15,4 %) und der hohen (12,8 %) Dosisgruppe statistisch signifikant erhöht. Es gab keine substanzbedingten Effekte auf die hämatologischen Parameter oder die Urinanalyse. Histopathologische Befunde zeigten sich nur an der behandelten Haut und waren dosisabhängig ansteigende Inzidenzen und Schweregrade von Akanthose und Hyperkeratose, eine multifokale Dermatitis und

Exozytose von polymorphkernigen Leukozyten in das Stratum corneum. Es gab keine Anzeichen einer systemischen Toxizität. Der lokale NOAEL ist 100 mg/kg KG und Tag (ca. 10%ige Lösung), der systemische NOAEL 750 mg/kg KG und Tag. Reizwirkungen traten nach vier Tagen ab einer 50%igen Lösung auf (Werley et al. 1997).

**Tab. 6** Klinisch-chemische Befunde nach 9-maliger dermaler Applikation von verdünntem Methyldiethanolamin an F344-Ratten (11-Tage-Studie 2) (Werley et al. 1997)

	Geschlecht	Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
		0	100	500	750
AST (IU/l)	♂	66 ± 4,9 <sup>a)</sup>	69 ± 6,2	64 ± 5,7	85 ± 21,1 <sup>**</sup>
	♀	69 ± 4,5	73 ± 8,8	73 ± 0,11 <sup>**</sup>	76 ± 11,0
ALT (IU/l)	♂	27 ± 3,5	28 ± 4,7	25 ± 2,5	35 ± 11,7 <sup>**</sup>
	♀	20 ± 3,0	23 ± 4,5	22 ± 3,5	22 ± 4,3
Sorbitdehydrogenase (IU/l)	♂	11 ± 5,7	9 ± 2,8	4 ± 1,7 <sup>*</sup>	7 ± 2,5 <sup>**</sup>
	♀	11 ± 5,0	16 ± 7,6 <sup>**</sup>	7 ± 3,6	6 ± 3,2 <sup>**</sup>
Calcium (mg/l)	♂	105 ± 3,3	102 ± 3,4 <sup>**</sup>	102 ± 2,2 <sup>**</sup>	102 ± 3,0 <sup>*</sup>
	♀	100 ± 8,2	99 ± 6,4	101 ± 4,6	104 ± 1,8
Gesamtprotein (g/l)	♂	62 ± 2,5	62 ± 2,4	61 ± 3,1	62 ± 2,5
	♀	57 ± 1,5	58 ± 1,4 <sup>**</sup>	57 ± 2,2	59 ± 1,9 <sup>*</sup>
Albumin (g/l)	♂	35 ± 1,7	35 ± 1,6	35 ± 2,0	35 ± 1,7
	♀	34 ± 1,0	34 ± 0,9	33 ± 1,0	35 ± 1,2 <sup>**</sup>
Anorganischer Phosphor (mg/l)	♂	98 ± 3,0	95 ± 4,6	97 ± 7,4	97 ± 6,3
	♀	108 ± 4,3	109 ± 6,4	106 ± 5,1	104 ± 5,4 <sup>**</sup>

<sup>a)</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01

Die 13-Wochen-Studie wurde ebenfalls mit wässrigen Verdünnungen von Methyldiethanolamin (10, 25, 75 %) mit Dosierungen von 0, 100, 250 oder 750 mg/kg KG und Tag durchgeführt. Auf Basis des Ergebnisses der 11-tägigen Studie wurde die mittlere Dosis auf 250 mg/kg KG und Tag reduziert. Zehn Tiere der hohen Dosisgruppe wurden vier Wochen lang nachbeobachtet. Es traten keine Mortalität oder Anzeichen für eine systemische Toxizität auf. Im Vergleich zu den Kontrolltieren wurden weder signifikante Unterschiede im absoluten Körpergewicht beider Geschlechter noch der Körpergewichtszunahme bei weiblichen Tieren beobachtet. Die Körpergewichtszunahme der männlichen Tiere war vorübergehend, variabel und im Allgemeinen auf die ersten sieben Wochen der Studie beschränkt verändert: bei 100 mg/kg KG und Tag in der 1.–2. Woche reduziert, bei 250 mg/kg KG und Tag in der 1.–2. und 5.–6. Woche reduziert, in der 6.–7. Woche hingegen zunehmend, bei 750 mg/kg KG und Tag in der 1.–2. und 4.–5. Woche vermindert, in der 2.–3., 6.–7. und 15.–16. Woche erhöht (k. w. A.). Diese Befunde sind als nicht advers zu werten, da sie nur bei einem Geschlecht und nur vorübergehend auftreten. Es gab keine behandlungsbedingten Unterschiede zu den Kontrolltieren in Bezug auf hämatologische Untersuchungen, klinische Chemie, Urinanalyse oder Organgewichte.

Ab 250 mg/kg KG und Tag waren Exfoliation, Exkoration, Ulzerationen und Nekrosen zu beobachten. Die Häufigkeit und Schwere dieser Befunde waren zeit- und dosisabhängig. Histopathologische Befunde waren auf die behandelte Haut beschränkt. Die häufigsten Läsionen waren Akanthose, Hyperkeratose und Parakeratose. Diese Effekte traten bei den weiblichen Tieren der mittleren Dosisgruppe und bei beiden Geschlechtern der hohen Dosisgruppe auf. Ebenfalls vorhanden waren ab 250 mg/kg KG und Tag minimale bis deutliche dermale Fibrose und Dermatitis, auch hier waren die weiblichen Tiere etwas empfindlicher. Bei 750 mg/kg KG und Tag wurden zusätzlich Erytheme von leichtem Schweregrad bei wenigen Tieren und in begrenzten Zeiträumen beobachtet: bei weiblichen Tieren vom 2.–7. Tag und bei männlichen Tieren am 2., 3. und 68.–70. Tag.

Zusammengefasst ist der einzige systemische Effekt bei 100 mg/kg KG und Tag eine leicht verminderte Körpergewichtszunahme der männlichen Tiere in den ersten zwei Wochen. Lokale Effekte treten bei dieser Dosis nicht auf, so dass der lokale NOAEL bei 100 mg/kg KG und Tag liegt (Werley et al. 1997). Der systemische NOAEL ist 750 mg/kg KG und Tag.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In Untersuchungen aus den 1950er Jahren auf hautreizende Wirkung an fünf Albino-Kaninchen lösten 0,01 ml unverdünntes Methyldiethanolamin auf der geschorenen Haut bei 24-stündiger offener Einwirkung geringe Reizwirkungen aus. In einer Untersuchung aus den 1960er Jahren kam es zu keinen Reaktionen an der Kaninchenhaut bis 15 Minuten nach der Applikation von unverdünntem Methyldiethanolamin. Nach der Einwirkungszeit von 20 Stunden wurden Rötung und Ödembildung beschrieben (Greim 1993).

Die vierstündige okklusive Applikation von 0,5 ml unverdünntem Methyldiethanolamin auf die rasierte Rückenhaut von Weißen-Neuseeländer-Kaninchen führte zu einem Reizwert (24, 48 und 72 h) von 0,2 von maximal 4 für Erytheme und Ödeme. Die Effekte waren vollständig reversibel innerhalb von 72 Stunden (k. w. A.; Ballantyne und Leung 1996).

Zusammengefasst zeigt sich Methyldiethanolamin in den vorliegenden akuten Studien an der Kaninchenhaut als gering reizend. Eine Reizwirkung an der Haut ist auch in Studien mit wiederholter dermalen Gabe an F344-Ratten (siehe [Abschnitt 5.2.3](#)) zu beobachten.

Nach den GHS-Kriterien ist der Stoff nicht hautreizend (ECHA 2022).

### 5.3.2 Auge

In einer Studie aus den 1950er Jahren verursachte die Instillation von 0,02 ml unverdünntem Methyldiethanolamin in das Kaninchenauge eine deutliche Reizwirkung. In einer Untersuchung aus den 1960er Jahren traten nach Instillation von 0,05 ml unverdünntem Methyldiethanolamin in das Kaninchenauge Rötung, Schwellung, Trübung sowie Schleimhautblutungen auf. Die Symptome waren nach acht Tagen nicht mehr nachweisbar (Greim 1993).

Jeweils sechs Weißen-Neuseeländer-Kaninchen wurde 0,005 ml unverdünntes Methyldiethanolamin in ein Auge appliziert. Innerhalb einer Stunde waren leichte bis mäßige Rötungen und Schwellungen zu sehen, die innerhalb von ein bis drei Tagen reversibel waren. Die Iris zeigte eine leichte Injektion, die ebenfalls für etwa drei Tage anhielt. Eine Hornhauttrübung, die nur  $\frac{1}{4}$  oder weniger der Oberfläche betraf, wurde 24 Stunden nach der Substanzgabe bei einem der sechs Tiere beobachtet und war innerhalb von drei Tagen reversibel. Die Reizwerte betragen für die Erytheme 0,8; 0,3; 0,3; 0,0 und für die Ödeme 0,7; 0,3; 0,3; 0,0 nach 1, 24, 48 bzw. 72 Stunden (k. w. A.; Ballantyne und Leung 1996).

Zusammengefasst wirkt Methyldiethanolamin reizend am Kaninchenauge.

Es erfolgte eine Einstufung nach GHS in „Eye Irritation Cat. 2, H319, causes serious eye irritation“ (ECHA 2022).

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Maximierungstest wurde an 20 Meerschweinchen (Dunkin-Hartley) nach OECD-Prüfrichtlinie 406 durchgeführt. Die intradermale Induktion erfolgte mit 5%iger Testsubstanz in Propylenglykol, die topische Induktion mit unverdünnter Testsubstanz. Nach Provokation mit 10- und 50%igen Testkonzentrationen (Vehikel: 0,9%ige Kochsalzlösung oder 70 % Ethanol, Angabe nicht eindeutig) traten weder bei den behandelten Tieren noch bei den Kontrolltieren Hautreaktionen auf. Eine erste Provokationstestung mit unverdünnter Testsubstanz musste wegen Reizwirkung (Reaktionen bei 18 von 20 Tieren der Behandlungsgruppe und 10 von 10 der Kontrollgruppe) wiederholt werden (Leung und Blaszcak 1998). Das Testergebnis ist damit als negativ zu bewerten.

Untersuchungen mit New Approach Methods liegen nicht vor.

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.



## 5.5 Reproduktionstoxizität

In einem Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening-Test mit Methyldiethanolamin (Reinheit > 99,9 %) nach OECD-Prüfrichtlinie 421 erhielten jeweils zehn männliche und weibliche Wistar-Ratten (CrI:WI(Han)) pro Dosis 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag als wässrige Lösung per Gavage verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten nur das Vehikel Trinkwasser. Die Behandlungsdauer überdeckte für beide Geschlechter zwei Wochen vor der Verpaarung und die Verpaarungszeit (maximal zwei Wochen) sowie für weibliche Tiere die gesamte Gestationszeit und vier Tage post partum. Am 4. Postnataltag wurden die Nachkommen getötet und untersucht; die Muttertiere kurz darauf.

Ab 300 mg/kg KG und Tag traten bei den männlichen Elterntieren statistisch signifikant verminderte Körpergewichtszunahmen (0. bis 3. Woche: 29 % geringer als die Kontrolle; 2. bis 3. Woche: 57 %) und bei männlichen und weiblichen Elterntieren statistisch signifikant erniedrigte terminale Körpergewichte auf (300 mg/kg KG und Tag: männliche Tiere 4 %, weibliche Tiere 5 % geringer als die Kontrolle; bei 1000 mg/kg KG: 7 bzw. 5 %). Bei 1000 mg/kg KG und Tag kam es bei den Muttertieren auch während der Gestation zu reduzierter Körpergewichtszunahme (46 % niedriger als die Kontrolle) sowie zwischen dem 14. und 20. Gestationstag zu erniedrigten Körpergewichten (14 % niedriger als die Kontrolle). Die Gestationsdauer war bei dieser Dosis im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht (22,8 Tage; Kontrolle: 21,9 Tage). Bei 1000 mg/kg KG und Tag kam es zudem zu einem Wurfverlust bei vier Muttertieren und bei zwei Muttertieren waren nicht geborene Nachkommen tastbar. Bei der Untersuchung zeigten sich eine reduzierte Anzahl der Implantationsstellen (6,7; Kontrolle: 12,9) und ein erhöhter Postimplantationsverlust (31 %; Kontrolle: 6 %). Die Anzahl geborener Nachkommen war erniedrigt (4,6; Kontrolle: 12,1) sowie der Viabilitätsindex geringer (62 %; Kontrolle: 99 %). Der verminderte Viabilitätsindex wurde auf gestorbene sowie kannibalisierte Nachkommen zurückgeführt.

Bei 1000 mg/kg KG und Tag trat bei den Muttertieren während der Laktationszeit eine um 37 % erniedrigte Futteraufnahme auf. Gleichzeitig trat ein Körpergewichtsverlust von 3,9 g zwischen dem 0. und 4. Laktationstag auf und das Körpergewicht am 4. Laktationstag war ca. 5 % niedriger als das der Kontrolltiere. Zwei Muttertiere hatten ein beeinträchtigtes Laktationsverhalten (Nachkommen hatten keine oder wenig Milch im Magen). Die Nachkommen wiesen ebenfalls eine erniedrigte Körpergewichtszunahme (52 % niedriger als die Kontrolle) und ein reduziertes Körpergewicht am 4. Postnataltag (ca. 20 % niedriger als Kontrolle) auf.

Der NOAEL für Parentaltoxizität lag bei 100 mg/kg KG und Tag, basierend auf den Effekten auf das Körpergewicht. Der NOAEL für Reproduktionsleistung und Fertilität betrug 300 mg/kg KG und Tag aufgrund der Wurfverluste, dem beeinträchtigten Laktationsverhalten und der erhöhten Gestationsdauer. Der NOAEL für Perinataltoxizität lag bei 300 mg/kg KG und Tag, basierend auf dem reduzierten Überlebensindex und der erniedrigten Körpergewichtszunahme der Nachkommen. Damit traten Effekte auf die Nachkommen nur bei gleichzeitiger Parentaltoxizität auf (BASF SE 2010).

Da bei einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 keine vollständige Untersuchung der Entwicklungstoxizität erfolgt, ist diese Studie nicht ausreichend, um eine Aussage über die Entwicklungstoxizität zu treffen.

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Methyldiethanolamin (Reinheit 98 %) wurde im Mutagenitätstest an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 mit der Präinkubationsmethode in Konzentrationen bis 10 000 µg/Platte getestet. Die Versuche wurden mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Fraktion aus Lebern von mit Aroclor 1254 behandelten männlichen Sprague-Dawley-Ratten und Syrischen Hamstern) durchgeführt. Hinweise auf mutagene Eigenschaften ergaben sich nicht (Greim 1993).

In einem weiteren Mutagenitätstest an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 wurden ebenfalls Konzentrationen bis 10 000 µg/Platte (Reinheit 99,8 %) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems untersucht, wobei Konzentrationen ab 3000 µg/Platte ohne metabolische Aktivierung

und ab 10 000 µg/Platte mit metabolischer Aktivierung zytotoxisch wirkten. Es zeigte sich in diesem Versuch keine mutagene Wirkung von Methyldiethanolamin (Leung und Ballantyne 1997).

In einem HPRT-Test an CHO-Zellen führte Methyldiethanolamin (Reinheit 99,8 %) in Konzentrationen bis 2000 µg/ml ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems und bis 33 000 µg/ml mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht zu mutagenen Effekten. Es wurde bis zur höchsten Konzentration keine Zytotoxizität beobachtet (Leung und Ballantyne 1997).

Ein Test auf Schwesterchromatidaustausche (SCE) mit Methyldiethanolamin (Reinheit 99,8 %) ergab ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in einem der Duplikate der niedrigsten getesteten Konzentration von 300 µg/ml und in beiden Duplikaten der mittleren und höchsten Konzentration von 600 bzw. 1000 µg/ml einen signifikanten Anstieg der Anzahl der SCE. Der Effekt war jedoch gering, nicht konzentrationsabhängig und die SCE betragen weniger als das 1,5-Fache des Kontrollwerts. Bei Konzentrationen von 0, 600, 1000 oder 2000 µg/ml induzierte Methyldiethanolamin in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems keinen signifikanten Anstieg der SCE. Die Konzentrationen hatten keinen Effekt auf den Mitose-Index. Das Testergebnis wurde von den Autoren als negativ bewertet (Leung und Ballantyne 1997).

**Fazit:** Insgesamt zeigt Methyldiethanolamin keine genotoxischen Eigenschaften *in vitro*.

### 5.6.2 *In vivo*

In einem Mikronukleustest an peripheren Erythrozyten erhielten jeweils fünf weibliche und fünf männliche Swiss-Mäuse pro Dosisgruppe eine einzelne intraperitoneale Dosis von 0, 175, 350 oder 560 mg/kg KG (etwa 25, 50 bzw. 80 % der LD<sub>50</sub>). Blut wurde 24, 30, 48 und 72 Stunden nach der Dosierung entnommen und mindestens 1000 polychromatische Erythrozyten (PCE) pro Tier auf Mikronuklei untersucht. Es traten bei keiner Dosis und zu keinem Zeitpunkt eine Veränderung des Verhältnisses von PCE zu normochromatischen Erythrozyten oder eine erhöhte Inzidenz an Mikronuklei auf (Leung und Ballantyne 1997).

**Fazit:** Methyldiethanolamin zeigt keine genotoxischen Eigenschaften im einzigen Genotoxizitätstest *in vivo*, einem Maus-Mikronukleustest.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit Methyldiethanolamin vor.

Methyldiethanolamin ist Metabolit von Diethanolamin, welches kanzerogen an der Maus wirkt.

Mit Diethanolamin traten in einer dermalen Kanzerogenitätsstudie des NTP bei B6C3F1-Mäusen ab der niedrigsten Dosis von 40 mg/kg KG und Tag vermehrt Leber- und Nierentumore auf. Bei F344-Ratten wurden keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet (Greim 2007).

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind die lokale Reizwirkung und eine mögliche kanzerogene Wirkung an Leber und Nieren.

**Krebserzeugende Wirkung.** Diethanolamin, dessen methylierter Metabolit Methyldiethanolamin ist, induziert in einer dermalen Kanzerogenitätsstudie bei B6C3F1-Mäusen ab der niedrigsten Dosis von 40 mg/kg KG und Tag vermehrt Leber- und Nierentumore. Eine NOAEC für die kanzerogene Wirkung nach dermalen Applikation kann nicht abgeleitet werden. Die wirkungsmechanistischen Untersuchungen zeigen, dass Methyldiethanolamin wie auch Diethanolamin zu einer Störung der Cholinhomöostase führen kann, die als Ursache für die Lebertumore gilt. Für die Nierentumore ist derselbe Mechanismus naheliegend, aber experimentell nicht belegt, so dass eine Humanrelevanz nicht ausgeschlossen werden kann (siehe [Abschnitt 2](#)).

Methyldiethanolamin wird daher wie Diethanolamin in Kategorie 3 für Kanzerogene eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Es liegen keine Untersuchungen zur keimzellmutagenen Wirkung vor. Methyldiethanolamin zeigt weder genotoxische Eigenschaften *in vitro* an Bakterien, im HPRT- oder SCE-Test an Säugerzellen, noch im einzigen Genotoxizitätstest *in vivo*, einem Maus-Mikronukleustest. Aus der Struktur ergibt sich kein Verdacht. Methyldiethanolamin wird auf Basis der vorliegenden Daten nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

**MAK-Wert.** Da Methyldiethanolamin keine mutagene oder klastogene Wirkung hat, kann trotz der Einstufung in Kategorie 3 für Kanzerogene ein MAK-Wert abgeleitet werden.

Es liegen keine Studien mit wiederholter inhalativer oder oraler Exposition gegen Methyldiethanolamin vor. Bei 13-wöchiger dermaler Exposition von F344-Ratten tritt systemische Toxizität erst bei Dosierungen auf, die deutlich höher sind als die, bei der eine Reizwirkung beobachtet wird. So treten mit einer 25%igen wässrigen Methyldiethanolamin-Lösung und einer Dosis von 250 mg/kg KG und Tag Hautreizungen auf (Exfoliation, Exkoration, Ulzerationen, Nekrosen, Akanthose, Hyperkeratose, Parakeratose, Fibrose und Dermatitis) aber keine systemische Toxizität bis 750 mg/kg KG und Tag (75%ige Lösung).

Methyldiethanolamin wirkt gering reizend an der Haut und reizend am Auge von Kaninchen.

Verglichen mit den strukturell verwandten und von der Kommission schon bewerteten Ethanolaminen (siehe [Tabelle 7](#)) liegt Methyldiethanolamin bezüglich seiner Reizwirkung und Basizität zwischen Diethanolamin (Greim 2007) und Triethanolamin (Hartwig und MAK Commission 2018). Da Diethanolamin (schwere Augenschäden, MAK-Wert 1 mg/m<sup>3</sup>) deutlich reizender ist als Methyldiethanolamin (reizend am Auge) wird der MAK-Wert für Methyldiethanolamin auf 2 mg/m<sup>3</sup> festgelegt. Diese Konzentration liegt unterhalb der Dampfsättigung, so dass ein wirkungsverstärkender Aerosol-Impaktierungseffekt, wie er beim Triethanolamin (MAK-Wert 1 mg/m<sup>3</sup>) auftritt, nicht zu erwarten ist.

**Tab. 7** Physikalisch-chemische Daten, MAK-Werte und Einstufungen strukturell verwandter Ethanolamine im Vergleich zu Methyldiethanolamin

	2-Aminoethanol (Laube et al. 2016)	Diethanolamin (Greim 2000, 2007)	Methyldiethanolamin	Triethanolamin (Hartwig und MAK Commission 2018)
CAS-Nr.	141-43-5	111-42-2	105-59-9	102-71-6
Dampfdruck	0,5 hPa, k. w. A.	0,00037 hPa bei 25 °C	0,0031 hPa bei 20 °C	4,8 × 10 <sup>-6</sup> hPa bei 25 °C
Siedepunkt	167 °C	270 °C	243,3 °C	ca. 320 °C
pKs	9,5	9	8,52	7,86
Dampfsättigungskonzentration (berechnet aus Dampfdruck)	1250 mg/m <sup>3</sup>	1,6 mg/m <sup>3</sup>	15 mg/m <sup>3</sup>	0,03 mg/m <sup>3</sup>
Reizwirkung am Auge	ätzend / schwere Augenschäden	schwere Augenschäden	reizend am Auge	nicht reizend
MAK-Wert	0,2 ml/m <sup>3</sup> (0,51 mg/m <sup>3</sup> )	1 mg/m <sup>3</sup> (0,23 ml/m <sup>3</sup> )	2 mg/m <sup>3</sup> (0,4 ml/m <sup>3</sup> )	1 mg/m <sup>3</sup> E
Kurzzeitwert-Kategorie und Überschreitungsfaktor	I, 1	I, 1	I, 1	I, 1
Kanzerogenität	–	Kategorie 3	Kategorie 3	–

Der Abstand des MAK-Wertes von 2 mg/m<sup>3</sup> zu einer möglichen kanzerogenen Wirkung ist ausreichend: Mit Diethanolamin beginnt bei der empfindlichen Maus die Zellproliferation an Leber und Nieren nach dermaler Gabe bei 10 mg Diethanolamin/kg KG und Tag (Greim 2007) (umgerechnet ca. 12 mg/m<sup>3</sup> bei 60%iger dermaler Resorption bei Mäusen (Knaak et al. 1997), Atemminutenvolumen 1,4 l/min/kg KG (Skalierung aus Atemminutenvolumen der Ratte von 0,8 l/min/kg KG × 7/4), 100 % inhalativer Resorption, 6-stündiger inhalativer Exposition). Bei Ratten treten in der

13-wöchigen Inhalationsstudie erst ab  $150 \text{ mg/m}^3$  Effekte auf die Leber (erhöhtes Lebergewicht und erhöhte alkalische Phosphatase) auf (Greim 2000). Da die Maus bezüglich der Störung der Cholinomöostase deutlich empfindlicher ist als die Ratte und diese wiederum sehr viel empfindlicher als der Mensch, liegt der MAK-Wert von  $2 \text{ mg/m}^3$  ausreichend von einer Konzentration mit möglicher kanzerogener Wirkung entfernt.

**Spitzenbegrenzung.** Wegen der lokalen Wirkung als kritischem Effekt wird Methyldiethanolamin der Spitzenbegrenzungskategorie I zugeordnet. Da Humandaten zur sensorischen Reizwirkung für Methyldiethanolamin fehlen, wird, wie für die anderen Ethanolamine auch, ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Eine Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität liegt nicht vor. In einem Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Wistar-Ratten mit oraler Gabe kommt es bei  $1000 \text{ mg/kg KG}$  und Tag zu Wurfverlusten sowie reduziertem Überlebensindex und erniedrigter Körpergewichtszunahme der Nachkommen. Gleichzeitig tritt maternale Toxizität in Form von verminderter Körpergewichtszunahme und erniedrigtem Körpergewicht auf. Der NOAEL für Perinataltoxizität beträgt  $300 \text{ mg/kg KG}$  und Tag, der NOAEL für Parentaltoxizität  $100 \text{ mg/kg KG}$  und Tag (BASF SE 2010). Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL für Perinataltoxizität in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100%), das Körpergewicht ( $70 \text{ kg}$ ), das Atemvolumen des Menschen ( $10 \text{ m}^3$ ) sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Konzentration von  $735 \text{ mg/m}^3$ , was einen 368-fachen Abstand zum MAK-Wert von  $2 \text{ mg/m}^3$  ergibt. Da in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 keine vollständige Untersuchung der Entwicklungstoxizität erfolgt, ist sie nicht ausreichend, um eine Aussage über die Entwicklungstoxizität zu treffen. Daher wird Methyldiethanolamin der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

**Hautresorption.** Zur Beurteilung der dermalen Resorption von Methyldiethanolamin können Tierversuche herangezogen werden, bei denen die unverdünnte Substanz auf die Haut von Ratten aufgetragen wurde. Aus den Daten lässt sich ein Flux von  $0,473 \text{ mg/cm}^2$  und Stunde berechnen. Unter Standardbedingungen ( $2000 \text{ cm}^2$  Hautoberfläche, Kontaktzeit eine Stunde) ergibt sich daraus eine Aufnahmemenge von  $946 \text{ mg}$  Methyldiethanolamin.

Da für die Ableitung des MAK-Wertes die lokale Reizwirkung der Substanz maßgeblich ist, muss zur Abschätzung möglicher systemisch-toxischer Wirkungen nach Hautresorption der systemische NOAEL von  $750 \text{ mg/kg KG}$  und Tag aus einer dermalen 13-Wochen-Studie mit Ratten herangezogen werden. Unter Anwendung der Anpassungsfaktoren für den Übergang subchronisch-chronisch (1:2), der Speziesskorrektur Ratte-Mensch (1:4) sowie der Extrapolation von Tier auf Mensch (1:2) und der dermalen Resorption von 21% für Ratten errechnet sich für einen  $70 \text{ kg}$  schweren Menschen eine systemisch tolerable Aufnahmemenge von  $690 \text{ mg}$  Methyldiethanolamin. Die durch Hautresorption unter Standardbedingungen aufgenommene Menge übersteigt damit die tolerable Aufnahmemenge, so dass Methyldiethanolamin mit „H“ markiert wird.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Methyldiethanolamin liegen nur wenige Befunde vor. Diese weisen darauf hin, dass Methyldiethanolamin keine ausgeprägte kontaktsensibilisierende Wirkung besitzt. Ein Maximierungstest mit 50%iger Testzubereitung verlief negativ. Untersuchungen mit New Approach Methods liegen nicht vor. Daten zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen fehlen. Methyldiethanolamin wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

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

## Literatur

- Ballantyne B, Leung HW (1996) Acute toxicity and primary irritancy of alkylalkanolamines. *Vet Hum Toxicol* 38(6): 422–426
- BASF SE (2010) N-Methyl-diethanolamin, reproduction/developmental toxicity screening test in Wistar rats, oral administration (gavage). Project No. 90R0087/01250, 29 Okt 2010, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- BASF SE (2022) Methyl-diethanolamine. <https://products.basf.com/global/en/ci/methyl-diethanolamine.html>, abgerufen am 29 Jul 2022
- Dahlin J, Isaksson M (2015) Occupational contact dermatitis caused by N-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis* 73(1): 60–62. <https://doi.org/10.1111/cod.12391>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022) 2,2'-Methyliminodiethanol (CAS Number 105-59-9). Registration dossier. Joint submission, first publication 02 Mar 2011, last modification 06 Jun 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14521>, abgerufen am 20 Jul 2022
- Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Pirker C, Koch P, Aschoff R, Richter G, Becker D, Eckert C, Uter W, Schnuch A, Fuchs T (2003) Patch testing with components of water-based metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 49(2): 85–90. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.00187.x>
- Greim H, Hrsg (1993) Methyl-diethanolamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 19. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10559kskd0019>
- Greim H, Hrsg (2000) Diethanolamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 30. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11142d0030>
- Greim H, Hrsg (2007) Diethanolamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 43. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11142d0043>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Triethanolamin. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(2): 820–830. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10271kskd0065>
- Hartwig A, MAK Commission (2023) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 8(2): 1–26. [https://doi.org/10.34865/mb0215khsdgt8\\_2ad](https://doi.org/10.34865/mb0215khsdgt8_2ad)
- Kirman CR, Hughes B, Becker RA, Hays SM (2016) Derivation of a No-significant-risk-level (NSRL) for dermal exposures to diethanolamine. *Regul Toxicol Pharmacol* 76: 137–151. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.020>
- Knaak JB, Leung H-W, Stott WT, Busch J, Bilsky J (1997) Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine. In: Ware GW, Hrsg. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Band 149. New York, NY: Springer. S. 1–86. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2272-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2272-9_1)
- Laube B, Bartsch R, Hartwig A, MAK Commission (2016) 2-Aminoethanol. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 1(1): 180–185. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb14143d0060>
- Leung H-W, Ballantyne B (1997) Evaluation of the genotoxic potential of alkylalkanolamines. *Mutat Res* 393(1–2): 7–15. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(97\)00104-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(97)00104-6)
- Leung H-W, Blaszcak DL (1998) The skin sensitization potential of four alkylalkanolamines. *Vet Hum Toxicol* 40(2): 65–67
- Ohne Verfasser:in (2022) Ethanolamine. *Lexikon der Chemie*. <https://www.spektrum.de/lexikon/chemie/ethanolamine/3096>, abgerufen am 29 Jul 2022
- OPCW (Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons) (2022) OPCW Annex on chemicals. Schedule 3. <https://www.opcw.org/chemical-weapons-convention/annexes/annex-chemicals/schedule-3>, abgerufen am 21 Jul 2022
- SensoTech GmbH (2016) MDEA-Erdgaswäscher. Applikationsbericht. Magdeburg-Barleben: SensoTech GmbH. [https://www.sensotech.com/fileadmin/sensotech/lsm/lsm300/Applikationsbericht\\_MDEA\\_Gaswaescher\\_-\\_LSM306\\_00\\_02.pdf](https://www.sensotech.com/fileadmin/sensotech/lsm/lsm300/Applikationsbericht_MDEA_Gaswaescher_-_LSM306_00_02.pdf), abgerufen am 22 Jul 2022
- Suuronen K, Aalto-Korte K, Suomela S (2015) Contact allergy to capryldiethanolamine in metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 72(2): 120–121. <https://doi.org/10.1111/cod.12323>
- Werley MS, Ballantyne B, Leung H-W, Hermansky SJ, Fowler EH (1997) Acute and subchronic repeated cutaneous application of N-methyl-diethanolamine in the Fischer 344 rat. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 16(3): 157–171. <https://doi.org/10.3109/15569529709048893>