

# 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat, Methoxyessigsäure, Diethylenglykoldimethylether und Diethylenglykolmonomethylether: Bei welcher inneren Belastung mit Methoxyessigsäure (Ausgangsstoff oder Metabolit der genannten Stoffe) ist eine Schädigung des Ungeborenen nicht anzunehmen?

Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der DFG  
 Michaelsen S<sup>1</sup>, Bartsch R<sup>1</sup>, Brinkmann B<sup>1</sup>, Schriever-Schwemmer G<sup>1</sup>, Weistenhöfer W<sup>2</sup>, Drexler H<sup>2</sup>, Hartwig A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für angewandte Biowissenschaften, Karlsruhe  
<sup>2</sup> Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Erlangen

## Hintergrund

- Eine fruchtschädigende Wirkung ist bei Einhaltung des BAT-Wertes von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin am Arbeitsplatz nicht auszuschließen (Schwangerschaftsgruppe B).
- Bei welcher inneren Belastung ist eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen?

## Methoden

Auswertung publizierter Arbeitsplatzstudien nach Exposition gegen 2-Methoxyethanol und andere Glykolether, zahlreicher **Entwicklungstoxizitätsstudien** nach Exposition gegen 2-Methoxyethanol, Diethylenglykoldimethylether und Diethylenglykolmonomethylether an verschiedenen Tierspezies sowie von Daten zur **Toxikokinetik bei Mensch und Tier**.

## Ergebnisse

**Tabelle:** Bewertungsrelevante NOAEC und LOAEC für Entwicklungstoxizität nach pränataler, inhalativer Gabe von 2-Methoxyethanol

NOAEC	LOAEC	Literatur
<b>Ratte</b>		
10 ml/m <sup>3</sup>	50 ml/m <sup>3</sup>	Hanley et al. 1984
--	25 ml/m <sup>3</sup>	Driscoll et al. 1998
<b>Kaninchen</b>		
3 ml/m <sup>3</sup>	10 ml/m <sup>3</sup>	Hanley et al. 1984

- Die entwicklungstoxische Wirkung wird über den Metaboliten Methoxyessigsäure vermittelt.
- In mehreren Arbeitsplatzstudien wurde das Auftreten von kongenitalen Fehlbildungen nach beruflicher Exposition gegen 2-Methoxyethanol untersucht. Aufgrund des Fehlens von Messdaten (Luft, Urin) ist keine quantitative Aussage zu entwicklungstoxischen Effekten von 2-Methoxyethanol bzw. Methoxyessigsäure möglich.
- Kritische entwicklungstoxische Effekte beim Tier sind teratogene Effekte, die Skelett sowie innere Organe betreffen, wobei Fehlbildungen von Rippen und Wirbelkörpern sowie kardiovaskuläre Fehlbildungen im Vordergrund stehen. Bei höheren Dosierungen kommt es zum intrauterinen Tod der Embryos/Feten.

Für die Lösungsmittelzusätze 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyethylacetat, Diethylenglykoldimethylether und Diethylenglykolmonomethylether sowie Methoxyessigsäure (Ausgangsstoff für die Herstellung von Chemikalien), gilt ein **Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT-Wert) von**

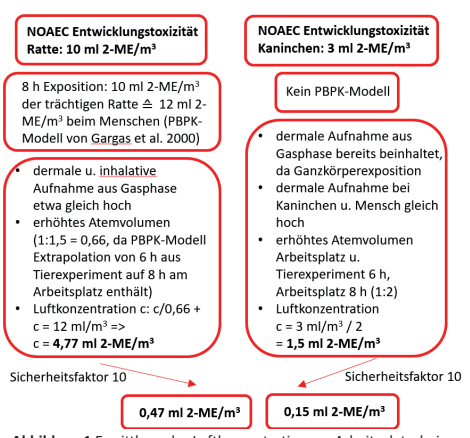
**15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin.**

Eine fruchtschädigende Wirkung bei Einhaltung des BAT-Wertes ist am Arbeitsplatz nicht auszuschließen: **Schwangerschaftsgruppe B.**

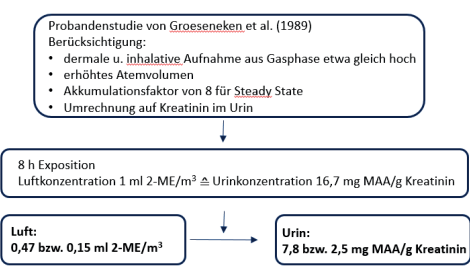
Die entwicklungstoxische Wirkung wird über den Metaboliten Methoxyessigsäure vermittelt.

Auf der Basis tierexperimenteller Daten lässt sich mittels toxikokinetischer Überlegungen und Berechnungen aus einer Probandenstudie ableiten, dass für den Menschen bis zu einer Urinkonzentration von **2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin**

eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist. In der MAK- und BAT-Werte-Liste sind die genannten Stoffe mit der Fußnote „Hinweis auf Voraussetzung für Gruppe C siehe Begründung“ versehen.



**Abbildung 1** Ermittlung der Luftkonzentration am Arbeitsplatz, bei der eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist. 2-ME: 2-Methoxyethanol



**Abbildung 2** Ermittlung einer inneren Belastung (Urinkonzentration), bei der eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist. 2-ME: 2-Methoxyethanol, MAA: Methoxyessigsäure

## Diskussion

- Einfache Glykolether wie 2-Methoxy- und 2-Ethoxyethanol besitzen ein teratogenes Potenzial. Verantwortlich dafür sind die entsprechenden Alkoxyessigsäure-Metaboliten (Methoxyessigsäure, Ethoxyessigsäure)
- Mit zunehmender Länge der Alkyl- und Alkoxykette: abnehmende Potenz der entwicklungstoxischen Wirkung (wie auch der reproduktionstoxischen und hämatotoxischen Wirkung) (ECETOC 2005)

## Schlussfolgerung

Mit der Vergabe des Hinweises auf Voraussetzung für Gruppe C ist auch für Frauen der gefahrlose Umgang bis zu einer Urinkonzentration von **2,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin** mit den genannten Stoffen möglich.

Driscoll CD, Valentine R, Staples RE, Chromey NC, Kennedy Jr GL (1998) Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. Drug Chem Toxicol 21: 119–136  
 ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, fourth edition. Technical Report No. 95, ECETOC, Brüssel, Belgien  
 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  
 Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vliem E (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. Int Arch Occup Environ Health 61(4): 243–247  
 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: 409–422

