

2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat – Addendum: Reevaluierung des BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

T. Göen¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

2-Methoxyethanol; 2-Methoxyethylacetat; Methoxyessigsäure; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert

¹ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

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

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) summarized and evaluated the data for 2-methoxyethanol [109-86-4] and 2-methoxyethyl acetate [110-49-6] to derive a biological tolerance value (BAT value) considering all toxicological end points. In 2008, the Commission derived a BAT value of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate based on the haematotoxic effects in humans occupationally exposed to 2-methoxyethanol. In this article, new data on toxicity and toxicological mechanisms mainly regarding testicular toxicity are evaluated. The data are compliant with the former assessment that testicular toxicity is in the same order of magnitude as haematotoxicity. As a result, the BAT value of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine is confirmed. 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:

Göen T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission.
2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat – Addendum: Reevaluierung des BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2024 Mrz;9(1):Doc016. https://doi.org/10.34865/bb10986d9_1ad

Manuskript abgeschlossen:
21 Okt 2021

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/).



BAT-Wert (2008)	15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin
	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
MAK-Wert (2008) 2-Methoxyethanol	1 ml/m³ ≙ 3,2 mg/m³
MAK-Wert (2008) 2-Methoxyethylacetat	1 ml/m³ ≙ 4,9 mg/m³
Hautresorption (1980)	H
Krebserzeugende Wirkung	–

Reevaluierung

2-Methoxyethanol ist ein Lösemittel für Lacke und Farben und fand als Reinigungsmittel bei der Leiterplattenherstellung und für die Färbung von Leder Verwendung. Es war in industriellen Lackreinigern und Reinigungsmitteln für Oberflächen enthalten und diente zur Herstellung von ofentrocknenden Industrielacken. Aufgrund gesetzlicher Regelungen wurde es wegen seiner reproduktionstoxischen Effekte sowohl im industriellen Bereich als auch für die verbraucher-nahe Verwendung zunehmend durch andere Lösemittel ersetzt.

Im Jahr 1983 wurden von der Kommission Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen (MAK-Werte) von 5 ml 2-Methoxyethanol/m³ (15 mg/m³) und 5 ml 2-Methoxyethylacetat/m³ (25 mg/m³) abgeleitet (Henschler 1983), die im Jahr 2008 auf 1 ml 2-Methoxyethanol/m³ (3,2 mg/m³) und 1 ml 2-Methoxyethylacetat/m³ (4,9 mg/m³) abgesenkt wurden (Hartwig 2009). Ebenfalls wurde im Jahr 2008 für 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT-Wert) in Höhe von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin abgeleitet (Käfferlein 2009).

Seither wurden neue Studien publiziert, die eine Überprüfung des BAT-Werts notwendig erscheinen ließen.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Ausführliche Angaben zum Wirkungscharakter von 2-Methoxyethanol finden sich bei Henschler (1983) und Hartwig (2009). 2-Methoxyethanol weist eine geringe akute Toxizität auf und schädigt nach wiederholter Exposition vor allem die blutbildenden und lymphatischen Organe, das Keimepithel der Hoden, embryonale bzw. fetale Gewebe und in geringem Maße Niere, Leber und Nervensystem. Es ist zudem teratogen. Unverdünntes 2-Methoxyethanol führt beim Kaninchen weder zu einer Haut- noch zu einer Augenreizung. In vitro rufen 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat bei hohen Konzentrationen klastogene Effekte hervor. Ein Maximierungstest bei Meerschweinchen weist nicht auf eine hautsensibilisierende Wirkung hin.

Tierexperimentelle Befunde

Seit der letzten Bewertung sind einige tierexperimentelle Studien veröffentlicht worden.

Um ein mechanistisches Verständnis der durch 2-Methoxyethanol induzierten Toxizität zu erlangen, führten Takei et al. (2010) eine metabolomische Analyse an **Ratten** durch. Männlichen Fischer 344-Ratten wurden oral Dosierungen von 30 und 100 mg 2-Methoxyethanol/kg Körpergewicht (KG) und Tag verabreicht. An den Tagen 1, 4 und 14 wurden Serum, Urin, Leber und Hoden zur Analyse entnommen und untersucht. Eine Hodenschädigung wurde dabei nur am Tag 14 der 100-mg/kg-Gruppe beobachtet. In den vier Matrices wurden ungefähr 1900 Intermediärprodukte der physiologischen Stoffwechselwege massenspektrometrisch detektiert. Die bedeutendsten metabolischen Störungen durch

2-Methoxyethanol betrafen die Cholinoxidation, den Aminosäureabbau und die Fettsäure- β -Oxidation. Alle gestörten Schritte wurden von Enzymen der primären Flavoprotein-Dehydrogenase-Familie katalysiert.

Sakurai et al. (2015) exponierten drei geschlechtsreife männliche **Cynomolgus-Affen** an vier aufeinanderfolgenden Tagen oral gegen 300 mg 2-Methoxyethanol/kg KG, drei weitere Affen wurden als Kontrolltiere nicht exponiert. Zirkulierende und testikuläre microRNA-Profile wurden untersucht. Die Dosis von 300 mg/kg KG induzierte bei allen Affen Hodentoxizität.

Um die Auswirkungen von 2-Methoxyethanol auf das weibliche Fortpflanzungssystem und die pubertäre Entwicklung von juvenilen **Ratten** zu eruieren, exponierten Taketa et al. (2017) weibliche Sprague-Dawley-Ratten vom 21. bis zum 45. postnatalen Tag gegen 0, 50, 100 oder 300 mg 2-Methoxyethanol/kg KG. Die 2-Methoxyethanol-Behandlung führte zu einem verlängerten Östruszyklus, was durch anhaltenden Diöstrus bei 50 mg/kg KG ohne Auswirkungen auf das Körpergewicht, den Zeitpunkt der Vaginalöffnung oder die Histologie der Fortpflanzungsorgane gekennzeichnet war. Eine Dosis von 100 mg 2-Methoxyethanol/kg KG induzierte eine Verringerung der Körpergewichtszunahme, eine Verzögerung der Vaginalöffnung und einen unregelmäßigen Östruszyklus mit Fehlen von Gelbkörpern und Hypertrophie des Uterusepithels, was auf eine Störung des ovulatorischen Prozesses in Verbindung mit einer hormonellen Wirkung hinweist. Bei 300 mg 2-Methoxyethanol/kg KG kam es aufgrund einer starken Wachstumsverzögerung zu einer statistisch signifikanten Verzögerung der Pubertät.

Matsuyama et al. (2018) verabreichten männlichen F344/DuCrIj-Ratten oral Einzeldosen von 200, 600 oder 2000 mg 2-Methoxyethanol/kg KG, um 2-Methoxyethanol-bedingte Veränderungen in der Transkription von Genen, einschließlich spermatozytenspezifischer Gene in den Hoden von **Ratten** bewerten zu können. Ab 600 mg/kg KG verursachte 2-Methoxyethanol dosisabhängig Hodentoxizität, die durch Degeneration und Nekrose der Spermatozyten im Stadium VII-XIV der Hodentubuli gekennzeichnet war. Insgesamt rief 2-Methoxyethanol eine Spermatozytentoxizität hervor, die mit einer verringerten Expression spermatozytenspezifischer Gene korrelierte. Zudem scheinen oxidativer Stress, die Aktivierung von Proteinkinasen und die Histonacetylierung an der von 2-Methoxyethanol induzierten Hodentoxizität beteiligt zu sein.

Adeyemo-Salami und Farombi (2018) führten eine Studie zur Wirkung von 2-Methoxyethanol auf das antioxidative System der Fortpflanzungsorgane bei 50 männlichen Wistar-**Ratten** (in fünf Gruppen) durch. Gruppe I erhielt destilliertes Wasser, die Gruppen II–V erhielten oral 14 Tage lang 100, 200, 300 oder 400 mg 2-Methoxyethanol/kg KG. Am fünfzehnten Tag wurden die Tiere getötet und die Fortpflanzungsorgane untersucht. Die wöchentliche Gewichtszunahme in Prozent und das relative Gewicht der Hoden nahmen zwischen den Behandlungsgruppen signifikant ($p < 0,05$) ab. Die Spermatozoenanalyse zeigte Abnahmen in den Behandlungsgruppen. In Hoden und Nebenhoden waren verschiedene antioxidative Parameter wie Superoxid-Dismutase und Glutathion-S-Transferase betroffen. Die histopathologischen Ergebnisse bestätigten die biochemischen Befunde.

Somade et al. (2020) untersuchten in einer Studie die zeitabhängige Wirkung von 2-Methoxyethanol auf Hodenzellen von männlichen Wistar-**Ratten**. Die Tiere erhielten 7, 14 oder 21 Tage oral 50 mg 2-Methoxyethanol/kg KG. Eine Vielzahl von Biomarkern u. a. für oxidativen Stress und Apoptose sowie Entzündungsmarker waren teilweise statistisch signifikant verändert. Nach 7, 14 und 21 Tagen wurde ein schwerer Verlust der Samenkanälchen in den Hoden beobachtet. Das Hodenepithel zeigte sehr wenige Spermatozyten, Spermatozoen, Spermatozoen und Sertoli-Zellen, während das interstitielle Gewebe erodiert war und spärliche abnorme Leydig-Zellen aufwies.

Shing et al. (2021) gingen der Frage nach, ob zirkulierende microRNA als frühzeitiger Screening-Marker für die Hodentoxizität dienen könnten, und verwendeten dazu 2-Methoxyethanol als testikulär-schädigendes Agens. Jeweils zwei kastrierten und nicht-kastrierten Beagle-**Hunden** wurde für 14 bis 28 Tage eine Dosis von 50 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag oral verabreicht. Da die Exposition gegen 2-Methoxyethanol zu hoch gewählt wurde und bereits zu einer leichten bis mäßigen Degeneration der Hoden und Nebenhoden führte, ist die Studie nicht geeignet, um Frühparameter zu identifizieren.

Reevaluierung des BAT-Wertes

Seit der letzten Evaluierung von 2-Methoxyethanol wurden keine neuen epidemiologischen Studien publiziert, die für die Reevaluierung des BAT-Wertes verwendet werden können. Die seit der letzten Evaluierung publizierten Tierstudien verwendeten ausschließlich 2-Methoxyethanol-Dosierungen, die deutlich oberhalb des bisher identifizierten NOAEL (no observed adverse effect level) liegen. Damit liefern die neuen Daten keinen Anhaltspunkt, die beim Menschen beobachteten hämatotoxischen Effekte sowie die Hodentoxizität in ähnlicher Größenordnung als empfindlichste toxische Effekte sowie die bisher festgestellten Wirkungsschwellen in Frage zu stellen.

Damit wird der

BAT-Wert für 2-Methoxyethanol von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin

bestätigt. Dieser BAT-Wert gilt auch für 2-Methoxyethylacetat.

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/m³) (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 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat 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 und Randbedingungen

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.

2-Methoxyethanol wird extrem gut über die Haut aufgenommen, so dass die dermale Exposition am Arbeitsplatz unter Umständen ein oder sogar der bedeutende Aufnahmepfad sein kann. Da aber die dermale Resorption dieses Stoffes sehr schnell und gleichzeitig die renale Elimination grundsätzlich sehr langsam erfolgt, hat ein hoher Anteil an dermalen Exposition weder einen Einfluss auf die Messstrategie noch auf die Interpretation der Befunde.

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

- Adeyemo-Salami OA, Farombi EO (2018) Sub-acute toxicity study of ethylene glycol monomethyl ether on the antioxidant defense system of the testes and epididymes of Wistar rats. *Niger J Physiol Sci* 33(2): 195–200
- 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>
- 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, Hrsg (2009) 2-Methoxyethanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 47. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10986d0047>
- Henschler D, Hrsg (1983) 2-Methoxyethanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 9. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10986d0009>
- 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>
- Matsuyama T, Yabe K, Kuwata C, Ito K, Ando Y, Iida H, Mori K (2018) Transcriptional profile of ethylene glycol monomethyl ether-induced testicular toxicity in rats. *Drug Chem Toxicol* 41(1): 105–112. <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1320406>
- 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
- Sakurai K, Mikamoto K, Shirai M, Iguchi T, Ito K, Takasaki W, Mori K (2015) MicroRNA profiling in ethylene glycol monomethyl ether-induced monkey testicular toxicity model. *J Toxicol Sci* 40(3): 375–382. <https://doi.org/10.2131/jts.40.375>
- 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
- Shing JC, Schaefer K, Grosskurth SE, Vo AH, Sharapova T, Bodié K, Kambara T, Buck WR (2021) Small RNA sequencing to discover circulating microRNA biomarkers of testicular toxicity in dogs. *Int J Toxicol* 40(1): 26–39. <https://doi.org/10.1177/1091581820961515>
- Somade OT, Ajayi BO, Adeyi OE, Adeshina AA, James AS, Ayodele PF (2020) Ethylene glycol monomethyl ether-induced testicular oxidative stress and time-dependent up-regulation of apoptotic, pro-inflammatory, and oncogenic markers in rats. *Metabol Open* 7: 100051. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100051>
- Takei M, Ando Y, Saitoh W, Tanimoto T, Kiyosawa N, Manabe S, Sanbuissho A, Okazaki O, Iwabuchi H, Yamoto T, Adam K-P, Weiel JE, Ryals JA, Milburn MV, Guo L (2010) Ethylene glycol monomethyl ether-induced toxicity is mediated through the inhibition of flavoprotein dehydrogenase enzyme family. *Toxicol Sci* 118(2): 643–652. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq211>
- Taketa Y, Mineshima H, Ohta E, Nakano-Ito K (2017) The effects of ethylene glycol monomethyl ether on female reproductive system in juvenile rats. *J Toxicol Sci* 42(6): 707–713. <https://doi.org/10.2131/jts.42.707>