

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## 2-Butoxyethanol

### MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

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

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

**Keywords:** 2-Butoxyethanol; Reizwirkung; Hämolyse; olfaktorisches Epithel

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. 2-Butoxyethanol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jan;3(1):86-102]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb11176d0064\\_w](https://doi.org/10.34865/mb11176d0064_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11176d0064>

**Addendum abgeschlossen:** 22 Mrz 2017

**Erstveröffentlichung (Online):** 24 Jan 2018

*Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.*



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# 2 -Butoxyethanol<sup>1)</sup> / Ethylene glycol monobutyl ether

## [2-Butoxyethanol]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb11176d0064

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the carcinogenicity classification of 2-butoxyethanol [111-76-2]. In long-term studies, 2-butoxyethanol resulted in hepatocellular carcinomas, haemangiosarcomas and forestomach tumours in mice and phaeochromocytomas in rats and was classified in Carcinogen Category 4.

New studies indicate that the hepatic tumours and the phaeochromocytomas are consequences of the haemolysis which is caused by the metabolite butoxyacetic acid. The forestomach tumours in mice are judged to be irrelevant for humans. There are differences between rats and humans concerning the formation and the haemolytic potency of butoxyacetic acid, which renders humans much less susceptible for haemolysis than rats, although humans can develop signs of haemolysis after severe oral intoxication. However, the CNS-depression and the irritation caused by 2-butoxyethanol precludes that humans are exposed regularly to 2-butoxyethanol concentrations at the workplace which might result in significant haemolysis. Therefore, the Commission has removed 2-butoxyethanol from the Carcinogen Category 4.

#### Keywords

2-Butoxyethanol; Butylglykol; n-Butylglykol; Ethylenglykolmono-n-butylether; Äthylenglykolmonobutyläther; Butylcellosolve; Butylxitol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; Genotoxizität; Kanzerogenität; krebserzeugende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

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

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

---

1) MAK value applies for the sum of the concentrations of 2-butoxyethanol and 2-butoxyethylacetat in the air.

# 2-Butoxyethanol<sup>1)</sup>

[111-76-2]

## Nachtrag 2018

**MAK-Wert (2006)** **10 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\triangleq$  49 mg/m<sup>3</sup>**  
**Spitzenbegrenzung (2006)** **Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2**

**Hautresorption (1980)** **H**  
**Sensibilisierende Wirkung** **-**  
**Krebserzeugende Wirkung** **-**  
**Fruchtschädigende Wirkung (1985)** **Gruppe C**  
**Keimzellmutagene Wirkung** **-**

**BAT-Wert (2015)** **150 mg Butoxyessigsäure (nach Hydrolyse)/g Kreatinin**

**1 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\triangleq$  4,903 mg/m<sup>3</sup>** **1 mg/m<sup>3</sup>  $\triangleq$  0,204 ml/m<sup>3</sup> (ppm)**

2-Butoxyethanol verursacht bei Ratten Phäochromozytome und bei Mäusen Karzinome und Hämangiosarkome in der Leber sowie Vormagenpapillome. Seit dem letzten Nachtrag von 2007 hat die Kommission die Humanrelevanz von Phäochromozytomen bei Ratten neu bewertet (Greim et al. 2009). 2-Butoxyethanol war dabei einer der Beispielstoffe in dieser Publikation. Zum Entstehungs-Mechanismus der Leberhämangiosarkome und der Übertragbarkeit der Vormagentumoren auf den Menschen sind inzwischen neuere Arbeiten erschienen. Daher erfolgt eine Reevaluierung der Humanrelevanz der von 2-Butoxyethanol ausgelösten Tumoren.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

2-Butoxyethanol ist augenreizend im Draize-Test am Kaninchen und verursacht in einer Studie an Probanden Reizwirkungen an den Augen und oberen Atemwegen.

---

1) MAK-Wert für die Summe der Luftkonzentrationen von 2-Butoxyethanol und 2-Butoxyethylacetat

Der Metabolit Butoxyessigsäure ist für die systemischen Wirkungen verantwortlich, die bei Nagetieren von der Hämolyse dominiert werden. Beim Menschen ist eine Hämolyse nach oralen Vergiftungen bekannt, wobei aber die metabolische Azidose im Vordergrund steht. Bei inhalativer Exposition gegen unbekannte, präнаротisch wirkende Konzentrationen ist ebenfalls Hämolyse in Form von Hämaturie beschrieben.

Nach 2-jähriger Inhalation verursacht 2-Butoxyethanol Phäochromozytome im Nebennierenmark weiblicher F344-Ratten, Leberzellkarzinome und Hämangiosarcome in der Leber männlicher B6C3F1-Mäuse sowie Plattenepithelpapillome und epitheliale Hyperplasien im Vormagen weiblicher B6C3F1-Mäuse. Die In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätsdaten zeigen, dass weder 2-Butoxyethanol noch Butoxyessigsäure genotoxisch wirken. Die Daten des Metaboliten Butoxyacetaldehyd weisen auf ein mutagenes Potenzial in vitro hin, reichen aber für eine abschließende Bewertung nicht aus. Die Lebertumoren und Phäochromozytome bei Maus bzw. Ratte entstehen sehr wahrscheinlich sekundär durch die Folgereaktionen der hämolytischen Wirkung von Butoxyessigsäure. Aufgrund toxikokinetischer und toxikodynamischer Unterschiede sind die für eine Hämolyse nötigen Expositionskonzentrationen beim Menschen so hoch, dass sie wegen der dabei zu erwartenden Reiz- und ZNS-Wirkung von 2-Butoxyethanol am Arbeitsplatz nicht dauerhaft tolerabel sind. Die Vormagentumoren der Maus sind nicht für den Menschen relevant.

## **2 Wirkungsmechanismus**

### **2.1 Hämolyse**

Eine der Hauptwirkungen von 2-Butoxyethanol ist die Hämolyse, verursacht durch den Metaboliten Butoxyessigsäure. Der Wirkungsmechanismus ist nicht genau bekannt. Butoxyessigsäure führt vermutlich zu einem erhöhten Einstrom von Calcium und Natrium in die Erythrozyten. Der erhöhte Natriumgehalt bewirkt eine stärkere Wasseraufnahme und eine Osmolyse. Intrazelluläres Calcium verzögert zunächst den Beginn der Hämolyse durch Aktivierung des Calcium-abhängigen Kalium-Kanals, was eine Abgabe von Kalium bewirkt, könnte dann aber nachfolgend Proteasen aktivieren, die die Membranfunktion zusätzlich beeinträchtigen (Udden und Patton 2005). Diskutiert wird auch eine Störung der Membrantransportproteine durch Butoxyessigsäure (Udden 2005).

#### **2.1.1 Speziesunterschiede**

Es existieren deutliche Speziesunterschiede bei der Empfindlichkeit gegenüber der hämolytischen Wirkung von Butoxyessigsäure, wobei die Erythrozyten von Hunden, Katzen, Schweinen, Meerschweinchen und Menschen weniger empfindlich sind als die von Nagetieren und Kaninchen (Nachtrag 2007). Die Gründe für die geringere Empfindlichkeit von Humanerythrozyten im Vergleich zu Rattenerythrozyten sind nicht bekannt. Diskutiert werden Speziesunterschiede der Trans-

portproteine und der oben erwähnten Calcium-abhängigen Effekte (Udden und Patton 2005).

Minimale Abnahme der Deformierbarkeit und steigende osmotische Fragilität sind die Vorstufen zur Hämolyse und wurden bei gewaschenen menschlichen Erythrozyten bei Konzentrationen von 7,5 bis 10 mmol Butoxyessigsäure/l beschrieben, bei gewaschenen Rattenerthrozyten schon ab 0,05 mmol Butoxyessigsäure/l (Udden 2002). Die Rattenerthrozyten reagierten also mindestens 100-mal so sensitiv wie die Humanerythrozyten.

Eine erhöhte osmotische Fragilität der Erythrozyten ist nach 4- bis 8-stündigen Expositionen von insgesamt 6 Probanden bis zur höchsten Konzentration von 195 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> (8 Stunden, n = 3) nicht beobachtet worden. Dagegen führte bei Ratten eine 4-stündige Exposition gegen 62 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> zu erhöhter osmotischer Fragilität der Erythrozyten (Carpenter et al. 1956; Nachtrag 2007). Die entsprechende NOAEC für Ratten war 32 ml/m<sup>3</sup> (Carpenter et al. 1956). Die Ratten sind somit mindestens 6-mal so empfindlich wie der Mensch. Einschränkung gilt, dass nur wenige Probanden untersucht wurden.

Bei 4-stündiger Inkubation von Humanblut mit 8 mM Butoxyessigsäure wurde eine geringfügige Hämolyse induziert, während mit Rattenblut schon 0,5 mM Butoxyessigsäure eine stärkere Hämolyse verursachte als 8 mM mit Humanblut. Rattenerthrozyten sind also 16-mal so empfindlich wie Humanerythrozyten (Ghanayem 1989). Die hämolytische Wirkung nahm sowohl für Ratten- als auch für Humanblut mit der Expositionszeit zu, so dass eine stärkere Wirkung nach längerer Exposition zu erwarten ist, z. B. bei 8 Stunden am Arbeitsplatz. Für den Vergleich mit einer 8-stündigen Exposition unter Arbeitsplatzbedingungen ist jedoch die langsamere Anflutung und die langsamere Einstellung des Fließgleichgewichts im Vergleich zum In-vitro-Versuch zu berücksichtigen, der einer Bolus-Applikation ähnlich ist, bei der sofort die maximale Konzentration einwirkt.

In einer anderen Studie mit 3-stündiger Inkubation waren die EC<sub>50</sub>-Werte für Hämolyse bei gewaschenen Humanerythrozyten 14,4 mM und bei gewaschenen Rattenerthrozyten 4,8 mM. Damit waren die Rattenerthrozyten nur 3-mal so empfindlich für die hämolytische Wirkung durch Butoxyessigsäure wie Rattenerthrozyten (Starek et al. 2008). Der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve ist in dieser Studie jedoch nicht angegeben, so dass der Spezies-Vergleich mit niedrigeren relevanten Blutkonzentrationen nicht möglich ist. Der Vergleich von EC<sub>50</sub>-Werten ist für die Speziesextrapolation weniger geeignet, da er die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht berücksichtigt, anders als beim Vergleich von NOAEL oder LOAEL.

Insgesamt kann aus den Daten geschlossen werden, dass, bezogen auf die Konzentration von Butoxyessigsäure im Blut, Ratten etwa 16-mal so empfindlich sind wie Menschen.

### 2.1.2 Interindividuelle Unterschiede

Bei oraler Gabe von 2-Butoxyethanol wiesen ältere Ratten eine stärkere Hämolyse auf als junge Ratten. Dies wurde auf eine verminderte Glucuronidierung und Sulfatierung von 2-Butoxyethanol, einem verminderten Abbau zu CO<sub>2</sub> und einer geringe-

ren renalen Ausscheidung von Butoxyessigsäure bei älteren Ratten zurückgeführt. Dadurch sind diese höher mit Butoxyessigsäure belastet. Es handelt sich also um einen toxikokinetischen Unterschied (Ghanayem et al. 1987). Im Gegensatz dazu wurde mit 2 mM Butoxyessigsäure in vitro kein toxikodynamischer Empfindlichkeitsunterschied bezüglich der Hämolyse bei Humanerythrozyten von jüngeren (41,6 Jahre) oder älteren (71,9 Jahre) Spendern gefunden (Udden 1994).

## **2.2 Lebertumoren bei männlichen Mäusen**

Als Erklärung für das Auftreten der Lebertumoren (signifikant erhöhte Inzidenzen von Hämangiosarkomen und Leberzellkarzinomen bei 250 ml/m<sup>3</sup>) wurde eine sekundäre Wirkung der Hämolyse vermutet. Die Hämolyse führt zu Eisenablagerung (Hämosiderose) in der Leber und über Fenton- oder Haber-Weiss-Reaktionen oder Aktivierung von Kupffer-Zellen zu oxidativen DNA-Schäden. Da Lebertumoren nur bei B6C3F1-Mäusen, nicht aber bei F344-Ratten auftreten und die oxidativen DNA-Schäden bei oraler Gabe von 2-Butoxyethanol ebenfalls nur bei B6C3F1-Mäusen, nicht aber bei F344-Ratten auftreten, ist dieser Mechanismus plausibel. Erklärt wurde dieser Speziesunterschied mit der höheren antioxidativen Kapazität von F344-Ratten im Vergleich zu B6C3F1-Mäusen: Der Vitamin-E-Gehalt in der Leber unbehandelter männlicher F344-Ratten ist ca. 2,5-mal so hoch wie der unbehandelter männlicher B6C3F1-Mäuse. Durch die orale Gabe von 2-Butoxyethanol nahm der Vitamin-E-Gehalt in der Leber sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten ab. Aber selbst der niedrigste, durch die Exposition gegen 2-Butoxyethanol reduzierte Vitamin-E-Gehalt in der Leber männlicher F344-Ratten war immer noch höher als der von unbehandelten männlichen B6C3F1-Mäusen. Der Vitamin E-Gehalt der menschlichen Leber ist im Vergleich dazu sogar 100-mal so hoch wie der der Mausleber (Nachtrag 2007).

Eine Hämosiderose wurde in den Kupffer-Zellen (Makrophagen) der Leber von B6C3F1-Mäusen nach oraler Gabe von 2-Butoxyethanol nachgewiesen. Es kam zu erhöhter Synthese von endothelialer DNA. Bei Depletion von Kupffer-Zellen waren diese Effekte verringert. Die Autoren schlossen daher, dass die Aktivierung der Kupffer-Zellen an der Entstehung der Hämangiosarkome bei Mäusen durch erhöhte DNA-Synthese beteiligt ist (Corthals et al. 2006; Kamendulis et al. 2010).

Reaktive Sauerstoffspezies, die entweder von der Aktivierung von Kupffer-Zellen oder anderen biologischen Prozessen stammen, können z. B. die Genexpression von MAP-Kinase/AP-1 und NFκB verändern und damit die Zellproliferation stimulieren oder die Apoptose hemmen (US EPA 2010 b).

Eine weitere Erklärung für das Auftreten von Hämangiosarkomen ist, neben der durch Aktivierung der Kupffer-Zellen ausgelösten Entzündung, die lokale Hypoxie in der Leber. Diese entsteht durch die Hämolyse in der Leber und wurde bei Mäusen durch die erhöhte Expression der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren Hif1-alpha, Epas1 und Arnt nachgewiesen (Laifenfeld et al. 2010). Diese Erklärungen für das Entstehen von Angiosarkomen bei der Maus sind im Einklang mit einem verallgemeinerbaren Wirkprinzip, das auch für andere Stoffe entwickelt wurde, die Maus-spezifische Hämangiosarkome verursachen (Cohen et al. 2009).

Zusammengefasst ergibt sich folgender Mechanismus (US EPA 2010 b):

1. 2-Butoxyethanol wird über den Aldehyd zur Butoxyessigsäure metabolisiert.
2. Butoxyessigsäure führt zur Schwellung von Erythrozyten, diese werden in der Milz durch Makrophagen sequestriert. Ist die Kapazität dieser Makrophagen überlastet, gelangen die geschädigten Erythrozyten in die Leber.
3. Überschüssiges Hämoglobin von geschädigten Erythrozyten wird in der Leber durch Kupffer-Zellen aufgenommen und als Hämosiderin abgelagert.
4. Oxidative Schäden und erhöhte Synthese von endothelialer und Hepatozyten-DNA werden durch eines oder mehrere der nachfolgenden Ereignisse initiiert:
  - Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) durch Hämoglobin-Eisen in Kupffer-Zellen und vermutlich auch in Hepatozyten und sinusoidalen Endothelzellen
  - Aktivierung von Kupffer-Zellen mit Produktion von Cytokinen bzw. Wachstumsfaktoren, die die Apoptose unterdrücken und zur Zellproliferation führen.
5. ROS führen zu oxidativen DNA-Schäden von Hepatozyten und Endothelzellen.
6. ROS modulieren die Genexpression von Hepatozyten und Endothelzellen.
7. ROS stimulieren die Zellproliferation von Hepatozyten und Endothelzellen.
8. ROS promovieren die Initiation von Hepatozyten und Endothelzellen.
9. ROS promovieren die Bildung von Tumoren.

Bis auf Schritt 6 wurden diese Einzelschritte mit 2-Butoxyethanol gezeigt. Schritt 6 ist jedoch dadurch plausibel, dass die Induktion von oxidativen Schäden die Genexpression in Säugerzellen verändert. Schritt 8 und 9 stehen im Einklang mit der fehlenden Genotoxizität von 2-Butoxyethanol und der hohen Inzidenz spontaner endothelialer Neoplasien der Leber bei männlichen Mäusen (US EPA 2010 b).

## **Speziesunterschiede**

Die Hämolyse könnte auch beim Menschen zur Eisenablagerung in der Leber führen. Eine Eisenüberladung der Leber ist im Fall der Hämochromatose ein Risikofaktor für Leberzellkarzinome beim Menschen (Fonseca-Nunes et al. 2014).

Beim Menschen ist jedoch eine Hämolyse bei deutlich höheren 2-Butoxyethanol-Konzentrationen als bei der Ratte zu erwarten, wobei die Ratte bezüglich oxidativer Schäden der Leber weniger empfindlich ist als die Maus. Hinzu kommt, dass der Vitamin E-Gehalt der menschlichen Leber 100-mal so hoch wie der der Mausleber ist (Nachtrag 2007).

## **2.3 Vormagenpapillome bei weiblichen Mäusen**

Die Deposition und Retention von 2-Butoxyethanol bzw. seiner Metaboliten im Vormagen von Ratten und Mäusen ist auch nach inhalativer Exposition belegt. 2-Butoxyethanol und die entstehenden Metaboliten Butoxyacetaldehyd und Butoxyessig-

säure führen zu chronischer Reizung des Vormagengewebes, Zellproliferation und klonaler Expansion spontan initiiertes Zellen im Vormagen. Bei den männlichen Mäusen wurden zwar keine signifikant erhöhten Inzidenzen von Vormagentumoren nachgewiesen, aber von Vormagenhyperplasien als deren Vorstufe, was als Hinweis darauf zu werten ist, dass dieser Mechanismus auch bei männlichen Tieren möglich ist. Ob die mögliche genotoxische Wirkung von Butoxyacetaldehyd zu diesen Effekten beiträgt, ist unklar, jedoch wurde aufgrund von Struktur-Wirkungs-Beziehungen vermutet, dass die Wechselwirkung von Aldehyden mit der DNA mit zunehmender Kettenlänge abnimmt, weshalb eine geringere Wirkung von Butoxyacetaldehyd als z. B. von Acetaldehyd anzunehmen ist (Nachtrag 2007).

### **Speziesunterschiede**

Die Aldehyddehydrogenase im Vormagen von Mäusen besitzt eine weitaus größere Kapazität für die Metabolisierung von Butoxyacetaldehyd zur Säure als die der Ratte. Bei gleicher Dosis und Expositionsdauer können Mäuse also mehr Butoxyessigsäure im Vormagen bilden als Ratten. Dies könnte die unterschiedliche Sensitivität für Vormagentumoren erklären (US EPA 2010 b).

Im Unterschied zum Nagervormagen besitzt der menschliche Magen eine kürzere Durchsatzzeit, ist durch eine Schleimschicht vor reizenden Stoffen geschützt und die Lokalisierung der Enzyme, die für die Metabolisierung zu Butoxyessigsäure nötig sind, ist im Magen des Menschen nicht die gleiche wie im Vormagen von Nagern (US EPA 2010 b).

Der Mensch hat anders als Nager keinen Vormagen und auch kein Organ, in dem 2-Butoxyethanol länger retiniert wird und so eine lokale Reizwirkung ausüben kann. Da außerdem nur weibliche Mäuse Vormagenpapillome entwickeln, aber nicht Ratten, ist die Humanrelevanz dieser Tumoren gering.

Auch in einer umfangreichen Bewertung der Wirkungsmechanismen von 2-Butoxyethanol wurde diese Tumorart als nicht geeignet für eine Risikoextrapolation für den Menschen angesehen (Gift 2005).

## **2.4 Phäochromozytome bei weiblichen Ratten**

Die Summe der Inzidenzen gut- und bösartiger Phäochromozytome im Nebennierenmark bei weiblichen Ratten der höchsten Konzentrationsgruppe von 125 ml/m<sup>3</sup> (16 %) übertraf zwar die höchste Inzidenz der historischen Kontrolle (13 %), war aber im Vergleich zur mitgeführten Kontrollgruppe (6 %) nicht statistisch signifikant erhöht. Auch ein konzentrationsabhängiges Ansteigen ist nicht erkennbar. Zudem scheint ein nicht genotoxischer, mit dem hämolytischen Effekt in Zusammenhang stehender Wirkungsmechanismus möglich, so dass zurzeit nicht von einer nennenswerten Relevanz der 2-Butoxyethanol-induzierten Phäochromozytome für den Menschen ausgegangen wird (Nachtrag 2007).

2-Butoxyethanol ist einer der Beispielsstoffe, für die die Humanrelevanz von Phäochromozytomen der Ratte geprüft wurde (Greim et al. 2009). Toxische Effekte wie die Degeneration des olfaktorischen Epithels und oxidativer Stress durch die Hämolyse

lyse wurden als Ursache der Phäochromozytome angesehen. Da in dieser Publikation Hypoxie als ein Wirkungsmechanismus für die Entstehung von Phäochromozytomen identifiziert wurde und auch 2-Butoxyethanol durch die Hämolyse lokale Hypoxie induzieren kann, wenngleich dies nicht für die Nebenniere untersucht wurde (Laifenfeld et al. 2010), sind auch die Phäochromozytome als vermutlich sekundär durch die Hämolyse bedingt anzusehen.

Darüber hinaus wird im NTP-Report zu 2-Butoxyethanol (NTP 2000) erwähnt, dass Phäochromozytome oft nur schwer von medullären Hyperplasien unterschieden werden können, und dass die Tumoren durch 2-Butoxyethanol nur unwesentlich größer als die Hyperplasien mit den höheren Schweregraden waren. Zudem lag die Inzidenz der Phäochromozytome nur knapp über dem Maximalwert der historischen Kontrolle. Deshalb wurden sie auch nicht sicher als substanzbedingt gewertet, und von der US EPA wurde ihnen kein signifikantes Gewicht bei der qualitativen und quantitativen Bewertung des kanzerogenen Potenzials von 2-Butoxyethanol beigemessen (US EPA 2010 a, b).

### **Speziesunterschiede**

Die Phäochromozytome sind wie oben beschrieben für den Menschen von untergeordneter Bedeutung, und falls sie überhaupt substanzinduziert sind, mechanistisch über die Hämolyse erklärbar. Für diese gelten die im Abschnitt 2.1.1 beschriebenen Speziesunterschiede.

## **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

Bei der männlichen Ratte wurde sowohl nach inhalativer als auch nach dermalen oder oraler (über Schlundsonde und Trinkwasser) Exposition Butoxyessigsäure als Hauptmetabolit mit 60 bis 75 % der resorbierten 2-Butoxyethanoldosis mit dem Urin ausgeschieden (Nachtrag 2007). Beim Menschen wurden während 50 Watt Fahrradergometer-Arbeit 57 % der eingeatmeten 2-Butoxyethanoldosis resorbiert und davon ca. 17 bis 55 % als unkonjugierte Butoxyessigsäure im Urin nachgewiesen (Johanson et al. 1986; Nachtrag 2007). Die tatsächlich gebildete Butoxyessigsäuremenge ist jedoch beim Menschen höher, der mit hoher intra- und interindividueller Varianz mit dem Urin ein zusätzliches Butoxyessigsäure-Glutaminkonjugat ausscheidet. Durch die Konjugation mit Glutamin wird die entstehende Butoxyessigsäure beim Menschen entgiftet. Dieses Glutaminkonjugat tritt bei der Ratte nicht auf, stattdessen wurden 2-Butoxyethanolglucuronid bzw. 2-Butoxyethanolsulfat in geringen Mengen bei der Ratte, aber nicht beim Menschen, nachgewiesen (Nachtrag 2007).

### **Probandenstudien**

Bei zweistündiger Ganzkörper-Exposition von 7 Probanden gegen 20 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> während 50 W Fahrradergometer-Arbeit war nach 2 Stunden ein

Plateau bei einer Konzentration von etwa 800 µg 2-Butoxyethanol/l Blut erreicht. Die Halbwertszeit von 2-Butoxyethanol betrug 40 Minuten, die Ausscheidung von Butoxyessigsäure mit dem Urin ist dagegen deutlich langsamer. Die Aufnahme erfolgte über die Lunge und über die Haut (Johanson et al. 1986). Im Blut betrug die initiale Halbwertszeit für Butoxyessigsäure 13 Minuten (50 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup>, 2 Stunden, Ruhe; Jones und Cocker 2003) und die für die sekundäre Phase 4 Stunden (20 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup>, 2 Stunden, 50 W Arbeit; Johanson und Johnsson 1991). An je 6 Probanden wurde die renale Ausscheidung von freier und gesamter Butoxyessigsäure nach 30-minütiger Inhalation von 20 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> über den Mund oder nach 4-stündiger Exposition von 40 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche gegen 50%iges wässriges 2-Butoxyethanol untersucht. Die Halbwertszeiten für die Ausscheidung von Gesamt-Butoxyessigsäure mit dem Urin betragen nach Inhalation 3,4 Stunden und nach dermalen Exposition 5,1 Stunden. Jedoch wurde in beiden Fällen 16 Stunden nach Exposition noch immer Butoxyessigsäure mit dem Urin ausgeschieden, so dass mit einer Akkumulation bei wiederholter Exposition zu rechnen ist. Dies traf besonders für die dermale Exposition zu. Die Ausscheidung von Gesamt-Butoxyessigsäure mit dem Urin erreichte im Zeitraum von 0 bis 4 Stunden nach Beendigung der dermalen Exposition mit 300 mg/l bzw. ca. 350 mmol/mol Kreatinin ihren Höchstwert. Freie Butoxyessigsäure wurde schneller ausgeschieden. Der Anteil an konjugierter Butoxyessigsäure betrug in den ersten 4 Stunden nach Beginn der Exposition ca. 45 % und nahm nach 48 Stunden auf ca. 92 % zu. Der Flux über die Haut betrug 3,5 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde (Kezic et al. 2004).

Mit 4 Probanden wurde die Aufnahme nach jeweils zweistündiger, ausschließlich dermalen oder ausschließlich inhalativer Exposition gegen 50 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> untersucht. Die dermale Resorption von 2-Butoxyethanol aus der Gasphase wurde mit dem 3-Fachen der inhalativen Aufnahme angegeben. In dieser Studie wurde die Konzentration von 2-Butoxyethanol im Kapillarblut als Maß für die systemische Exposition benutzt (Johanson und Boman 1991). Die Konzentration von 2-Butoxyethanol im Kapillarblut spiegelt bei dermalen Exposition jedoch nicht die systemische Belastung wider, sondern vor allem die lokale Konzentration unter der exponierten Haut. Ein besseres Maß für die systemische Belastung ist die Butoxyessigsäurekonzentration im venösen Blut. Der tatsächliche Beitrag der dermalen Resorption an der gesamten Aufnahme bei Ganzkörperexposition ist damit etwa 15 bis 27 %, je nach Luftfeuchtigkeit. Bei körperlicher Tätigkeit sinkt der Anteil auf 5 bis 9 % (Corley et al. 1997). Diese geringere Aufnahme über die Haut wurde durch eine weitere Studie bestätigt, in der die dermale Resorption aus der Gasphase unter Ruhebedingungen und dem Tragen von Shorts und T-Shirts bei 25 °C und 40 % Luftfeuchtigkeit 11 % der gesamten Belastung betrug. Beim Tragen von Overalls, 30 °C und 60 % Luftfeuchtigkeit stieg der Anteil auf 39 % (Jones et al. 2003). Im toxikokinetischen Modell von Corley et al. (1994) wurde ein Beitrag der dermalen Resorption aus der Gasphase von 20 % angenommen.

## Arbeitsplatzstudien

Bei 31 Arbeitern, die über die ungeschützten Hände beim Aufbringen von Aufklebern gegen eine 10%ige wässrige Lösung von 2-Butoxyethanol exponiert waren, wurde die Ausscheidung von Gesamt-Butoxyessigsäure mit dem Urin gemessen. Die Konzentrationen betragen innerhalb einer Arbeitswoche am Ende der Schicht am Montag im arithmetischen Mittel 446 mg Butoxyessigsäure/g Kreatinin und am Freitag 619 mg Butoxyessigsäure/g Kreatinin. Die personenbezogenen Konzentrationen von 2-Butoxyethanol in der Luft betragen am Montag 1,9 ml/m<sup>3</sup> und am Freitag 1,5 ml/m<sup>3</sup>. Die Konzentrationen von 2-Butoxyethanol in der Luft und von Butoxyessigsäure im Urin waren nicht korreliert. Da nach einem toxikokinetischen Modell von Franks et al. (2006) eine 8-stündige inhalative Exposition gegen 1,9 ml/m<sup>3</sup> einer Ausscheidung von etwa 20 mg Gesamt-Butoxyessigsäure/g Kreatinin mit dem Urin entspricht, ist es plausibel, dass die hohe Ausscheidung von Butoxyessigsäure in dieser Studie fast ausschließlich auf den direkten Hautkontakt mit 2-Butoxyethanol zurückzuführen ist, was auch die Autoren annehmen (Hung et al. 2011). Aus dieser Studie ergibt sich eine um 40 % höhere Ausscheidung von Butoxyessigsäure am Ende der Arbeitswoche im Vergleich zum Montagswert. Dies spiegelt die Akkumulation von Butoxyessigsäure wider.

Bei 17 Beschäftigten, die bei der Formulierung von Lacken gegen 2-Butoxyethanol in einer Konzentration von durchschnittlich 1,1 (< 0,1–8,1) ml/m<sup>3</sup> exponiert waren, betrug die Konzentration von 2-Butoxyethanol im Blut 121,3 (< 5–570) µg/l und die von freier Butoxyessigsäure im Urin 10,5 (0,6–30) mg/l jeweils nach der Schicht. Es bestand direkter Hautkontakt zu 2-Butoxyethanol. Die 2-Butoxyethanol-Konzentration in der Luft war weder mit der von 2-Butoxyethanol im Blut noch mit der von Butoxyessigsäure im Urin korreliert. Deshalb war es nicht möglich, eine der Luftkonzentration entsprechende Ausscheidung von Butoxyessigsäure im Urin zu errechnen (Angerer et al. 1990).

## PBPK-Modelle

Nach einem PBPK-Modell (Corley et al. 1994) führt eine 6-stündige Ganzkörperexposition des Menschen gegen eine mit 2-Butoxyethanol gesättigte Dampfatmosfera von 1160 ml/m<sup>3</sup> zu einer Konzentration von 1,5 mM Butoxyessigsäure im Blut. Damit wird die für eine Hämolyse von Humanerythrozyten nötige Konzentration von 8 mM Butoxyessigsäure (Ghanayem 1989) nicht erreicht. Für eine ganzkörperexponierte Ratte sind unter diesen Bedingungen etwa 4 mM zu erwarten, wobei 0,5 mM bereits zu leichter Hämolyse von Rattenerthrozyten führen (Corley et al. 1994; Gift 2005).

Die Daten der Arbeitsplatzstudien widersprechen wegen des großen Einflusses der Exposition der Haut mit flüssigem 2-Butoxyethanol nicht den mit dem PBPK-Modell abgeleiteten Beziehungen zwischen der Konzentration von 2-Butoxyethanol in der Luft und Butoxyessigsäure im Blut, da diese an Probanden unter Ausschluss eines direkten Hautkontakts ermittelt wurden.

Da die Aufnahme von flüssigem 2-Butoxyethanol über die Haut hoch sein kann, wurde auch ein PBPK-Modell für diesen Expositionspfad entwickelt. Dabei wurde eine 6-stündige Exposition von 10 % der Körperoberfläche des Menschen angenom-

men (ca. 1900 cm<sup>2</sup>) und der Hautpermeabilitätskoeffizient für Meerschweinchen verwendet. Es ist bekannt, dass 2-Butoxyethanol aus wässrigen Lösungen besser resorbiert wird als unverdünnt. Daher wurde die maximale Konzentration von 1,266 mM Butoxyessigsäure im Blut für 20- bis 80%ige Lösungen errechnet. Für unverdünntes 2-Butoxyethanol lag die entsprechende Konzentration bei 0,367 mM (Corley et al. 1994).

### **Worst-Case-Abschätzung für inhalative und dermale Exposition**

Mit den von Corley et al. (1994) berechneten Konzentrationen von Butoxyessigsäure im Blut nach 6-stündiger Exposition wird nachfolgend eine Worst-Case-Abschätzung durchgeführt. Für die inhalative Aufnahme muss das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz berücksichtigt werden. Die rein inhalative 6-stündige Exposition gegen die Dampfsättigungskonzentration von 1160 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> führt zu einer Butoxyessigsäurekonzentration im Blut von 1,2 mM, bei erhöhtem Atemvolumen ist eine Verdopplung anzunehmen, also 2,4 mM. Dazu kommen die dermale Aufnahme aus der Gasphase mit ca. 0,3 mM (Werte aus Grafik in Corley et al. 1994) und die Aufnahme bei direktem Hautkontakt mit verdünntem 2-Butoxyethanol mit ca. 1,3 mM (Werte aus Grafik in Corley et al. 1994), somit insgesamt 4 mM. Diese Konzentration wird linear von 6 auf 8 Stunden extrapoliert und eine 40%ige Akkumulation über die Arbeitswoche nach den Daten von Hung et al. (2011) berücksichtigt. Damit beträgt die Butoxyessigsäurekonzentration 7,4 mM im Blut und liegt im Bereich der kritischen Konzentration von 8 mM. Eine längerfristige Exposition gegen 1160 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> ist allerdings hypothetisch, da bereits 100 ml/m<sup>3</sup> am Auge und am Atemtrakt reizend wirken (Abschnitt 4). Gleichfalls ist die 8-stündige permanente Benetzung der Hände und Unterarme (ca. 1900 cm<sup>2</sup>) mit einer 2-Butoxyethanollösung eine deutliche Worst-Case-Annahme: Wird die von Kezic et al. (2004) gefundene Ausscheidung von ca. 350 mmol Gesamt-Butoxyessigsäure/mol Kreatinin (ca. 360 mg/g Kreatinin) im Urin nach 4-stündiger Exposition von 40 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche linear auf eine 8-stündige Exposition von 1900 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche extrapoliert, resultiert eine Ausscheidung von 34 200 mg Butoxyessigsäure/g Kreatinin im Urin. Das ist etwa das 75-Fache der von Hung et al. (2011) nach dem ersten Arbeitstag bei überwiegend dermal gegen 2-Butoxyethanol exponierten Arbeitern gemessenen Ausscheidung von ca. 450 mg/g Kreatinin.

Butoxyessigsäure besitzt einen berechneten pKs-Wert von 3,65 (Starek et al. 2008). Damit liegt sie bei physiologischem pH-Wert dissoziiert vor. Eine Konzentration von 7,4 mM im Blut würde nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (Konzentration von CO<sub>2</sub> im Blut 1,2 mmol/l, Konzentration von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24 mmol/l, pKs-Wert 6,1) eine Senkung des pH-Werts des Blutes auf 7,24 bedeuten, was einer metabolischen Azidose entspricht, wie bei den oralen Vergiftungsfällen oft beobachtet (Abschnitt 4). Auch aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass keine längerfristige Exposition unter den angenommenen Worst-Case-Bedingungen erfolgen wird.

### **Orale Aufnahme**

Bei einem Vergiftungsfall wurde 16 Stunden nach Einnahme eines Fensterreinigungsmittels eine maximale Konzentration von 4,86 mmol Butoxyessigsäure/l Blut

bestimmt. Zu früheren Zeitpunkten wurde nicht gemessen. Die aufgenommene Menge entsprach 1100 bis 1500 mg 2-Butoxyethanol/kg KG (US EPA 2010 b).

#### 4 Erfahrungen beim Menschen

Kritischer Effekt beim Menschen ist die an Probanden beobachtete sensorische Reizwirkung ab  $100 \text{ ml/m}^3$ . Bei dieser Konzentration kam es zu nasaler und okularer Irritation bei allen 5 Probanden, bei  $195 \text{ ml/m}^3$  zusätzlich zu einer Reizwirkung in der Kehle bei allen 3 Probanden. Nach Aussage der Probanden war die Konzentration von  $195 \text{ ml/m}^3$  zu hoch für eine dauerhaft erträgliche Exposition (Carpenter et al. 1956). Bei 2-stündiger Exposition gegen  $20 \text{ ml/m}^3$  unter leichter körperlicher Tätigkeit im Rahmen einer Toxikokinetikstudie zeigten 7 Probanden weder klinische Anzeichen adverser Effekte noch subjektive Beschwerden (Johanson et al. 1986). Bei Exposition von Probanden gegen  $50 \text{ ml/m}^3$  in Ruhe wurden keine subjektiven Symptome beschrieben, wurden aber von den Testern auch nicht abgefragt (Jones und Cocker 2003).

Sieben Arbeiter, die sich für 0,5 bis 4 Stunden in einem Raum aufhielten, in dem ein 2-Butoxyethanol-haltiges Bodenreinigungsmittel angewendet worden war, litten an Reizungen der Augen und des Atemtrakts, Atemnot, Übelkeit und Schwäche. Diese Symptome hielten 3 Tage lang an. Aufgrund der Symptome wurde die Expositionskonzentration mit 200 bis  $300 \text{ ml/m}^3$  abgeschätzt. Bei der etwa eine Woche später erfolgten Messung der Raumluft wurde kein 2-Butoxyethanol festgestellt, jedoch 0,1 bis  $0,2 \text{ ml}$  Formaldehyd/ $\text{m}^3$ . Das Reinigungsmittel hatte einen pH-Wert von 11,5. Hämatologische Untersuchungen erfolgten erst 8 Monate später und waren unauffällig bis auf eine erhöhte Sedimentationsrate der Erythrozyten (Raymond et al. 1998; IARC 2006 in Nachtrag 2007). Möglicherweise wurden die Reizwirkungen durch den alkalischen Inhaltsstoff mitverursacht.

In dieser Publikation wird auch über einen Mann berichtet, der bei 4- bis 6-stündiger Reinigung eines unbelüfteten Autos mit 2-Butoxyethanol-haltigem Reiniger Benommenheit, Anämie und Hämaturie aufwies. Zwei weitere Exponierte gaben als Symptome Kopfschmerzen und Schwindel nach Gebrauch eines 2-Butoxyethanol-haltigen Bodenreinigers in einem unbelüfteten Raum an (Raymond et al. 1998).

Bei 31 männlichen Arbeitern wurden Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV (mittleres Volumen des einzelnen Erythrozyten), MCH (durchschnittlicher Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten), MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration), Haptoglobin, Retikulozytenzahl und osmotischer Widerstand (osmotische Fragilität) sowie im Urin die Konzentration an freier 2-Butoxyessigsäure, retinolbindenden Proteinen und Kreatinin untersucht. Die Arbeiter waren 1 bis 6 Jahre gegen eine Konzentration (geometrisches Mittel) von  $0,6 \text{ ml}$  2-Butoxyethanol/ $\text{m}^3$  exponiert, d.h. 20 Arbeiter gegen durchschnittlich  $0,75 \text{ ml}$  2-Butoxyethanol/ $\text{m}^3$  und 11 gegen  $0,46 \text{ ml}$  2-Butoxyethanol/ $\text{m}^3$ . Als Kontrolle dienten 21 nicht exponierte und bezüglich Alter, Geschlecht und Rauchgewohnheiten entsprechende Arbeiter derselben Firma, deren Atemluft jedoch nicht analysiert worden war. Festgestellt wurden eine signifikante Korrelation ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,0012$ ) zwischen der Konzentration an freier Butoxyessigsäure im Urin nach Schichtende (14–

20 mg/l, 9–12 mg/g Kreatinin) und der 2-Butoxyethanol-Konzentration in der Atemluft sowie statistisch signifikant ( $p = 0,03$ ) niedrigere Hämatokrit-Werte (43,9 % gegen 45,5 %) und eine statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ) höhere MCHC (33,6 g/dl gegen 32,9 g/dl) bei den exponierten Arbeitern im Vergleich zur Kontrollgruppe (Haufroid et al. 1997; Nachtrag 2007). Die Hämatokrit-Werte und die MCHC lagen jedoch innerhalb der normalen biologischen Variabilität und zeigten keine Abhängigkeit von der Expositionskonzentration (ATSDR 1998). Deshalb wurden diese marginalen Befunde nicht bei der Ableitung des MAK-Werts berücksichtigt (Nachtrag 2007).

Bei 31 Arbeitern, die inhalativ und vor allem dermal gegen 2-Butoxyethanol exponiert waren und 446 bis 619 mg Gesamt-Butoxyessigsäure/g Kreatinin mit dem Urin ausschieden, wurde keine statistisch signifikante Abnahme der Hämoglobinkonzentration im Blut gefunden (Hung et al. 2011). Somit ergab sich bei einer Exposition, die 3- bis 4-mal so hoch wie der BAT-Wert und etwa 20-mal so hoch wie in der Studie von Haufroid et al. (1997) war, kein Anzeichen für Hämolyse.

Bei einer Vergiftung mit einer Dosis von 1100 bis 1500 mg 2-Butoxyethanol/kg KG, wurden keine Anzeichen einer Hämolyse berichtet. Hauptwirkung war die Azidose durch die Butoxyessigsäure. Weitere Vergiftungsfälle zeigten, dass beim Menschen eine orale Einnahme von 400 bis 1500 mg 2-Butoxyethanol/kg KG nur leichte hämolytische Effekte bewirken (US EPA 2010 b). Auf 70 kg Körpergewicht umgerechnet entspricht 400 mg/kg KG 28 g 2-Butoxyethanol.

## **5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

### **Genotoxizität**

Die vorhandenen In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätsdaten deuten darauf hin, dass weder 2-Butoxyethanol noch der Metabolit Butoxyessigsäure genotoxisch wirken. Die Daten zu Butoxyacetaldehyd weisen auf ein mutagenes Potenzial in vitro hin, reichen aber für eine abschließende Bewertung nicht aus (Nachtrag 2007).

Zur Prüfung der Frage, ob eine kompensatorische Erythropoese einen Einfluss auf das Ergebnis des Pig-a-Tests hat, mit dem Genmutationen in Erythrozyten oder Retikulozyten in vivo nachgewiesen werden, wurde als nicht-genotoxische hämolytische Substanz 2-Butoxyethanol in Dosierungen von 10 bis 450 mg/kg KG und Tag eingesetzt. Es zeigte sich, dass bei Wistar-Ratten durch die einmalige oder 28-tägige Gabe von 2-Butoxyethanol per Schlundsonde ab 250 mg/kg KG Hämolyse und eine starke kompensatorische Erythropoese induziert wurden, dies aber kein positives Ergebnis im Pig-a-Test zur Folge hatte, und 2-Butoxyethanol somit in diesem Test nicht mutagen war (Kenyon et al. 2015).

### **Kanzerogenität**

In der 2-Jahres-Inhalationstudie des NTP (2000) wurden F344-Ratten gegen 0, 31, 63 oder 125 ml 2-Butoxyethanol/m<sup>3</sup> und B6C3F1-Mäuse gegen 0, 63, 125 oder 250 ml/m<sup>3</sup> exponiert. Bei den weiblichen Ratten traten vermehrt gut- bzw. bösartige

Phäochromozytome im Nebennierenmark (0 ml/m<sup>3</sup>: 6 %, 31 ml/m<sup>3</sup>: 8 %, 63 ml/m<sup>3</sup>: 2 %, 125 ml/m<sup>3</sup>: 16 %, nicht signifikant) auf. Bei männlichen B6C3F1-Mäusen kam es zu Leberzellkarzinomen (0 ml/m<sup>3</sup>: 20 %, 63 ml/m<sup>3</sup>: 22 %, 125 ml/m<sup>3</sup>: 33 %, 250 ml/m<sup>3</sup>: 43 %,  $p \leq 0,01$ ) und Hämangiosarkomen (0 ml/m<sup>3</sup>: 0 %, 63 ml/m<sup>3</sup>: 2 %, 125 ml/m<sup>3</sup>: 4 %, 250 ml/m<sup>3</sup>: 8 %,  $p \leq 0,01$ ) in der Leber. Bei weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden im Vormagen Plattenepithelpapillome (0 ml/m<sup>3</sup>: 0 %, 63 ml/m<sup>3</sup>: 2 %, 125 ml/m<sup>3</sup>: 4 %, 250 ml/m<sup>3</sup>: 10 %,  $p \leq 0,05$ ) beobachtet, verbunden mit einer konzentrationsabhängigen Zunahme an Geschwüren und epithelialen Hyperplasien (Nachtrag 2007).

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind die lokale Wirkung am olfaktorischen Epithel der Ratte und die sensorische Reizwirkung beim Menschen.

**Krebserzeugende Wirkung.** Nach 2-jähriger Inhalation von 2-Butoxyethanol sind vermehrt gut- bzw. bösartige Phäochromozytome im Nebennierenmark weiblicher F344-Ratten, Leberzellkarzinome und Hämangiosarkome in der Leber männlicher B6C3F1-Mäuse sowie Plattenepithelpapillome im Vormagen weiblicher B6C3F1-Mäuse beobachtet worden. Als Entstehungsmechanismus ist eine genotoxische Wirkung nicht anzunehmen. Die Lebertumoren bei Mäusen und die Phäochromozytome bei Ratten sind sehr wahrscheinlich Folge der Hämolyse, falls letztere überhaupt substanzinduziert sind. Eine Hämolyse durch 2-Butoxyethanol ist beim Menschen bei hohen oralen Dosen von etwa 30 g möglich, aber auch nach Inhalation von 2-Butoxyethanol in Konzentrationen, die deutliche ZNS-Effekte hervorrufen. Eine Hämolyse kann zu einer Eisenüberladung der Leber führen. Eine Eisenüberladung der Leber wie bei der Hämochromatose kann das Leberkrebsrisiko erhöhen. Dazu müsste aber die Hämolyse so stark sein, dass die Milz mit dem Abbau der Erythrozyten überfordert ist. Der Mensch ist für die Hämolyse und damit für die daraus resultierende Häm siderose in der Leber bedeutend weniger empfindlich als die Ratte und die Maus. Dieser Speziesunterschied ist so groß, dass selbst bei 8-stündiger Ganzkörper-Exposition gegen eine mit 2-Butoxyethanol gesättigte Dampf Atmosphäre (1160 ml/m<sup>3</sup>) unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens und gleichzeitiger 8-stündiger dermalen Aufnahme durch direkten Hautkontakt (1900 cm<sup>2</sup>) nur minimal hämolytisch wirkende Konzentrationen von Butoxyessigsäure im Blut von Menschen erreicht werden. Zusätzlich ist zu erwarten, dass bei dieser Konzentration von Butoxyessigsäure im Blut eine metabolische Azidose auftritt. Da aber bereits bei 100 und 200 ml/m<sup>3</sup> Reizwirkungen an Probanden beobachtet wurden, sind bei 1160 ml/m<sup>3</sup> noch stärkere Reizungen und vermutlich zusätzliche präkanzerogene Wirkungen zu erwarten. Das heißt, eine dauerhafte inhalative Exposition, bei der es zu Hämolyse und Häm siderose als Vorstufe einer kanzerogenen Wirkung beim Menschen kommen kann, ist nicht möglich. Außerdem ist der Mensch durch die höhere antioxidative Kapazität (Vitamin E-Gehalt) der Leber im Vergleich zur Maus gegen die Folgereaktionen der Häm siderose (Freisetzung von ROS, oxidative DNA-Schäden, Zellproliferation, Tumorentstehung und -promotion) besser geschützt. In diesem Punkt entspricht der Mensch eher der Ratte, die keine

Lebertumoren entwickelt, obwohl es bei ihr mit ähnlichen Konzentrationen wie bei der Maus zu Häm siderose kommt, da die Vitamin E-Gehalte in der Leber der Ratte höher sind als die der Maus. Zudem sind männliche B6C3F1-Mäuse aufgrund der hohen Spontaninzidenz von Lebertumoren besonders empfindlich für die Initiation und Promotion von hepatozellulären Tumoren. Die Vormagentumoren bei Mäusen sind nicht humanrelevant, da der menschliche Magen eine kürzere Durchsatzzeit besitzt, durch eine Schleimschicht vor reizenden Stoffen geschützt ist und die Lokalisierung der Enzyme, die für die Metabolisierung zu Butoxyessigsäure nötig sind, nicht die gleiche ist wie im Vormagen von Nagern. Somit kommt es nicht zu einer längerfristigen Reizung und sich daraus entwickelnden Tumoren im Magen. 2-Butoxyethanol wird daher aus der Kanzerogenitäts-Kategorie 4 entlassen.

## **7 Literatur**

- Angerer J, Lichtenbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 123–126
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1998) Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA
- Carpenter CP, Keck GA, Nair JH 3rd, Pozzani UC, Smyth HF Jr, Weil CS (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 14: 114–131
- Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerrner NG, Dellarco VL, Pegg DG, Wojcinski ZW, Malarkey DE, Jacobs AC, Klaunig JE, Swenberg JA, Cook JC (2009) Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance. *Toxicol Sci* 111: 4–18
- Corley RA, Bormett GA, Ghanayem BI (1994) Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 129: 61–79
- Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM (1997) Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundam Appl Toxicol* 39: 120–130
- Corthals SM, Kamendulis LM, Klaunig JE (2006) Mechanisms of 2-butoxyethanol-induced hemangiosarcomas. *Toxicol Sci* 92: 378–386
- Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A (2014) Iron and cancer risk – a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23: 12–31
- Franks SJ, Spendiff MK, Cocker J, Loizou GD (2006) Physiologically based pharmacokinetic modelling of human exposure to 2-butoxyethanol. *Toxicol Lett* 162: 164–173
- Ghanayem BI (1989) Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochem Pharmacol* 38: 1679–1684
- Ghanayem BI, Blair PC, Thompson MB, Maronpot RR, Matthews HB (1987) Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 91: 222–234
- Gift JS (2005) U.S. EPA's IRIS assessment of 2-butoxyethanol: the relationship of noncancer to cancer effects. *Toxicol Lett* 156: 163–178

- Greim H, Hartwig A, Reuter U, Richter-Reichhelm HB, Thielmann HW (2009) Chemically induced pheochromocytomas in rats: mechanisms and relevance for human risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 39: 695–718
- Haufroid V, Thirion F, Mertens P, Buchet JP, Lison D (1997) Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 70: 232–236
- Hung PC, Cheng SF, Liou SH, Tsai SW (2011) Biological monitoring of low-level 2-butoxyethanol exposure in decal transfer workers in bicycle manufacturing factories. *Occup Environ Med* 68: 777–782
- Johanson G, Johnsson S (1991) Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol. *Arch Toxicol* 65: 433–435
- Johanson G, Kronborg H, Näslund PH, Byfält Nordqvist M (1986) Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scand J Work Environ Health* 12: 594–602
- Jones K, Cocker J (2003) A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. *Biomarkers* 8: 360–370
- Jones K, Cocker J, Dodd LJ, Fraser I (2003) Factors affecting the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study. *Ann Occup Hyg* 47: 145–150
- Kamendulis LM, Corthals SM, Klaunig JE (2010) Kupffer cells participate in 2-butoxyethanol-induced liver hemangiosarcomas. *Toxicology* 270: 131–136
- Kenyon MO, Coffing SL, Ackerman JI, Gunther WC, Dertinger SD, Criswell K, Dobo KL (2015) Compensatory erythropoiesis has no impact on the outcome of the in vivo Pig-a mutation assay in rats following treatment with the haemolytic agent 2-butoxyethanol. *Mutagenesis* 30: 325–334
- Kezic S, Meuling WJ, Jakasa I (2004) Free and total urinary 2-butoxyacetic acid following dermal and inhalation exposure to 2-butoxyethanol in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 77: 580–586
- Laifenfeld D, Gilchrist A, Drubin D, Jorge M, Eddy SF, Frushour BP, Ladd B, Obert LA, Gosink MM, Cook JC, Criswell K, Soms CJ, Koza-Taylor P, Elliston KO, Lawton MP (2010) The role of hypoxia in 2-butoxyethanol-induced hemangiosarcoma. *Toxicol Sci* 113: 254–266
- NTP (National Toxicology Program) (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS No. 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report Series No. 484, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA, [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr484.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr484.pdf)
- Raymond LW, Williford LS, Burke WA (1998) Eruptive cherry angiomas and irritant symptoms after one acute exposure to the glycol ether solvent 2-butoxyethanol. *J Occup Environ Med* 40: 1059–1064
- Starek A, Szabla J, Kieć-Kononowicz K, Szymczak W (2008) Comparison of the in vitro hemolytic effects produced by alkoxyacetic acids on human and rat erythrocytes. *Int J Occup Environ Health* 21: 147–155
- Udden MM (1994) Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility. *J Appl Toxicol* 14: 97–102
- Udden MM (2002) In vitro sub-hemolytic effects of butoxyacetic acid on human and rat erythrocytes. *Toxicol Sci* 69: 258–264
- Udden MM (2005) Effects of diethylene glycol butyl ether and butoxyethoxy acetic acid on rat and human erythrocytes. *Toxicol Lett* 156: 95–101

## 102 MAK Value Documentations

Udden MM, Patton CS (2005) Butoxyacetic acid-induced hemolysis of rat red blood cells: effect of external osmolarity and cations. *Toxicol Lett* 156: 81–93

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2010 a) Ethylene glycol monobutyl ether (EGBE) (2-butoxyethanol). Integrated Risk Information System, Chemical assessment summary,

[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0500\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0500_summary.pdf)

US EPA (2010 b) Toxicological review of ethylene glycol monobutyl ether (EGBE)

[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0500tr.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0500tr.pdf)

abgeschlossen am 22.03.2017