

# Diethylenglykolmonomethylether – Evaluierung eines BAT-Wertes

## Beurteilungswerte in biologischem Material

K. Klotz<sup>1</sup>

H. Drexler<sup>2,\*</sup>

A. Hartwig<sup>3,\*</sup>

MAK Commission<sup>4,\*</sup>

### Keywords

Diethylenglykolmonomethylether;  
Methoxyessigsäure; Biologischer  
Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-  
Wert

<sup>1</sup> Berufsgenossenschaft Holz und Metall, Weinmarkt 9–11, 90403 Nürnberg

<sup>2</sup> 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

<sup>3</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>4</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

## Abstract

In 2023, the German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) derived an occupational exposure limit value (maximum concentration at the workplace, MAK value) of 10 ml/m<sup>3</sup> (50 mg/m<sup>3</sup>) for diethylene glycol monomethyl ether [111-77-3]. In this article, the data for diethylene glycol monomethyl ether are summarized and evaluated to derive a biological tolerance value (BAT value). The toxic effect of diethylene glycol monomethyl ether is related to the metabolite methoxyacetic acid and its metabolic precursor 2-methoxyethanol (ethylene glycol monomethyl ether). Therefore, those metabolites were considered for the evaluation of the BAT value. The BAT value for 2-methoxyethanol of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine was derived from the no observed adverse effect concentration (NOAEC) for haematotoxicity in humans. The NOAEC of testicular toxicity is in the same order of magnitude. Therefore, a BAT value of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine was derived for diethylene glycol monomethyl ether. Sampling time is at the end of the shift on the last day of the working week after at least 2 weeks of exposure.

### Citation Note:

Klotz K, Drexler H,  
Hartwig A, MAK Commission.  
Diethylenglykolmonomethylether –  
Evaluierung eines BAT-  
Wertes. Beurteilungswerte in  
biologischem Material. MAK  
Collect Occup Health Saf.  
2024 Mrz;9(1):Doc014. [https://doi.org/10.34865/bb11177d9\\_1or](https://doi.org/10.34865/bb11177d9_1or)

Manuskript abgeschlossen:  
01 Apr 2022

Publikationsdatum:  
28 Mrz 2024

Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative  
Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Das Werk enthält Elemente,  
die von der Creative Commons  
Namensnennung 4.0 International  
Lizenz ausgeschlossen sind.



<b>BAT-Wert (2023)</b>	<b>15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin</b>
	Probenahmezeitpunkt: am Schichtende am Ende der Arbeitswoche nach mindestens 2-wöchiger Exposition
Fruchtschädigende Wirkung (2023)	Gruppe B, Voraussetzung für Gruppe C: 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin
<b>MAK-Wert (2023)</b>	<b>10 ml/m<sup>3</sup> ≙ 50 mg/m<sup>3</sup></b>
Hautresorption (2023)	H
Krebserzeugende Wirkung	–
Synonyma	DEGME Diethylenglykolmethylether Diglykolmonomethylether 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol 2-(2-Methoxyethoxy)ethan-1-ol Methyldiglykol
Strukturformel	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>

Haupteinsatzgebiet von Diethylenglykolmonomethylether ist als Frostschutzmittel in Flugzeugtreibstoff. Weiterhin wird es als chemisches Zwischenprodukt in der Synthese, als Lösungsmittel in Farben und Bodenpolituren, als Komponente in hydraulischen Bremsflüssigkeiten, in Reinigungs-, Wasch- und Desinfektionsmitteln eingesetzt (EU 2000).

## Metabolismus

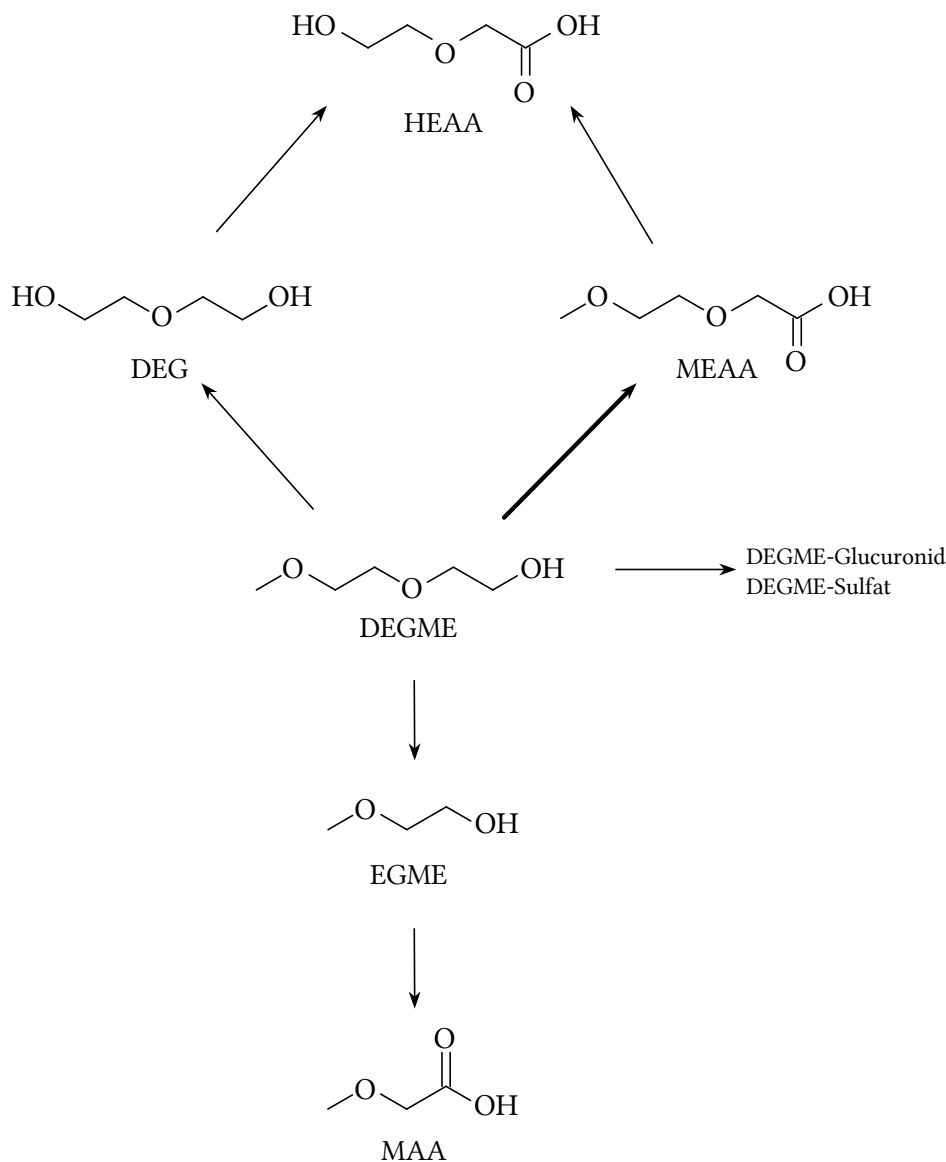
Zur inneren Belastung bei einer beruflichen Exposition gegen Diethylenglykolmonomethylether liegt eine Untersuchung bei Arbeitnehmern mit Kontakt zu Flugturbinenkraftstoff vor, das Diethylenglykolmonomethylether als Anti-Vereisungsmittel enthielt. In der Studie wurde 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure als Metabolit des Diethylenglykolmonomethylethers im Urin analysiert (B'Hymer et al. 2012).

In der Studie von Kelsley et al. (2020) wurde bei Ratten nach Applikation von 500, 1000 und 2000 mg DEGME/kg Körpergewicht per Schlundsonde sowohl unmetabolisierter Diethylenglykolmonomethylether (3,4–4,9% der applizierten Dosis) als auch die folgenden Metaboliten im Urin nachgewiesen (Anteil der applizierten Dosis):

- 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure (87–95%)
- Methoxyessigsäure (0,8–1,4%)
- Diethylenglykol (1,6–2,4%)
- Diethylenglykolmonomethylether-Glucuronid (0,7–1,0%)
- Diethylenglykolmonomethylether-Sulfat (≈0,03%)
- 2-Hydroxyethoxyessigsäure (HEAA) (0,2–0,3%)
- zwei unbekannte Metaboliten (≈0,1%)

Unmetabolisierter Diethylenglykolmonomethylether und alle Metaboliten ausgenommen Methoxyessigsäure wurden mit einer geschätzten Halbwertszeit von 3–4 Stunden nach Verabreichung über den Urin ausgeschieden. Methoxyessigsäure wies eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit auf, die mit zunehmender Dosis von 14 auf 36 Stunden anstieg (Kelsley et al. 2020).

Den postulierten Metabolismus von Diethylenglykolmonomethylether bei Ratten zeigt [Abbildung 1](#) (Kelsley et al. 2020).



DEG: Diethylenglykol; DEGME: Diethylenglykolmonomethylether; EGME: Ethylenglykolmonomethylether (2-Methoxyethanol); HEAA: 2-(2-Hydroxyethoxy)essigsäure; MAA: Methoxyessigsäure; MEAA: 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure

**Abb. 1** Postulierter Metabolismus von Diethylenglykolmonomethylether bei Ratten nach Applikation mittels Schlundsonde (aus Kelsey et al. 2020; republiziert mit Genehmigung von Elsevier, <http://www.elsevier.com>)

## Allgemeiner Wirkungscharakter/Toxizität

Der allgemeine Wirkungscharakter und die Toxizität sind ausführlich in der MAK-Begründung (Hartwig und MAK Commission 2024) dargestellt. In tierexperimentellen Untersuchungen wies Diethylenglykolmonomethylether eine geringe akute Toxizität auf. Hinsichtlich der chronischen Toxizität sind relative Organengewichtsveränderungen, hämatotoxische sowie fruchtschädigende und fertilitätsstörende Wirkung von Bedeutung.

## Untersuchungsmethoden

Die Bestimmung von Methoxyessigsäure und anderer 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 Diethylenglykol-ethern im Urin mittels Kapillargaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor zur Verfügung, mit dem auch Diethylenglykolmonomethylether analysiert werden kann (Angerer et al. 2008).

## Zusammenhang externe und interne Belastung

In einer Studie wurde bei 22 Bodenlackierern der Zusammenhang zwischen der Konzentration von 2-(2-Alkoxyethoxy)-ethanolen (unter anderem Diethylenglykolmonomethylether) in der Luft und den 2-(2-Alkoxyethoxy)essigsäuren im Urin untersucht. Für Diethylenglykolmonomethylether in der Luft im Bereich von 0,59–0,93 ml/m<sup>3</sup> wurde eine mittlere Konzentration der Methoxyethoxyessigsäure von 4,9 ± 4,3 mmol/mol Kreatinin ermittelt (Laitinen und Pulkkinen 2005). Die Konzentration des Metaboliten 2-Methoxyessigsäure wurde nicht analysiert.

## Evaluierung eines BAT-Wertes

Da dem Metaboliten 2-Methoxyessigsäure die toxische Wirkung von Diethylenglykolmonomethylether zugeschrieben wird (Hartwig und MAK Commission 2024), werden auch 2-Methoxyessigsäure und sein metabolischer Vorläufer 2-Methoxyethanol für die Ableitung des BAT-Wertes betrachtet. Zum Metabolismus beim Menschen liegt nur eine Untersuchung zur 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure im Urin nach Diethylenglykolmonomethylether-Exposition in einem kerosinbasierten Kraftstoff vor, so dass der im menschlichen Metabolismus aus Diethylenglykolmonomethylether gebildete Anteil an 2-Methoxyethanol nicht bekannt ist. Von Ratten wird Diethylenglykolmonomethylether nach oraler Gabe zu 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyessigsäure (0,8–1,4%) metabolisiert (Kelsey et al. 2020).

Der 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 von 2-Methoxyethanol beim Menschen liegt in der gleichen Größenordnung (Hartwig und MAK Commission 2021).

Die Einhaltung dieses BAT-Wertes für 2-Methoxyethanol schützt vor toxischen Effekten durch die Einwirkung von Diethylenglykolmonomethylether.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird ein

### **BAT-Wert für Diethylenglykolmonomethylether von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin**

festgelegt.

Für den Metaboliten Methoxyessigsäure wird für den Menschen eine Eliminationshalbwertszeit von 77 Stunden angegeben (errechnet aus der Bestimmung von Methoxyessigsäure im Urin nach inhalativer Exposition gegen 16 mg 2-Methoxyethanol/m<sup>3</sup>) (Groeseneken et al. 1989). Aufgrund der langen Halbwertszeit von Methoxyessigsäure ist mit einer Akkumulation zu rechnen (SCOEL 2006). Die Probenahme sollte daher am Schichtende am Ende der Arbeitswoche nach mindestens 2-wöchiger Exposition erfolgen.

Die entwicklungstoxische Wirkung von Diethylenglykolmonomethylether wird über die Methoxyessigsäure vermittelt. Nach vorliegenden Daten und toxikokinetischen Berechnungen ist bis zu einer Urinkonzentration von 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen. Daher gilt für den BAT-Wert die Schwangerschaftsgruppe B und als Voraussetzung für Gruppe C eine Urinkonzentration von 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin (Michaelsen et al. 2024).

## Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3 bis 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](http://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>
- B'Hymer C, Mathias P, Krieg E Jr, Cheever KL, Toennis CA, Clark JC, Kesner JS, Gibson RL, Butler MA (2012) (2-Methoxyethoxy)acetic acid: a urinary biomarker of exposure for jet fuel JP-8. *Int Arch Occup Environ Health* 85(4): 413–420. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0687-7>
- EU (Europäische Union) (2000) European Union Risk Assessment Report. 2-(2-Methoxy)ethanol. CAS No. 111-77-3. EINECS No. 203-906-6. Luxembourg: EU. <https://echa.europa.eu/documents/10162/6d525882-1aae-407f-a17a-e182fd94a6da>, abgerufen am 03 Apr 2023
- 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>
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 61(4): 243–247. <https://doi.org/10.1007/BF00381421>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Diethylenglykoldimethylether. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(1): Doc003. [https://doi.org/10.34865/mb11196d6\\_1ad](https://doi.org/10.34865/mb11196d6_1ad)
- Hartwig A, MAK Commission (2024) Diethylenglykolmonomethylether. MAK-Begründung. *MAK Collect Occup Health Saf* 9(1): Doc003. [https://doi.org/10.34865/mb11177d9\\_1or](https://doi.org/10.34865/mb11177d9_1or)
- 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>
- Kelsey JR, Cnubben NHP, Bogaards JJP, Braakman RBH, van Stee LLP, Smet K (2020) The urinary metabolic profile of diethylene glycol methyl ether and triethylene glycol methyl ether in Sprague-Dawley rats and the role of the metabolite methoxyacetic acid in their toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 110: 104512. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104512>
- Laitinen J, Pulkkinen J (2005) Biomonitoring of 2-(2-alkoxyethoxy)ethanols by analysing urinary 2-(2-alkoxyethoxy)acetic acids. *Toxicol Lett* 156(1): 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.09.022>
- Michaelsen S, Bartsch R, Brinkmann B, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2024) 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat, Methoxyessigsäure, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonomethylether – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zu den BAT-Werten mit dem Parameter Methoxyessigsäure. *Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf* 9(1): Doc017. [https://doi.org/10.34865/bb62545d9\\_1ad](https://doi.org/10.34865/bb62545d9_1ad)
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/120. Brussels: European Commission. <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3865&langId=en>, abgerufen am 13 Jul 2022