

2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat, Methoxyessigsäure, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonomethylether – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zu den BAT-Werten mit dem Parameter Methoxyessigsäure

Keywords

2-Methoxyethanol;
2-Methoxyethylacetat;
Methoxyessigsäure;
Diethylenglykoldimethylether;
Diethylenglykolmonomethylether; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung; Schwangerschaftsgruppe

Citation Note:

Michaelsen S, Bartsch R, Brinkmann B, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 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. 2024 Mrz;9(1):Doc017. https://doi.org/10.34865/bb62545d9_1ad

Manuskript abgeschlossen:
01 Apr 2022

Publikationsdatum:
28 Mrz 2024

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



Beurteilungswerte in biologischem Material

S. Michaelsen¹

R. Bartsch¹

B. Brinkmann¹

G. Schriever-Schwemmer¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

¹ Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Building 50.41, 76131 Karlsruhe

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, Building 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 prenatal toxicity and derived a methoxyacetic acid concentration in urine at which damage to the embryo or foetus is unlikely (“prerequisite for Pregnancy Risk Group C”) for 2-methoxyethanol [109-86-4], 2-methoxyethyl acetate [110-49-6], methoxyacetic acid [625-45-6], diethylene glycol dimethyl ether [111-96-6], and diethylene glycol monomethyl ether [111-77-3]. These substances are classified in Pregnancy Risk Group B because adhering to the biological tolerance value (BAT value) of 15 mg methoxyacetic acid/g creatinine cannot exclude a risk to the developing foetus. This classification was based on embryo-/foetotoxic and teratogenic effects in rats, mice, rabbits and monkeys. The effects are caused by methoxyacetic acid, the metabolite of all substances. From the lowest NOAEC (no observed adverse effect concentration) for developmental toxicity in rabbits of 3 ml 2-methoxyethanol/m³, a concentration of 0.15 ml 2-methoxyethanol/m³ at the workplace was derived for which damage to the embryo or foetus is unlikely. This external concentration corresponds to a urine concentration of 2.5 mg methoxyacetic acid/g creatinine. Therefore, an internal exposure not higher than this concentration would be the prerequisite for an assignment to Pregnancy Risk Group C.

BAT-Wert	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

Methoxyessigsäure (2022)	1 ml/m³ $\hat{=}$ 3,7 mg/m³
2-Methoxyethanol (2008)	1 ml/m³ $\hat{=}$ 3,2 mg/m³
2-Methoxyethylacetat (2008)	1 ml/m³ $\hat{=}$ 4,9 mg/m³
Diethylenglykoldimethylether (2021)	1 ml/m³ $\hat{=}$ 5,6 mg/m³
Diethylenglykolmonomethylether (2023)	10 ml/m³ $\hat{=}$ 50 mg/m³
Spitzenbegrenzung	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption	H

Für die Allgemeinbevölkerung hat das Umweltbundesamt im Jahre 2014 auf der Grundlage der Studie von Fromme et al. (2013) einen orientierenden Referenzwert von 0,3 mg Methoxyessigsäure/l Urin vorgeschlagen. Zusätzlich wurden HBM (Human-Biomonitoring)-Werte von 0,4 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin (HBM I-Wert) und von 1,6 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin (HBM II-Wert) abgeleitet (HBM-Kommission 2014).

1 Wirkungsmechanismus

Biochemische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Methoxyessigsäure mit der De-novo-Biosynthese von Purinen interferiert und die DNA-Synthese inhibiert; dies wird im Zusammenhang mit teratogenen Effekten gesehen (ECETOC 2005; Welsch 1992, 2005).

In einem In-vitro-Modell zur Chondrogenese induzierte Methoxyessigsäure ab $1,3 \times 10^{-4}$ M konzentrationsabhängig Apoptosen (Scofield et al. 2006).

In vitro führte Methoxyessigsäure bei Embryofibroblastenzellen (BALB/c-3T3) und Embryostammzellen von Mäusen (ES-D3) ab 2,5 mM zu einem statistisch signifikant erniedrigten intrazellulären pH-Wert. Die Autoren vermuten, dass die Abnahme des intrazellulären pH-Wertes als ein Mechanismus für die Embryotoxizität von Methoxyessigsäure verantwortlich ist. Bei ähnlichen Konzentrationen wurde in der gleichen Studie die ES-D3-Zelldifferenzierung zu kontrahierenden Kardiomyozyten inhibiert (BMC50 (Benchmarkkonzentration, bei der eine 50%ige Veränderung im Vergleich zur Kontrolle auftritt): 2,9 mM (BMCL50: 2,6 mM; untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für BMC50)) (Louisse et al. 2010). In einem In-vitro-Modell zur Embryogenese lag der morphologische Gesamtwert (total morphological score) für Methoxyessigsäure bei 86 µg/ml (geometrischer Mittelwert der drei Labore) (Piersma et al. 2008) und die BMC50 für die Differenzierung embryonaler Stammzellen in kontrahierende Kardiomyozyten bei 2,3–2,5 mM (de Jong et al. 2009).

Methoxyessigsäure führte in vitro bei Mäuseembryonen des 12. Gestationstags ab der niedrigsten Testkonzentration von 3 mM zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme von Gliedmaßenanomalien. Ab 3 mM Methoxyessigsäure kam es zusätzlich zu statistisch signifikanten epigenetischen Modifikationen bereits nach einstündiger Inkubation. Ab 10 mM wurden weitere signifikante Effekte auf p53 und Biomarkern für Zellzyklus-Arrest und Apoptose beobachtet. 2-Methoxyethanol hatte keine derartigen Effekte zur Folge. Die Autoren folgerten, dass Methoxyessigsäure die Gliedmaßenentwicklung durch epigenetische Veränderungen stört (Dayan und Hales 2014).

2 Toxikokinetik und Metabolismus

2.1 Mensch

Sieben männliche Probanden wurden mittels einer Atemmaske über Nase und Mund unter Ruhebedingungen gegen $16 \text{ mg 2-Methoxyethanol/m}^3$ (5 ml/m^3) $4 \times 50 \text{ min}$ (dazwischen 10 min expositionsfreie Pausen; insgesamt 200 min) exponiert. Nach jeder Exposition wurden Urinproben genommen und weitere Proben im Verlauf der folgenden fünf Tage. Mittels der Bestimmung der Atemvolumina ergab sich eine mittlere Gesamtaufnahme von $19,4 \text{ mg}$ 2-Methoxyethanol. Für Methoxyessigsäure wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 77 Stunden errechnet (mittlere Gesamt-Wiederfindung im Urin nach 24 h : $15,3\%$; Groeseneken et al. 1989).

Basierend auf den Daten der Studie von Groeseneken et al. (1989) wurde eine Simulation für die 4-wöchige Entwicklung der Urinkonzentrationen von Methoxyessigsäure nach inhalativer Exposition gegen $1 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ für den Menschen (Arbeitsplatz mit 5 Tage/Woche , 8 Stunden/Tag) vorgenommen (SCOEL 2006). Aus [Abbildung 1](#) (SCOEL 2006) lässt sich entnehmen, dass für die Hochrechnung der Ausscheidung von Methoxyessigsäure von einem Tag auf 2 bis 4-wöchige Arbeitsplatzexposition der Akkumulationsfaktor etwa 5 beträgt.

Für den Menschen ist eine hohe dermale Aufnahme der Glykoether nachgewiesen und überwiegt die inhalative (55% vs. 45% (Kezić et al. 1997)).

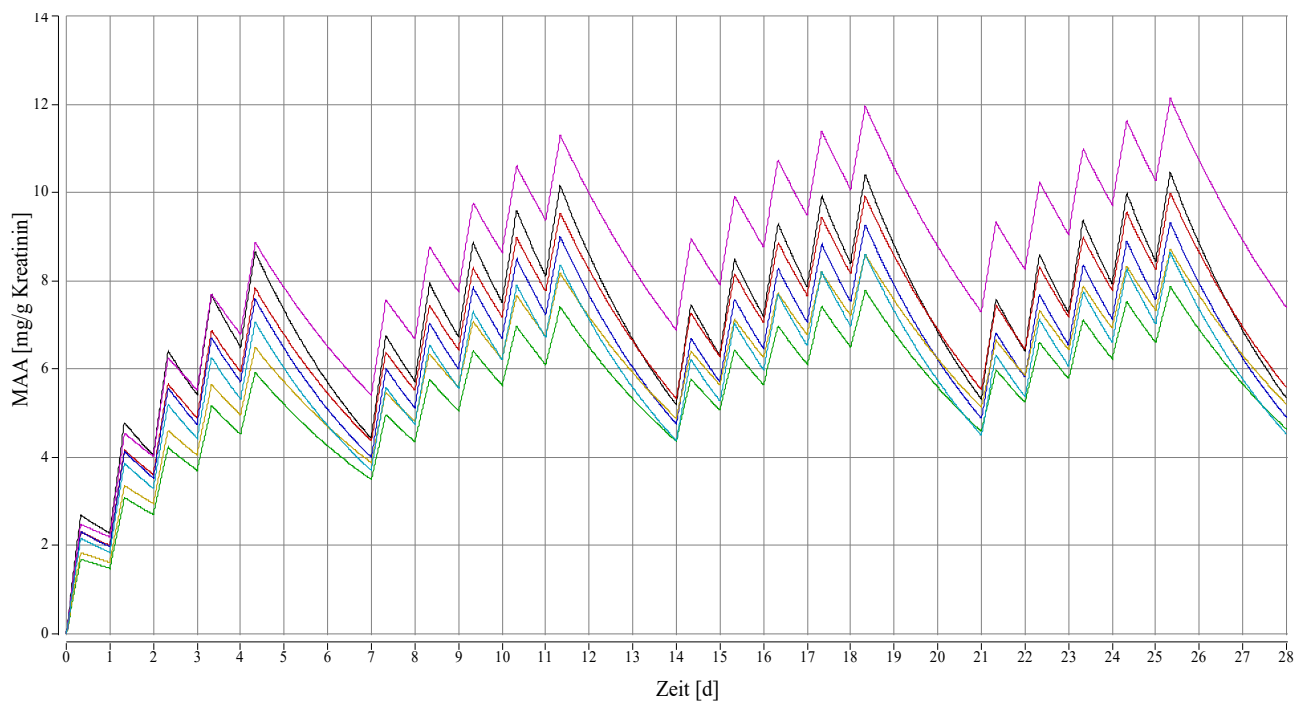


Abb. 1 Simulation der Konzentrationen von Methoxyessigsäure im Urin nach inhalativer Exposition gegen $1 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ basierend auf den Daten der Probandenstudie von Groeseneken et al. (1989) (SCOEL 2006, d: Tage, MAA: Methoxyessigsäure)

2.2 Ratte und Maus

Für männliche bzw. weibliche Ratten werden Eliminationshalbwertszeiten von 12 und 14 Stunden berichtet (errechnet aus den Urinmessungen von Methoxyessigsäure nach einmaliger intraperitonealer Gabe von $100 \text{ mg 2-Methoxyethanol/kg}$ Körpergewicht (KG) (Aasmoe und Aarbakke 1997)).

Maternale Methoxyessigsäure-Plasmakonzentrationen von mehr als 1 mM führen zu Entwicklungstoxizität bei trächtigen Mäusen (Welsch et al. 1995). Nach inhalativer Exposition von trächtigen Ratten gegen 10 ml (NOAEC (no observed adverse effect concentration) für Entwicklungstoxizität, Ratte) und 50 ml 2-Methoxyethanol/m³ betragen die höchsten Blutkonzentrationen 7,1 bzw. 62,7 mg Methoxyessigsäure/l (0,08 bzw. 0,7 mM) (Gargas et al. 2000).

In einer Toxikokinetikstudie wurden Blut- und Urinwerte von Methoxyessigsäure an trächtigen Sprague-Dawley-Ratten nach inhalativer Gabe (Ganzkörperexposition) von 10 und 50 ml 2-Methoxyethanol/m³ für 6 Stunden pro Tag vom 11. bis zum 15. Gestationstag bestimmt. Es wurde ein Physiologie-basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK-Modell) entwickelt, aus dem hervorgeht, dass eine Luftkonzentration von 10 ml 2-Methoxyethanol/m³ bei der trächtigen Ratte einer Luftkonzentration beim Menschen von 12 ml 2-Methoxyethanol/m³ entspricht. Das Modell beinhaltet die Extrapolation von 6 Stunden (Tierexperiment) auf 8 Stunden (Arbeitsplatz) sowie die Unterschiede der Halbwertszeiten von Methoxyessigsäure bei Ratte und Mensch (Gargas et al. 2000).

3 Erfahrungen beim Menschen

Reproduktionstoxizität

Im Nachtrag zur MAK-Begründung von **2-Methoxyethanol** (Hartwig 2009) werden mehrere Studien zur Untersuchung des Einflusses einer berufsmäßigen Exposition gegen Glykolether auf das Auftreten von kongenitalen Fehlbildungen beschrieben, die aber alle keine Aussage zu möglichen entwicklungsstoxischen Effekten von 2-Methoxyethanol zulassen (Cordier et al. 1997, 2001; Ha et al. 1996; Shaw et al. 1999).

Über den städtischen Gesundheitsdienst in Matamoros, Mexiko, wurden 44 Patienten mit angeborenen Fehlbildungen (vorwiegend kraniofaziale, muskuloskeletale und das ZNS betreffend) ermittelt, die zwischen April 1971 und September 1977 geboren wurden. Deren Mütter waren beruflich während ihrer Schwangerschaft gegen 2-Methoxyethanol und Ethylenglykol exponiert. Die exponierten Beschäftigten wiesen starke Kopfschmerzen und Hautausschläge bis hin zu wiederholtem Erbrechen und Dehydration, zeitweiligem Bewusstseinsverlust und Koma auf; in schweren Fällen war eine Klinikbehandlung nötig (Saavedra et al. 1997). Es liegen keine Messdaten zu 2-Methoxyethanol vor.

Im Rahmen einer klinischen und zytogenetischen Studie wurden 41 Kinder von 28 gegen 2-Methoxyethanol exponierten weiblichen Beschäftigten der bereits erwähnten Firma in Matamoros, Mexiko, die zwischen 1970 und 1977 2-Methoxyethanol für die Produktion von Radio- und Fernseherkondensatoren verwendete, untersucht. Im Durchschnitt waren die Beschäftigten 4,6 Jahre exponiert. Fünf Mütter von sechs Kindern waren während ihrer Schwangerschaft inhalativ und dermal gegen 2-Methoxyethanol exponiert, die 23 Mütter der anderen 35 Kinder nicht. Die sechs In-utero-exponierten Kinder zeigten sowohl unterschiedliche Grade mentaler Retardierung als auch externe Anomalien und wiesen verschiedene persistente Chromosomenaberrationen, jedoch keine Translokationen oder Inversionen auf. Für die zytogenetischen Untersuchungen wurden alters- und geschlechtsangepasste Kontrollen (12 Kinder nicht-exponierter Mütter) eingesetzt, bei denen keine derartigen Veränderungen nachweisbar waren. Die Autoren halten es für plausibel, dass die In-utero-Exposition gegen 2-Methoxyethanol in einer genetischen Instabilität resultiert, die durch eine Verzögerung der Zellteilung charakterisiert ist (El-Zein et al. 2002). Eine weitere Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe ergab, dass die In-utero-exponierten Individuen statistisch signifikant geringere Telomerenlängen im Vergleich zu den Kontrollen aufwiesen (El-Zein et al. 2007).

In einem Fallbericht aus Deutschland werden zwei Kinder mit Hypospadie beschrieben. Die Mutter war während ihrer beiden Schwangerschaften mit Reinigungsarbeiten von Labormaterial mindestens vier Stunden täglich (1. Schwangerschaft) bzw. eine Stunde täglich (2. Schwangerschaft) gegen **2-Methoxyethylacetat** exponiert. Zur Reinigung wurden ein bis zwei Liter 2-Methoxyethylacetat pro Tag eingesetzt (k. w. A.). Die Autoren diskutieren 2-Methoxyethylacetat als mögliche Ursache für die angeborenen Fehlbildungen (Bolt und Golka 1990). Informationen zur Expositionshöhe liegen nicht vor.

Fazit: Es liegen mehrere Studien zur Untersuchung des Einflusses einer beruflichen Exposition gegen Glykolether auf das Auftreten von kongenitalen Fehlbildungen vor, die aber keine Bewertung zu möglichen entwicklungstoxischen Effekten von 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat oder Methoxyessigsäure zulassen.

4 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

4.1 Reproduktionstoxizität

4.1.1 Fertilität

4.1.1.1 Männliche Tiere

Für **2-Methoxyethanol** ist die toxische Wirkung auf die Hoden gut dokumentiert. Der Stoff führt bei Ratten, Mäusen und Kaninchen nach inhalativer, oraler und dermalen Gabe zu Schäden am Keimepithel der Hoden. Alle Spermatogenesestadien sind von der Wirkung betroffen. Die Pachytänspermatozyten (besonders die Stufen VII und VIII) stellen die sensitivste und die vorwiegend von Schäden betroffene Phase dar. Die Leydigzellen, die für die Testosteronproduktion verantwortlich sind, sind nicht beeinträchtigt. Der Effekt wird über den Metaboliten Methoxyessigsäure vermittelt (ECETOC 2005).

Aus einer 13-Wochen-Studie lässt sich für Ratten eine NOAEC von 100 ml 2-Methoxyethanol/m³ für Hodeneffekte (histologische Veränderungen an den Hoden ab 300 ml/m³: bilaterale diffuse, moderate bis schwere Degenerationen des Keimepithels in den Samenkanälchen) und für Kaninchen eine LOAEC (lowest observed adverse effect concentration) für degenerative Veränderungen des Hodens von 30 ml/m³, aber keine NOAEC ableiten (Hartwig 2009; Miller et al. 1983). Die niedrigste Effektdosis (erniedrigtes Hodengewicht und testikuläre Schäden) nach oraler Gabe ist bei männlichen Ratten 220 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag nach zehntägiger Gabe mit dem Trinkwasser. Der NOAEL (no observed adverse effect level) liegt bei 87 mg Methoxyethanol/kg KG und Tag (Butterworth et al. 1995; Hartwig 2009; Johanson 2000). Bei männlichen Kaninchen liegt die niedrigste Effektdosis (gestörte Spermatogenese) bei 25 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag nach 12-wöchiger Exposition mit dem Trinkwasser. Der NOAEL beträgt 12,5 mg Methoxyethanol/kg KG und Tag (Foote et al. 1995; Hartwig 2009; Johanson 2000).

Zu **2-Methoxyethylacetat** liegen keine Daten vor.

Zahlreiche Untersuchungen belegen für **Methoxyessigsäure** die hodentoxische Wirkung. Ab einer Dosis von 100 mg Methoxyessigsäure/kg KG und Tag kommt es bei männlichen Ratten nach zweiwöchiger oraler Gabe zu den ersten Effekten wie einem erniedrigten Hodengewicht. Der NOAEL liegt bei 30 mg/kg KG und Tag (ECETOC 2005).

Auch für **Diethylenglykoldimethylether** und **Diethylenglykolmonomethylether** ist die hodenschädigende Wirkung (vermutlich über den Metaboliten Methoxyessigsäure) tierexperimentell gezeigt worden. Aus einer zweiwöchigen Inhalationsstudie an Ratten ist für **Diethylenglykoldimethylether** die niedrigste inhalative Effektkonzentration von 98 ml/m³ bestimmt und eine NOAEC von 30 ml/m³ abgeleitet worden (Du Pont de Nemours and Company 1989; Greim 1994; Hartwig und MAK Commission 2021). Während **Diethylenglykolmonomethylether** nach 13-wöchiger inhalativer Exposition bei Ratten bis zur höchsten getesteten Konzentration von 216 ml/m³ keine Effekte auf die Hoden verursacht (Dow Chemical Company 1984; Miller et al. 1985), kommt es nach sechswöchiger oraler Gabe ab 1800 mg/kg KG und Tag bei der gleichen Spezies zu einem erniedrigten relativen Hodengewicht und bei 3600 mg/kg KG und Tag zu einer Hodenatrophie und degenerierten Spermien in den Nebenhoden sowie zu Hypospermie (ECETOC 2005).

4.1.1.2 Weibliche Tiere

2-Methoxyethanol wirkt (vermutlich über den Metaboliten Methoxyessigsäure) toxisch auf die Corpora lutea in den Ovarien von Ratten. So kommt es nach 2- oder 4-wöchiger oraler Gabe (Schlundsonde) bei SD (CrI:CD(SD))-Ratten ab 100 mg/kg KG und Tag zu einer Hypertrophie der Corpora lutea, verlängerten Östruszyklen (kontinuierlicher Diöstrus) und einer Inhibierung der Ovulation. Der NOAEL liegt bei 30 mg/kg KG und Tag (Dodo et al. 2009; Taketa et al. 2011). Eine Fertilitätsstudie an SD (CrI:CD(SD))-Ratten mit oraler Gabe zwei Wochen vor der Verpaarung, zwei Wochen während der Paarungszeit bis zum 6. Gestationstag an weibliche Tiere und der Verpaarung mit unbehandelten männlichen Tieren führt ab der Dosis von 100 mg/kg KG und Tag zu einer geringeren mittleren Anzahl von Implantationen, einer geringeren mittleren Anzahl lebender Embryos und einer erhöhten Inzidenz von Postimplantationsverlusten (Dodo et al. 2009).

4.2 Entwicklungstoxizität

Zu **2-Methoxyethanol** liegt eine Vielzahl von Entwicklungstoxizitätsstudien vor. Eine Übersicht ist bei ECETOC (2005) dargestellt. Die bewertungsrelevanten Studien (Inhalation bis 25 ml/m³, orale Aufnahme bis 50 mg/kg KG und Tag) sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

2-Methoxyethanol führt über den Metaboliten Methoxyessigsäure bei Ratten, Mäusen, Kaninchen und Affen nach inhalativer, oraler und dermaler Gabe zu entwicklungstoxischen, einschließlich teratogenen Effekten. Nach Inhalation liegen die LOAEC für Entwicklungstoxizität bei 25 ml 2-Methoxyethanol/m³ (Ratte; Driscoll et al. 1998) bzw. 50 ml 2-Methoxyethanol/m³ (Maus; Hanley et al. 1984) und die entsprechenden NOAEC bei 10 ml 2-Methoxyethanol/m³ (Ratte, Maus; Hanley et al. 1984). Für das Kaninchen leiten die Autoren eine NOAEC von 10 ml/m³ ab. Bei dieser Konzentration treten jedoch statistisch signifikant erhöhte Prozentsätze an Implantationen und an Würfen mit Resorptionen sowie von verzögerten Ossifikationen des Brustbeins auf. Der Anteil der resorbierten Implantationen (Kontrolle: 4 % (7/180); 3 ml/m³: 8 % (14/186); 10 ml/m³: 11 % (23/210)* (*signifikant unterschiedlich zum Kontrollwert); 50 ml/m³: 24 % (46/191)*; historische Kontrollen des Labors: 9 ± 4 %; Bereich: 4–18 %) und Würfe mit Resorptionen (Kontrolle: 22 % (5/23); 3 ml/m³: 42 % (10/24); 10 ml/m³: 58 % (14/24)*; 50 ml/m³: 67 % (16/24)*; historische Kontrollen des Labors: 39 ± 13 %; Bereich: 15–67 %) liegt bei 10 ml/m³ im Bereich der historischen Kontrolle des Labors. Die verzögerten Ossifikationen (Fetenbasis (Wurfbasis), Kontrolle: 82/173 (23/23); 3 ml/m³: 93/172 (23/23); 10 ml/m³: 123/187 (23/24)*; 50 ml/m³: 127/143 (22/22)*) sehen die Autoren im Bereich der „normalen“ Variabilität dieser Spezies, ohne dies weiter auszuführen (Hanley et al. 1984). Nach Ansicht der Kommission handelt es sich um einen Grenzfall. Da bei 10 ml/m³ Effekte nicht auszuschließen sind, keine Maternaltoxizität auftritt und der Stoff zu einer bekannten Gruppe teratogener Stoffe gehört, wird die NOAEC für Entwicklungstoxizität für das Kaninchen in dieser Studie konservativ bei 3 ml/m³ festgesetzt (LOAEC 10 ml/m³).

Die LOAEL (lowest observed adverse effect level) für Entwicklungstoxizität nach oraler Gabe liegen bei 25 bzw. 31 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag (Ratte, Maus; Nagano et al. 1981; Nelson et al. 1989; Toraason et al. 1985) bzw. 12 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag (Affe; Scott et al. 1989). Für Ratten liegt der orale NOAEL für Teratogenität bei 16 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag (Nelson et al. 1989), während ein NOAEL für Entwicklungstoxizität für die Spezies Maus und Affe nicht ableitbar ist (Tabelle 4.1.3 in ECETOC 2005; Nagano et al. 1981; Scott et al. 1989). Für Kaninchen liegen keine Untersuchungen mit oraler Exposition zur Entwicklungstoxizität vor. In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität mittels Langzeitstudien (Reproductive Assessment by Continuous Breeding) an Ratten hat sich nach Trinkwassergabe ein NOAEL von etwa 15 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag ergeben, falls die 2. Generation mit dem 5. Wurf der 1. Generation erzeugt wurde. Wenn jedoch der 2. Wurf zur Erzeugung der 2. Generation verwendet worden ist, konnte kein NOAEL für eine erniedrigte Anzahl lebender Nachkommen in der F1-Generation abgeleitet werden (Gulati et al. 1991; NTP 1990 a, b). Jedoch ist zu dieser Studie anzumerken, dass aufgrund des Effektes von 2-Methoxyethanol auf die In-utero-Entwicklung und die paternalen Hoden/Spermien die Fetotoxizität mit der Fertilität interferieren kann (ECETOC 2005). Bei Wistar-Ratten ist es nach dermaler okklusiver Applikation vom 6. bis zum 15. Gestationstag ab der niedrigsten Dosis von 50 mg 2-Methoxyethanol/kg KG und Tag vermehrt zu Fehlbildungen sowie Embryo- und Fetotoxizität gekommen. Ein NOAEL konnte nicht abgeleitet werden (Hellwig 1993 in ECETOC 2005). Dieser unveröffentlichte Studienbericht lag nicht vor.

Zu **2-Methoxyethylacetat** gibt es nur eine Vorstudie zur Entwicklungstoxizität. Neunundvierzig trächtige CD-1-Mäuse erhielten 1225 mg 2-Methoxyethylacetat/kg KG und Tag vom 6. bis zum 13. Gestationstag per Schlundsonde verabreicht. Die Auswertung ist gemäß dem Chernoff-Kavlock-Protokoll durchgeführt worden. Es sind bei den Muttertieren keine Todesfälle aufgetreten. Unter 31 Würfen war kein lebender Fetus (Hardin et al. 1987). Da 2-Methoxyethylacetat schnell zu 2-Methoxyethanol hydrolysiert wird, wird für diesen Stoff ebenfalls ein teratogenes Potenzial angenommen (ECETOC 2005; Henschler 1984).

Zu **Methoxyessigsäure** liegen wenige Studien vor, die jedoch das ausgeprägte entwicklungstoxische und insbesondere das teratogene Potenzial belegen. Ab welcher Dosis teratogene Effekte auftreten, ist jedoch nicht bekannt; vermutlich bei geringeren Dosen/Konzentrationen im Vergleich zu 2-Methoxyethanol (ECETOC 2005).

Bei Wistar-Ratten haben sich nach oraler Gabe am 12. Gestationstag Methoxyessigsäure und 2-Methoxyethanol auf äquimolarer Basis als ähnlich potent hinsichtlich der Auslösung von Defekten an Herz, Schwanz und Gliedmaßen sowie Hydronephrose erwiesen. So liegt der Anteil an Feten mit Defekten der Gliedmaßen bei 9,3% bei 2,07 mmol (158 mg/kg KG) 2-Methoxyethanol und bei 60,6% bei 4,14 mmol (315 mg/kg KG) 2-Methoxyethanol. Nach Gabe von 2,07 mmol (190 mg/kg KG) bzw. 4,14 mmol (380 mg/kg KG) Methoxyessigsäure beträgt der Anteil 14,4% bzw. 69,1% (Ritter et al. 1985).

Die entwicklungstoxische und insbesondere die teratogene Wirkung ist auch für **Diethylenglykoldimethylether** und **Diethylenglykolmonomethylether** tierexperimentell gezeigt worden. Nach Inhalation nur über die Nase steht für **Diethylenglykoldimethylether** bei Ratten ab 25 ml/m³ bei den Feten eine erhöhte Inzidenz skelettaler Variationen ohne Maternaltoxizität im Vordergrund. Bei 400 ml/m³ sind bereits 100% Resorptionen zu beobachten (Driscoll et al. 1998). Bei Mäusen und Kaninchen wird für Diethylenglykoldimethylether nach Schlundsondengabe mit zunehmender Dosis der Übergang von skelettalen Variationen zu Fehlbildungen und zum intrauterinen Fruchttod deutlich (Hartwig und MAK Commission 2021; Price et al. 1987; Schwetz et al. 1992). Die niedrigsten Effektdosen liegen für Mäuse bei 125 mg/kg KG und Tag (NOAEL 62,5 mg/kg KG und Tag; Hartwig und MAK Commission 2021; Price et al. 1987) und für Kaninchen bei 50 mg/kg KG und Tag (NOAEL 25 mg/kg KG und Tag; Hartwig und MAK Commission 2021; Schwetz et al. 1992). **Diethylenglykolmonomethylether** führt in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten nach Schlundsondengabe ab 600 mg/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität bei den Feten zu erniedrigtem Körpergewicht, reduzierten Ossifikationen von Sternebrae und Wirbeln sowie viszerale Variationen (Yamano et al. 1993). Mit zunehmender Dosis treten bei dieser Spezies vermehrt skelettale Variationen und Fehlbildungen von Wirbeln und Rippen sowie viszerale Variationen und Fehlbildungen, vor allem des kardiovaskulären Systems, auf (Hardin et al. 1986; Yamano et al. 1993). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 200 mg/kg KG und Tag (Yamano et al. 1993).

Tab. 1 Bewertungsrelevante Entwicklungstoxizitätsstudien nach Verabreichung von 2-Methoxyethanol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Inhalation^{a)}			
Ratte , F344, 30–31 ♀	GD 6–15 , 0, 3, 10, 50 ml/m ³ , 6 h/Tag, Untersuchung GD 21, ähnlich OECD TG 414	keine NOAEC für Maternaltoxizität; ab 3 ml/m³: Muttertiere: Hämoglobin ↓, Hämatokrit ↓; 10 ml/m³: NOAEC für Entwicklungstoxizität; 50 ml/m³: Muttertiere: Erythrozytenzahl ↓, abs. Lebergewicht ↑; Feten: skelettale Variationen ↑	Hanley et al. 1984
Ratte , Crl:CD BR, 25–26 ♀	GD 7–16 , 0, 25 ml/m ³ , Einsatz als Positivkontrolle, 6 h/Tag, nur über die Nase, Untersuchung GD 22	25 ml/m³: Muttertiere: rel. Lebergewicht ↑, Futterverbrauch ↓; Feten: verzögerte Ossifikationen (Schädelknochen, v. a. Interparietale, Parietale, Supraoccipitale), skelettale Variationen ↑ (rudimentäre Lumbalrippen)	Driscoll et al. 1998

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, CF-1, 30–32 ♀	GD 6–15, 0, 10, 50 ml/m ³ , 6 h/Tag, Untersuchung GD 18, ähnlich OECD TG 414 (eine Konzentration weniger)	10 ml/m³: NOAEC für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; 50 ml/m³: Muttertiere: KG-Zunahme ↓; Feten: skelettale Variationen ↑, einseitige testikuläre Hypoplasie ↑	Hanley et al. 1984
Kaninchen, Weiße Neuseeländer, 29–30 ♀	GD 6–18, 0, 3, 10, 50 ml/m ³ , 6 h/Tag, Untersuchung GD 29, ähnlich OECD TG 414	3 ml/m³: NOAEC für Entwicklungstoxizität (siehe Text); 10 ml/m³: NOAEC für Entwicklungstoxizität laut den Autoren; NOAEC für Maternaltoxizität; ab 10 ml/m³: Feten: Resorptionen ↑ (Kontrolle: 4 % (7/180); 3 ml/m ³ : 8 % (14/186); 10 ml/m ³ : 11 % (23/210)*; 50 ml/m ³ : 24 % (46/191)*; historische Kontrollen des Labors: 9 ± 4 %; Bereich: 4–18 %), Anteil der Würfe mit Resorptionen ↑ (Kontrolle: 22 % (5/23); 3 ml/m ³ : 42 % (10/24); 10 ml/m ³ : 58 % (14/24)*; 50 ml/m ³ : 67 % (16/24)*; historische Kontrollen des Labors: 39 ± 13 %; Bereich: 15– 67 %), reduzierte Ossifikationen der Sternebrae: Fetenbasis (Wurfbasis) (Kontrolle: 82/173 (23/23); 3 ml/m ³ : 93/172 (23/23); 10 ml/m ³ : 123/187 (23/24)*; 50 ml/m ³ : 127/143 (22/22)*); 50 ml/m³: Muttertiere: KG-Zunahme ↓ (bei statistisch signifikant höherem KG am GD 6), abs. Lebergewicht ↑; Feten: KG ↓, viszerale Fehlbildungen ↑ (besonders betroffen: Herz, Milz, Niere), skelettale Fehlbildungen ↑, skelettale und viszerale Variationen ↑	Hanley et al. 1984
Oral			
Ratte, Sprague Dawley, 9–12 ♀	GD 7–18, 0; 0,006; 0,012; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5% in Flüssignahrung (0, 16, 31, 73, 140, 198, 290, 620 mg/kg KG und Tag), Flüssignahrung, Untersuchung GD 20, ähnlich OECD TG 414 (geringere Tierzahl, mehr Dosierungen, einzelne Variationen bzw. Fehlbildungen nicht dargestellt, nur Gesamtzahl)	16 mg/kg KG: NOAEL für Teratogenität; ab 16 mg/kg KG: Feten: KG ↓ (nicht auf Wurf bezogen); 31 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; ab 31 mg/kg KG: Feten: viszerale u. skelettale Fehlbildungen ↑ (doppelte u./od. fehlplatzierte Aorten u./od. ventrikuläre Septumdefekte; fusionierte Rippen, fehlende Wirbel); ab 140 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓; Feten: 100 % Mortalität	Nelson et al. 1989
Ratte, Sprague Dawley, Dosisgruppen: 8 ♀, Kontrollgruppe: 11 ♀	GD 7–13, 0, 25, 50, 100 mg/kg KG und Tag, Gavage, Untersuchung GD 20, Fokus auf Untersuchung des Herzens	kein NOAEL für Entwicklungstoxizität; 25 mg/kg KG: Feten: EKG: verlängerte QRS-Welle (Hinweis auf intraventrikuläre Leitungsstörung); 50 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; Feten: kardiovaskuläre Fehlbildungen ↑ (v.a. ventrikuläre Septumdefekte u. rechter Ductus arteriosus); 100 mg/kg KG: Muttertiere: 100 % Resorptionen	Toraason et al. 1985

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , VAF Crl: CD BR Auszucht Sprague Dawley, Dosisgruppen: 20 ♀ u. 20 ♂, Kontrollgruppe: 40 ♀ u. 40 ♂	Reproductive Assessment by Continuous Breeding (RACB) , 2 Generationen, ca. 20 Wo. Exposition; Entwicklung eines Protokolls für Ratten; <u>zur Generierung der 2. Generation:</u> <u>2. Wurf der 1. Generation verwendet:</u> 0; 0,01; 0,03; 0,1 % im Trinkwasser (0; F0: ♀: 12,7; 36,3; 122,1 mg/kg KG u. d, ♂: 8,8; 23,6; 75,8 mg/kg KG u. d; F1: ♀: 15,0; 40,8 mg/kg KG u. d, ♂: 9,1; 27,2 mg/kg KG u. d); <u>zur Generierung der 2. Generation:</u> <u>5. Wurf der 1. Generation verwendet:</u> 0; 0,006; 0,012; 0,024 % im Trinkwasser (0; F0: ♀: 7,3; 15,3; 32,7 mg/kg KG u. d, ♂: 5,0; 9,6; 20,9 mg/kg KG u. d; F1: ♀: 7,1; 14,2; 24,6 mg/kg KG u. d, ♂: 3,9; 8,1; 15,6 mg/kg KG u. d)	<u>2. Wurf:</u> 0,01 %: F1: Anzahl lebender Nachkommen ↓; 0,03 %: F0: Anzahl lebender Nachkommen/Wurf ↓ (♂, ♀, kombiniert); 0,1 %: F0: Fertilitätsindex ↓ (5 %, Kontrolle: 100 %); <u>5. Wurf:</u> 0,012 %: NOAEL (F0 ♀: 15,3; F1 ♀: 14,2 mg/kg KG); 0,024 %: F0, F1: Anzahl lebender Nachkommen/Wurf ↓; Fetotoxizität kann mit der Fertilität interferieren (ECETOC 2005); siehe Abschnitt 4.1.1 (ausgeprägte Hodentoxizität)	Gulati et al. 1991; NTP 1990 a, b
Maus , ICR, 21–24 ♀	GD 7–14 , 0, 31, 63, 125, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, Vehikel: entionisiertes Wasser, Untersuchung GD 18, Fokus auf externe u. skelettale Untersuchung	kein NOAEL für Entwicklungstoxizität; ab 31 mg/kg KG: <u>Feten:</u> skelettale Variationen ↑ (gegabelte od. gespaltene Halswirbelsäule); 125 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; ab 125 mg/kg KG: <u>Feten:</u> KG ↓; ab 250 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓; <u>Feten:</u> Mortalität ↑, externe Fehlbildungen (Exenzephalie, Oligodaktylie, Nabelhernien), skelettale Fehlbildungen (fusionierte Rippen, fusionierte od. fehlende Wirbel, Spina bifida occulta); 500 mg/kg KG: <u>Feten:</u> nur ein lebender Fetus (mit Exenzephalie, fehlgebildete Finger); 1000 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Leukopenie, <u>Feten:</u> 100 % Mortalität	Nagano et al. 1981
Affe , Macaca fascicularis, Dosisgruppen: 8–14 ♀, Kontrollgruppe: 6 ♀, Ethanolgruppe: 3 ♀	GD 20–45 , 0, 12, 24, 36 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, Vehikel: Wasser, Kontrollgruppen: Gruppe 1: ohne Schlundsonde, Gruppe 2: Schlundsonde mit gleichen Volumen an Ethanol, Untersuchung GD 100	kein NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; ab 12 mg/kg KG: <u>Muttertier:</u> leichte Anorexie; 12 mg/kg KG: <u>Feten:</u> 4/14 intrauteriner Tod; 24 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Anorexie u. daher Schlundsondengabe von Brei u./od. Elektrolyten, <u>Feten:</u> 3/11 intrauteriner Tod (1 davon: Spontanabort); 36 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> schwere Anorexie u. daher Gavagegabe von Brei u./od. Elektrolyten, <u>Feten:</u> 8/8 intrauteriner Tod, ein Fetus mit externen Fehlbildungen (Fehlen jeweils eines Fingers an beiden Vordergliedmaßen); Halbwertszeit von Methoxyessigsäure im Serum der Muttertiere ca. 20 h	Scott et al. 1989
Dermal			
Ratte , Wistar, 45–50 ♀	GD 6–15 , 0, 50, 100, 290, 480, 770, 970 mg/kg KG u. d, okklusiv, 6 h/d, Untersuchung GD 20, vermutlich ähnlich OECD TG 414	kein NOAEL für Entwicklungstoxizität; 50 mg/kg KG: <u>Feten:</u> Fehlbildungen ↑, Feto- u. Embryotoxizität; 100 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓, Postimplantationsverluste (26,5 %); <u>Feten:</u> Fehlbildungen ↑; 290 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Postimplantationsverluste (99,4 %); <u>Feten:</u> 5 fehlgebildete Feten; ab 480 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG ↓, keine Würfe, Resorptionen 100 %	Hellwig 1993 zitiert in ECETOC 2005 Studienbericht nicht vorliegend

^{a)} wenn nicht anders angegeben, Ganzkörperexposition

d: Tag; EKG: Elektrokardiogramm; GD: Gestationstag; TG: Test Guideline (Prüfrichtlinie); *: signifikant unterschiedlich zum Kontrollwert

Fazit: 2-Methoxyethanol bzw. 2-Methoxyethylacetat besitzen unter den Glykolethern die höchste entwicklungstoxische Potenz. Die Wirkung wird über den Metaboliten Methoxyessigsäure vermittelt. Teratogene Effekte betreffen Skelett sowie innere Organe, wobei Fehlbildungen von Rippen und Wirbelkörpern sowie kardiovaskuläre Fehlbildungen im Vordergrund stehen. Bei höheren Dosierungen kommt es zum intrauterinen Tod der Embryos/Feten. Die bewertungsrelevanten NOAEC/NOAEL bzw. LOAEC/LOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratte, Maus, Kaninchen und Affen nach Gabe von 2-Methoxyethanol sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Tab. 2 Bewertungsrelevante NOAEC/L und LOAEC/L für Entwicklungstoxizität nach Verabreichung von 2-Methoxyethanol

Spezies, Endpunkt, Applikation	NOAEC/NOAEL	LOAEC/LOAEL	Literatur
Ratte			
pränatal, inhalativ	10 ml/m ³	50 ml/m ³	Hanley et al. 1984
pränatal, inhalativ	–	25 ml/m ³	Driscoll et al. 1998
pränatal, oral	16 mg/kg KG u. Tag	25 bzw. 31 mg/kg KG u. Tag	Nelson et al. 1989; Toraason et al. 1985
pränatal, dermal-okklusiv	–	50 mg/kg KG u. Tag	ECETOC 2005
Maus			
pränatal, inhalativ	10 ml/m ³	50 ml/m ³	Hanley et al. 1984
pränatal, oral	–	31 mg/kg KG u. Tag	Nagano et al. 1981
Kaninchen			
pränatal, inhalativ	3 ml/m ³	10 ml/m ³	Hanley et al. 1984
Affe (Makaken)			
pränatal, oral	–	12 mg/kg KG u. Tag	Scott et al. 1989

5 Bewertung

Fruchtschädigende Wirkung

Humandaten

Es liegen mehrere Studien zur Untersuchung des Einflusses einer beruflichen Exposition gegen Glykolether auf das Auftreten von kongenitalen Fehlbildungen vor, die aber keine konkrete Aussage zu möglichen entwicklungstoxischen Effekten von 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat und Methoxyessigsäure zulassen.

Tierdaten

2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat besitzen unter den Glykolethern die stärkste entwicklungstoxische Potenz. Die Wirkung wird über den Metaboliten Methoxyessigsäure vermittelt. Teratogene Effekte betreffen Skelett sowie innere Organe, wobei Fehlbildungen von Rippen und Wirbelkörpern sowie kardiovaskuläre Fehlbildungen im Vordergrund stehen. Bei höheren Dosierungen kommt es zum intrauterinen Tod der Embryos/Feten. Die bewertungsrelevanten NOAEC/NOAEL bzw. LOAEC/LOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratte, Maus, Kaninchen und Affen sind in [Tabelle 2](#) dargestellt. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei der Ratte liegt bei 10 ml 2-Methoxyethanol/m³ und beim Kaninchen bei 3 ml 2-Methoxyethanol/m³. Für orale Gabe lässt sich nur für die Ratte ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 16 mg/kg KG und Tag ableiten.

Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe

Zwischen dem MAK-Wert von 2-Methoxyethanol von 1 ml/m^3 und den NOAEC für Entwicklungstoxizität (siehe oben) sind keine ausreichenden Abstände gegeben. Der MAK-Wert von 2-Methoxyethanol wurde im Jahre 2008 über eine Regressionsgerade aus Feldstudien in Korrelation zum BAT-Wert von $15 \text{ mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin}$ abgeleitet (Hartwig 2009). Da für den MAK-Wert von 2-Methoxyethanol die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe B gilt, kann aufgrund der korrelativen Ableitung die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe B auf den BAT-Wert von $15 \text{ mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin}$ übertragen werden. Dies gilt auch für Methoxyessigsäure und 2-Methoxyethylacetat, Diethylenglykoldimethylether und Diethylenglykolmonomethylether, da sie über Methoxyessigsäure metabolisiert werden.

Hinweis auf Voraussetzung für Schwangerschaftsgruppe C

Für die Situation am Arbeitsplatz sind die Inhalationsstudien am relevantesten. Daher werden als Ausgangspunkt die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei der Ratte von $10 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ und beim Kaninchen von $3 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ verwendet. Für die Extrapolation auf die Situation des Menschen am Arbeitsplatz wird für die Ratte das PBPK-Modell von Gargas et al. (2000) zugrunde gelegt ($10 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ bei der trächtigen Ratte entsprechen $12 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ bei 8-stündiger ausschließlich inhalativer Exposition beim Menschen). Zusätzlich sind die dermale Aufnahme aus der Gasphase, die etwa so hoch ist wie die inhalative Aufnahme, und das erhöhte Atemvolumen zu berücksichtigen (Probandenstudie mit Maskeninhalation in Ruhe). Da der Faktor für das erhöhte Atemvolumen (1:2) die Extrapolation von 6 h aus dem Tierversuch auf 8 h am Arbeitsplatz berücksichtigt, das PBPK-Modell aber diese Extrapolation enthält, ergibt sich für das erhöhte Atemvolumen ein Faktor von 0,66 (1:1,5; Hartwig und MAK Commission 2017). Daraus resultiert eine Luftkonzentration c von $4,77 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ ($c/0,66 + c = 12 \text{ ml/m}^3$), die die inhalative und dermale Aufnahme berücksichtigt. Für das Kaninchen gibt es kein PBPK-Modell, daher errechnet sich aus der NOAEC von 3 ml/m^3 unter Berücksichtigung der 6-stündigen Exposition und des erhöhten Atemvolumens (1:2) eine Luftkonzentration von $1,5 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$. Die dermale Aufnahme aus der Gasphase ist bereits beinhaltet, da die Tiere ganzkörperexponiert worden sind und angenommen wird, dass die dermale Aufnahme bei Kaninchen und Mensch gleich hoch ist. Ausgehend von den errechneten Luftkonzentrationen aus dem Versuch mit Ratten von $4,77 \text{ ml/m}^3$ und dem mit Kaninchen von $1,5 \text{ ml/m}^3$ ergibt sich, dass bei einem Abstand von Faktor 10, also bei **0,47 bzw. 0,15 ml/m^3** , eine fruchtschädigende Wirkung von 2-Methoxyethanol unwahrscheinlich ist.

Die Umrechnung der 2-Methoxyethanol-Luftkonzentrationen in eine Urinkonzentration an Methoxyessigsäure basiert auf den Daten der Probandenstudie von Groeseneken et al. (1989) nach Exposition gegen $5 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ (über Atemmaske unter Ruhebedingungen). Die Exposition von 4 mal 50 min (200 min) entspricht einer mittleren Gesamtaufnahme von $19,4 \text{ mg 2-Methoxyethanol}$, wovon nach 24 Stunden $15,3\%$ (ca. 3 mg) als Methoxyessigsäure ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 2.1). Umgerechnet auf eine 8-stündige Exposition entspricht dies $7,2 \text{ mg Methoxyessigsäure}$ ($3 \text{ mg Methoxyessigsäure} \times 480 \text{ min}/200 \text{ min}$). Unter Berücksichtigung, dass dieselbe Menge zusätzlich über die Haut und über das erhöhte Atemvolumen aufgenommen wird ($3 \times 7,2 \text{ mg}$, insgesamt $21,6 \text{ mg}$), ergibt sich nach 8-stündiger Exposition eine Ausscheidung von $7,2 \text{ mg Methoxyessigsäure}$ ($21,6 \text{ mg Methoxyessigsäure} \times 8/24$). Umgerechnet auf Kreatinin beträgt die Ausscheidung $16,7 \text{ mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin}$, da die Kreatininausscheidung bei $1,3 \text{ g}/24 \text{ h}$ (Wehrauch et al. 2000) liegt (in 8 Stunden entsprechend $0,43 \text{ g Kreatinin}$; $7,2 \text{ mg Methoxyessigsäure}/0,43 \text{ g Kreatinin}$). Die Einbeziehung des geschätzten Akkumulationsfaktors von 5 für die Extrapolation von 8 h auf das Fließgleichgewicht (siehe Abschnitt 2.1) führt nach wiederholter 8-stündiger Exposition gegen $5 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ zu einer Konzentration von $83,5 \text{ mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin}$ ($5 \times 16,7 \text{ mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin}$). Eine wiederholte 8-stündige Exposition gegen $1 \text{ ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ entspricht daher einer Urinkonzentration von $16,7 \text{ mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin}$ im Fließgleichgewicht.

Die errechneten Luftkonzentrationen von $0,47$ (Ratte) bzw. $0,15$ (Kaninchen) $\text{ml 2-Methoxyethanol/m}^3$ entsprechen somit **7,8 bzw. 2,5 $\text{mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin}$** .

Aus den beschriebenen Daten und toxikokinetischen Berechnungen ergibt sich, dass bis zu einer Urinkonzentration von 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist.

Da die entwicklungstoxische Wirkung über die Methoxyessigsäure vermittelt wird, gilt als Voraussetzung für Gruppe C eine Urinkonzentration von 2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin für 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat, Methoxyessigsäure, Diethylenglykoldimethylether und Diethylenglykolmonomethylether, für die ein BAT-Wert für den Parameter Methoxyessigsäure abgeleitet wurde.

Es ist zu beachten, dass aufgrund der Akkumulation Urinmessungen der Methoxyessigsäure am Schichtende am Ende der Arbeitswoche nach mindestens 2-wöchiger Exposition vorzunehmen sind.

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

- Aasmoe L, Aarbakke J (1997) Gender difference in the elimination of 2-methoxyethanol, methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 27(12): 1237–1244. <https://doi.org/10.1080/004982597239822>
- Bolt HM, Golka K (1990) Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring: a case report. *Br J Ind Med* 47(5): 352–353. <https://doi.org/10.1136/oem.47.5.352>
- Butterworth M, Creasy D, Timbrell JA (1995) The detection of subchronic testicular damage using urinary creatine: studies with 2-methoxyethanol. *Arch Toxicol* 69(3): 209–211. <https://doi.org/10.1007/s002040050160>
- Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha M-C, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HEK, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananché B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L, Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group (1997) Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 8(4): 355–363
- Cordier S, Szabova E, Fevotte J, Bergeret A, Plackova S, Mandereau L (2001) Congenital malformations and maternal exposure to glycol ethers in the Slovak Republic. *Epidemiology* 12(5): 592–593. <https://doi.org/10.1097/00001648-200109000-00029>
- Dayan C, Hales BF (2014) Effects of ethylene glycol monomethyl ether and its metabolite, 2-methoxyacetic acid, on organogenesis stage mouse limbs in vitro. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 101(3): 254–261. <https://doi.org/10.1002/bdrb.21108>
- Dodo T, Taketa Y, Sugiyama M, Inomata A, Sonoda J, Okuda Y, Mineshima H, Hosokawa S, Aoki T (2009) Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 1) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of ethylene glycol monomethyl ether in female rats. *J Toxicol Sci* 34 Suppl 1: SP121–SP128. <https://doi.org/10.2131/jts.34.s121>
- Dow Chemical Company (1984) Diethylene glycol monomethyl ether (DEGME): 13-week vapor inhalation study in rats. NTIS/OTS0520311. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0520311.xhtml>, abgerufen am 24 Nov 2023
- Driscoll CD, Valentine R, Staples RE, Chromey NC, Kennedy GL (1998) Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 21(2): 119–136. <https://doi.org/10.3109/01480549809011642>
- Du Pont de Nemours and Company (1989) Subchronic inhalation toxicity study on diglyme with cover letter dated 05/16/89. NTIS/OTS0000553-2, New Doc ID FYI-OTS-0589-0553. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS00005532.xhtml>, abgerufen am 21 Jun 2023
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition), volume I. Technical Report No. 95. Brussels: ECETOC. <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-095-Vol-I.pdf>, abgerufen am 12 Apr 2023
- El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Morris DL, Legator MS (2002) Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: clinical and cytogenetic findings. *Arch Environ Health* 57(4): 371–376. <https://doi.org/10.1080/00039890209601424>
- El-Zein R, Albrecht T, Knutson E, Legator MS, Abdel-Rahman SZ (2007) Reduction in telomere length in individuals exposed in utero to glycol ether. *Arch Environ Occup Health* 62(3): 161–163. <https://doi.org/10.3200/AEOH.62.3.161-163>

- Foote RH, Farrell PB, Schlafer DH, McArdle MM, Trouern-Trend V, Simkin ME, Brockett CC, Giles JR, Li J (1995) Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod Toxicol* 9(6): 527–539. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(95\)02003-9](https://doi.org/10.1016/0890-6238(95)02003-9)
- Fromme H, Nitschke L, Boehmer S, Kiranoglu M, Göen T, for the HBMnet (2013) Exposure of German residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. *Chemosphere* 90(11): 2714–2721. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.11.051>
- Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM (2000) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 165(1): 53–62. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8928>
- Greim H, Hrsg (1994) Diethylenglykoldimethylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 20. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11196d0020>
- 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>
- Gulati DK, Hope E, Teague J, Chapin RE (1991) Reproductive toxicity assessment by continuous breeding in Sprague-Dawley rats: a comparison of two study designs. *Fundam Appl Toxicol* 17(2): 270–279. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(91\)90218-s](https://doi.org/10.1016/0272-0590(91)90218-s)
- Ha M-C, Cordier S, Dananché B, Bergeret A, Mandereau L, Bruno F (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occup Hyg* 2: 417–421
- Hanley TR Jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA (1984) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 75(3): 409–422. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(84\)90178-9](https://doi.org/10.1016/0041-008x(84)90178-9)
- Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1986) Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol* 6(3): 430–439. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(86\)90216-2](https://doi.org/10.1016/0272-0590(86)90216-2)
- Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen* 7(1): 29–48. <https://doi.org/10.1002/tcm.1770070106>
- 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>
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung. *MAK Collect Occup Health Saf* 2(1): 35–40. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mbrspivold0062>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Diethylenglykoldimethylether. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(1): Doc003. https://doi.org/10.34865/mb11196d_1ad
- HBM-Kommission (Kommission „Humanbiomonitoring“ des Umweltbundesamtes) (2014) Stoffmonographie für Glykolether, die zu Methoxyessigsäure verstoffwechselt werden – Referenz- und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für Methoxyessigsäure im Urin. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57: 244–257. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1901-4>
- Henschler D, Hrsg (1984) 2-Methoxyethylacetat. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 10. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11049d0010>
- Johanson G (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. *Crit Rev Toxicol* 30(3): 307–345. <https://doi.org/10.1080/10408440091159220>
- de Jong E, Louisse J, Verwei M, Blaauboer BJ, van de Sandt JJM, Woutersen RA, Rietjens IMCM, Piersma AH (2009) Relative developmental toxicity of glycol ether alkoxy acid metabolites in the embryonic stem cell test as compared with the in vivo potency of their parent compounds. *Toxicol Sci* 110(1): 117–124. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp083>
- Kezić S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 54(1): 38–43. <https://doi.org/10.1136/oem.54.1.38>
- Louisse J, Bai Y, Verwei M, van de Sandt JJM, Blaauboer BJ, Rietjens IMCM (2010) Decrease of intracellular pH as possible mechanism of embryotoxicity of glycol ether alkoxyacetic acid metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 245(2): 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.03.005>
- Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 3(1): 49–54. [https://doi.org/10.1016/s0272-0590\(83\)80172-9](https://doi.org/10.1016/s0272-0590(83)80172-9)
- Miller RR, Eisenbrandt DL, Gushow TS, Weiss SK (1985) Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol* 5(6, Part 1): 1174–1179. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(85\)90154-X](https://doi.org/10.1016/0272-0590(85)90154-X)
- Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Yamada T, Adachi H, Nishizawa T, Ozawa H, Nakaichi M, Okuda H, Minami K, Yamazaki K (1981) Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. *Toxicology* 20(4): 335–343. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(81\)90040-8](https://doi.org/10.1016/0300-483x(81)90040-8)
- Nelson BK, Vorhees CV, Scott WJ Jr, Hastings L (1989) Effects of 2-methoxyethanol on fetal development, postnatal behavior, and embryonic intracellular pH of rats. *Neurotoxicol Teratol* 11(3): 273–284. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(89\)90070-6](https://doi.org/10.1016/0892-0362(89)90070-6)
- NTP (National Toxicology Program) (1990 a) Final report on the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS No. 109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter five. PB90-252321. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB90252321.xhtml>, abgerufen am 24 Nov 2023

- NTP (National Toxicology Program) (1990 b) Final report on the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS No. 109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter two. PB90-252313. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB90252313.xhtml>, abgerufen am 24 Nov 2023
- Piersma AH, Janer G, Wolterink G, Bessems JGM, Hakkert BC, Slob W (2008) Quantitative extrapolation of in vitro whole embryo culture embryo-toxicity data to developmental toxicity in vivo using the benchmark dose approach. *Toxicol Sci* 101(1): 91–100. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm253>
- Price CJ, Kimmel CA, George JD, Marr MC (1987) The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundam Appl Toxicol* 8(1): 115–126. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(87\)90107-2](https://doi.org/10.1016/0272-0590(87)90107-2)
- Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM (1985) Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. *Teratology* 32(1): 25–31. <https://doi.org/10.1002/tera.1420320105>
- Saavedra D, Arteaga M, Tena M (1997) Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 837(1): 126–137. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb56870.x>
- Schwetz BA, Price CJ, George JD, Kimmel CA, Morrissey RE, Marr MC (1992) The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 19(2): 238–245. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(92\)90157-d](https://doi.org/10.1016/0272-0590(92)90157-d)
- 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
- Scofield EH, Henderson WM, Funk AB, Anderson GL, Smith MA (2006) Diethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monomethyl ether and the metabolite, 2-methoxyacetic acid affect in vitro chondrogenesis. *Reprod Toxicol* 22(4): 718–724. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.05.005>
- Scott WJ Jr, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H (1989) Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* 39(4): 363–373. <https://doi.org/10.1002/tera.1420390408>
- Shaw GM, Velie EM, Katz EA, Morland KB, Schaffer DM, Nelson V (1999) Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Epidemiology* 10(2): 124–129
- Taketa Y, Inomata A, Hosokawa S, Sonoda J, Hayakawa K, Nakano K, Momozawa Y, Yamate J, Yoshida M, Aoki T, Tsukidate K (2011) Histopathological characteristics of luteal hypertrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether with a comparison to normal luteal morphology in rats. *Toxicol Pathol* 39(2): 372–380. <https://doi.org/10.1177/01926233103888429>
- Toraason M, Stringer B, Stober P, Hardin BD (1985) Electrocardiographic study of rat fetuses exposed to ethylene glycol monomethyl ether (EGME). *Teratology* 32(1): 33–39. <https://doi.org/10.1002/tera.1420320106>
- Weihrauch M, Schulze B, Schaller KH, Lehnert G (2000) Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Harn. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*. 9. Lieferung. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0009>
- Welsch F (1992) In vitro approaches to the elucidation of mechanisms of chemical teratogenesis. *Teratology* 46(1): 3–14. <https://doi.org/10.1002/tera.1420460103>
- Welsch F (2005) The mechanism of ethylene glycol ether reproductive and developmental toxicity and evidence for adverse effects in humans. *Toxicol Lett* 156(1): 13–28. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.08.010>
- Welsch F, Blumenthal GM, Conolly RB (1995) Physiologically based pharmacokinetic models applicable to organogenesis: extrapolation between species and potential use in prenatal toxicity risk assessments. *Toxicol Lett* 82–83: 539–547. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03499-4](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03499-4)
- Yamano T, Noda T, Shimizu M, Morita S, Nagahama M (1993) Effects of diethylene glycol monomethyl ether on pregnancy and postnatal development in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 24(2): 228–235. <https://doi.org/10.1007/BF01141352>