

Diethylenglykoldimethylether

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ 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, Deutschland

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

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

Keywords

Diethylenglykoldimethylether;
Fertilität; Entwicklungstoxizität;
Hautresorption; Metabolismus;
Toxikokinetik; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
MAK-Wert

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value), the Pregnancy Risk Group, sensitization, absorption through the skin and the germ cell mutagenicity of diethylene glycol dimethyl ether [111-96-6]. The critical effects of diethylene glycol dimethyl ether are its embryotoxic and fertility impairing effects, with the rat being the most sensitive species. The NOAEC for toxic effects on rat testes, derived from an inhalation study lasting only two weeks, is 30 ml/m³. It is likely that the metabolites 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid are responsible for the reproductive toxicity of diethylene glycol dimethyl ether. The MAK value of 2-methoxyethanol was calculated to be 1 ml/m³ on the basis of the BAT value of 2-methoxyacetic acid (15 mg 2-methoxyacetic acid/g creatinine). The MAK value of 2-methoxyacetic acid was established to be 1 ml/m³ in analogy to 2-methoxyethanol. Based on these data, the MAK value for diethylene glycol dimethyl ether is set at 1 ml/m³ (5.6 mg/m³). This value also takes the increased respiratory volume at the workplace into account (see List of MAK and BAT values, sections Ib and Ic). As the critical effect is systemic and the critical metabolite 2-methoxyacetic acid has a long half-life, Peak Limitation Category II with an excursion factor of 8 is retained. In rats, there is an elevated incidence of skeletal variations without maternal toxicity after nose-only inhalation at 25 ml/m³ and above. When the increased respiratory volume (1:2) is taken into account, the LOAEC of 25 ml/m³ corresponds to 13 ml/m³. The high (five-fold) increase in the foetal incidence of rudimentary lumbar ribs at this LOAEC indicates that the NAEC for developmental toxicity falls well below the required 10-fold margin to the MAK value. Therefore, the margin to the MAK value is not sufficient. The metabolite 2-methoxyethanol is teratogenic in rats, mice and rabbits and, at a MAK value of 1 ml/m³, assigned to Pregnancy Risk Group B. After inhalation, the potency of diethylene glycol dimethyl ether for inducing skeletal variations is just as strong as that of 2-methoxyethanol. In addition, the half-life of the toxic metabolite 2-methoxyacetic acid in blood is longer in humans than in rats. Therefore, diethylene glycol dimethyl ether remains assigned to Pregnancy Risk Group B. A carcinogenicity study has not been performed with diethylene glycol dimethyl ether. Diethylene glycol dimethyl ether is not genotoxic. As it is possible to absorb toxic amounts through the skin, diethylene glycol dimethyl ether remains designated with "H". Available data show no sensitization.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Diethylenglykoldimethylether.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2021 Mrz;6(1):Doc003.
DOI: https://doi.org/10.34865/mb11196d6_1ad

Manuskript abgeschlossen:
30 Mrz 2020

Publikationsdatum:
31 Mrz 2021

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



MAK-Wert (2020) $1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \approx 5,6 \text{ mg/m}^3$
Spitzenbegrenzung (2001) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8**

Hautresorption (1994) **H**
Sensibilisierende Wirkung –
Krebserzeugende Wirkung –
Fruchtschädigende Wirkung (1994) **Gruppe B**
Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert (2008) Methoxyethanol **15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin**

Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name) 1-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethan
CAS-Nr. 111-96-6
Formel $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$
 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$
Molmasse 134,17 g/mol
Schmelzpunkt $-68 \text{ }^\circ\text{C}$ (ECHA 2019 a)
Siedepunkt bei 1013 hPa $162 \text{ }^\circ\text{C}$ (ECHA 2019 a)
Dichte bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$ $0,94 \text{ g/cm}^3$ (ECHA 2019 a)
Dampfdruck $0,6 \text{ hPa}$ bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$, $0,99 \text{ hPa}$ bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (ECHA 2019 a)
 $\log K_{\text{OW}}$ $-0,36$ bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (ECHA 2019 a)
Löslichkeit 940 g/l Wasser bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$
 $1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \approx 5,56 \text{ mg/m}^3$ **$1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,18 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$**

Diethylenglykoldimethylether ist aufgrund seiner reproduktionstoxischen Eigenschaften zulassungspflichtig (REACH, Annex IV; ECHA 2021).

Zu Diethylenglykoldimethylether liegt eine Begründung aus dem Jahr 1994 (Greim 1994) und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von 2001 (Greim 2001) vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt II b und II c). Der mittlere Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Diethylenglykoldimethylether beträgt nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet $43\,500$. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Diethylenglykoldimethylether geändert werden müssen.

In diesem Nachtrag sind nur die toxikologischen Endpunkte, zu denen seit der Begründung aus dem Jahr 1994 (Greim 1994) neue Untersuchungen vorliegen, sowie die relevanten Endpunkte für die Reevaluierung des MAK-Wertes, der Schwangerschaftsgruppe, der sensibilisierenden Wirkung, der Hautresorption und der Bewertung der keimzellmutagenen Wirkung aufgeführt.

Wirkungsmechanismus

Fertilitätsschädigende Wirkung

Verschiedene Untersuchungen belegen, dass Methoxyessigsäure und/oder ihr metabolischer Vorläufer 2-Methoxyethanol für die fertilitätsschädigende Wirkung von Diethylenglykoldimethylether verantwortlich sind.

Der Hauptmetabolismusweg führt zunächst zur Bildung von 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (siehe [Abschnitt „Metabolismus“](#) und [Abbildung 1](#)), dem auch in einer aktuellen Zusammenstellung und Bewertung der ECHA keine fertilitätsschädigende Wirkung zugewiesen wird (ECHA 2019 b). Der zweite Metabolismusweg führt über die Spaltung der zentralen Etherbindung zu den toxischen und fertilitätsschädigenden Metaboliten 2-Methoxyethanol und Methoxyessigsäure, wie in vergleichenden Untersuchungen mit oraler Gabe von äquimolaren Dosierungen an Ratten gezeigt wurde (Cheever et al. 1986, 1989). Diethylenglykoldimethylether (5 mmol/kg KG und Tag, entspricht 670 mg/kg KG und Tag, 20-mal) und 2-Methoxyethanol (5 mmol/kg KG und Tag, entspricht 380 mg/kg KG und Tag, 2-mal) induzieren testikuläre Atrophie, 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (5,1 mmol/kg KG und Tag, entspricht 612 mg/kg KG und Tag, 20-mal) und (2-Methoxyethoxy)essigsäure (5,1 mmol/kg KG, entspricht 684 mg/kg KG und Tag, 20-mal) verursachen diesen Effekt nicht. Dies bestärkt eine in der Begründung von 1994 (Greim 1994) noch nicht aufgeführte vergleichende Untersuchung auf testikuläre Schädigungen nach zweiwöchiger inhalativer Exposition von Ratten. Hier ist die Toxizität auf die Testes durch 300 ml 2-Methoxyethanol/m³ (direkter metabolischer Vorläufer von Methoxyessigsäure) nur etwas geringer als nach Exposition gegen 1100 ml Diethylenglykoldimethylether/m³ und deutlich stärker als die durch 370 ml Diethylenglykoldimethylether/m³ verursachte Toxizität (siehe [Tabelle 1](#)) Lee et al. (1989).

Tab. 1 Vergleichende Untersuchung zur Hodentoxizität (testikuläre Atrophie) nach inhalativer Exposition von Ratten Lee et al. (1989)

Substanz	Konzentration [ml/m ³]	Zahl der betroffenen Tiere	% der betroffenen samenführenden Tubuli	Bewertung der testikulären Atrophie	Kriterium für die Zuordnung: % der betroffenen samenführenden Tubuli
DEGDME	0	2/5	< 10	+	< 10
	110	2/5	< 3	+	< 10
	370	5/5	10–20	++	10–40
	1100	5/5	80–90	++++	> 70
2-ME	300	5/5	25–80	+++	40–70

DEGDME: Diethylenglykoldimethylether; 2-ME: 2-Methoxyethanol

Eine NTP-Zwei-Generationenstudie an Mäusen mit dem Metaboliten 2-Methoxyessigsäure belegt dessen deutliche fertilitätsschädigende Wirkung an männlichen sowie auch an weiblichen Tieren (ECHA 2012; NTP 1986). Zudem ergibt sich aus einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Metaboliten 2-Methoxyessigsäure, dass dieser die Transkriptions-Mechanismen nukleärer Rezeptoren beeinflusst, darunter den Östrogen- (ER) und Androgen-Rezeptor (AR), und dass er eine Modulation der Östrogen- und Androgen-responsiven Genexpression hervorruft. ER und AR werden in einem Spermatozyten-Apoptose-Modell im Hoden von Ratten verstärkt exprimiert. Anti-östrogene und Progesteron-modulatorische Antworten werden im Maus-Uterus nachgewiesen.

Die toxischen Effekte auf die weiblichen und männlichen Reproduktionssysteme sowie die fetale Entwicklung werden durch die beschriebene Störung des Hormonhaushalts verursacht (ECHA 2012).

Methoxyessigsäure bindet an Coenzym A und wird als falsches Substrat in den Intermediär-Metabolismus eingeschleust. Wie es auch von anderen Hemmstoffen des Citratzyklus bekannt ist, vermindert Methoxyessigsäure die Lactat-Produktion in Sertolizellen. Die Spermatozyten des Pachytäns sind jedoch abhängig von Lactat. Als Ursache für die Effekte auf das embryonale Gewebe werden andere Mechanismen, wie eine mögliche geringere Verfügbarkeit kleinerer Kohlenstoffverbindungen diskutiert, die für die Purin- oder Pyrimidin-Synthese relevant sind (ECETOC

1995). Da Methoxyessigsäure die zelluläre Proliferation zu beeinträchtigen scheint, sind die Zielorgane vor allem Gewebe mit hoher Zellteilungsrate, wie Testes (Spermienproduktion), Knochenmark (Produktion von Blutzellen) und der sich entwickelnde Fetus (Ferro Corp 2003).

Zusammengefasst belegen die seit der Begründung von 1994 (Greim 1994) durchgeführten Untersuchungen zur testikulären Toxizität die Hypothese, dass Methoxyessigsäure der fertilitätsschädigende Metabolit von Diethylenglykoldimethylether ist.

Sonstige Wirkmechanismen

In einer In-vitro-Untersuchung mit humanem Blut zeigte Diethylenglykoldimethylether wie auch Propylenglykol im Gegensatz zu Dimethylsulfoxid (sehr stark), Polyethylenglykol 200 (stark), N-Methyl-2-pyrrolidon und Ethanol (mäßig) eine nur geringe hämolytische Aktivität (Mottu et al. 2001).

Toxikokinetik und Metabolismus

Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Diethylenglykoldimethylether wird schnell über den Magen-Darm-Trakt resorbiert, metabolisiert und hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Ein Übergang über die Plazenta auf die Embryonen wurde an Mäusen gezeigt (Greim 1994).

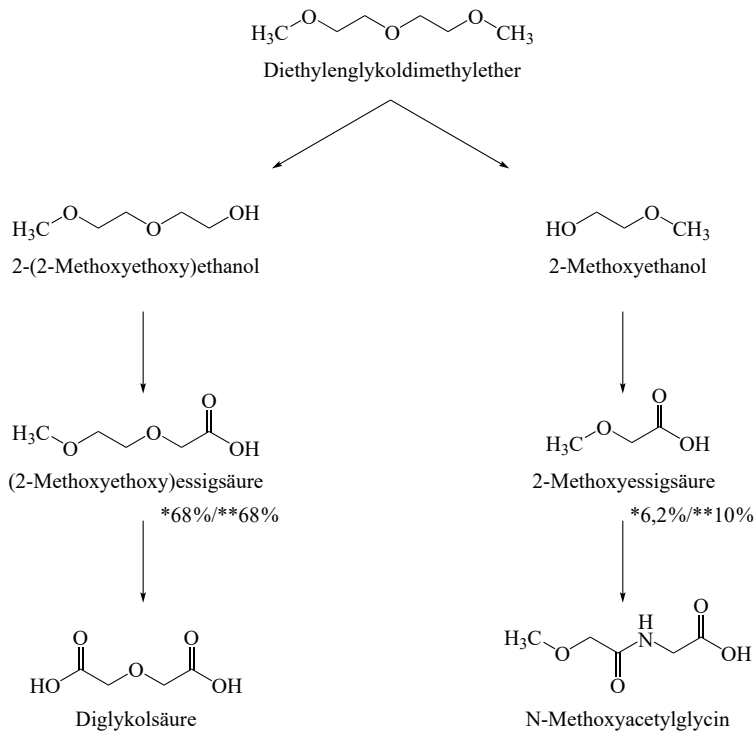
Es liegen neue Daten zur Untersuchung der Hautresorption vor. Diese wurde in einer Studie aus dem Jahr 1999 mit humaner Haut (Spender: männlich und < 60 Jahre) in Franz-Zellen bestimmt. Es wurden 0,2 ml Diethylenglykoldimethylether (Reinheit 99 %) unverdünnt oder 70%ig in Aceton eingesetzt. Die Applikationsfläche betrug 3,14 cm² und die Expositionszeiten waren 30, 60, 90, 120, 150, 180 oder 240 Minuten. Die Lag-time betrug für die unverdünnte Substanz 36 Minuten, der Flux im Fließgleichgewicht 0,952 mg/cm² und Stunde und die Permeabilitätskonstante 1,016 × 10⁻³ cm/h. Für Diethylenglykoldimethylether in Aceton waren die entsprechenden Werte 49 Minuten, 0,647 mg/cm² und Stunde und 1,141 × 10⁻³ cm/h (Larese Filon et al. 1999). Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² (Fläche von Händen und Unterarmen) entspricht der Flux für unverdünnten Diethylenglykoldimethylether einer maximalen Aufnahmemenge von etwa 2000 mg.

Der toxische Metabolit Methoxyessigsäure wird vom Menschen wesentlich langsamer ausgeschieden als von (trächtigen) Ratten und Affen. Die Halbwertszeiten im Blut von Mensch, Ratte und Affe wurden mit 77, 12 bzw. 19 Stunden angegeben (Nachtrag „2-Methoxyethanol“; Hartwig 2009 b).

Metabolismus

In vivo

Der Metabolismus von Diethylenglykoldimethylether kann über zwei verschiedene Reaktionswege verlaufen. Dabei findet eine Metabolisierung nach einmaliger Gabe von Diethylenglykoldimethylether bevorzugt über eine O-Demethylierung zu 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol statt. Nach Enzyminduktion durch wiederholte Diethylenglykoldimethylether-Gabe findet vermehrt eine NADPH-abhängige Spaltung der zentralen Etherbindung statt, die zur Bildung von zwei Molekülen 2-Methoxyethanol führt, die zu Methoxyessigsäure oxidiert werden. Bei einmaliger oraler Gabe von Diethylenglykoldimethylether an weibliche Ratten war der Hauptmetabolit (2-Methoxyethoxy)essigsäure mit einem Anteil von 68 % der Dosis, gefolgt von Methoxyessigsäure mit 6,2 %. Bei mehrmaliger Gabe blieb der Anteil an (2-Methoxyethoxy)essigsäure gleich und 10 % wurden als Methoxyessigsäure ausgeschieden (siehe [Abbildung 1](#)) (Cheever et al. 1988).



% der verabreichten Dosis *nach einmaliger Gabe bzw. ** nach wiederholter Gabe

Abb. 1 Metabolismus von Diethylenglykoldimethylether bei männlichen Ratten nach oraler Gabe (Cheever et al. 1988)

Untersuchungen nach oraler Gabe von Diethylenglykoldimethylether an männlichen Ratten und trächtigen Mäusen zeigen eine ähnliche Metabolisierung (Greim 1994).

In vitro

In Lebermikrosomen von Ratten, die vier Tage lang Trinkwasser mit 0,6 % Diethylenglykoldimethylether erhalten hatten, war die Spaltung zu 2-Methoxyethanol 2,4-mal so hoch wie bei einmaliger Gabe (Greim 1994).

Folgende neue In-Vitro-Untersuchungen zur Enzyminduktion liegen seit der Begründung von 1994 (Greim 1994) vor:

Ebenfalls an Lebermikrosomen von Ratten wurde eine Untersuchung zur Induktion der Cytochrom-P450(CYP)-Aktivität, insbesondere der von CYP2E1 durchgeführt. Die Tiere erhielten hierfür zehn Tage lang 2,5 mmol Diethylenglykoldimethylether/kg KG und Tag intraperitoneal verabreicht. Anschließend wurden Mikrosomen aus der Leber isoliert. Die Gehalte von CYP und von Cytochrom b5 waren gegenüber der Kontrolle statistisch signifikant erhöht. Auch die Anilin- sowie die p-Nitrophenol-Hydroxylierung, beides Reaktionen, die bevorzugt von CYP2E1 katalysiert werden, waren im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht. Es trat keine statistisch signifikante Induktion der NADPH-abhängigen CYP-Reduktase oder der mikrosomalen 2-Methoxyethanol-Oxidation auf (Ferro Corp 1992).

Von Rattenlebermikrosomen wurde Diethylenglykoldimethylether NADPH-abhängig an der zentralen Etherbindung zu 2-Methoxyethanol und 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol gespalten. Mikrosomen aus Phenobarbital- oder Ethanolvorbehandelten Ratten wiesen bei dieser Spaltung eine erhöhte Kapazität auf. Dieser Ethanol-induzierte Anstieg der 2-Methoxyethanol-Bildung war nicht zu beobachten, wenn Isoniazid als CYP2E1-Inhibitor zugegeben wurde. Eine Vorbehandlung der Ratten mit Diethylenglykoldimethylether führte zu einem signifikanten Anstieg des gesamten mikrosomalen CYP und einer erhöhten Bildung von 2-Methoxyethanol aus Diethylenglykoldimethylether. Huma-

ne Lebermikrosomen katalysierten ebenfalls die NADPH-abhängige Spaltung von Diethylenglykoldimethylether zu 2-Methoxyethanol. Die Bildung von 2-Methoxyethanol korrelierte dabei mit der CYP2E1-Aktivität (ECHA 2019 a).

Nach bis zu 48-stündiger Inkubation isolierter Hepatozyten von männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit Diethylenglykoldimethylether in Konzentrationen von 1, 10, 30 oder 50 µM war der gebildete Hauptmetabolit mit etwa 67 % Anteil (2-Methoxyethoxy)essigsäure. Weitere Metaboliten waren 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol, Methoxyessigsäure, 2-Methoxyethanol und Diglykolsäure. Diethylenglykoldimethylether wirkte in dieser Untersuchung nicht zytotoxisch auf die Rattenhepatozyten (ECHA 2019 a).

Zusammenfassung

Die Untersuchungen in vivo mit Ratten und in vitro an Rattenhepatozyten sowie Ratten- und Humanlebermikrosomen zeigen, dass die Metabolisierung bevorzugt über die O-Demethylierung zur (2-Methoxyethoxy)essigsäure verläuft. Eine wiederholte Gabe von Diethylenglykoldimethylether oder Phenobarbital bewirkt eine Enzyminduktion, die zu einer vermehrten NADPH-abhängigen Spaltung der zentralen Etherbindung führt. Dadurch erhöht sich die Menge der ausgeschiedenen Methoxyessigsäure (ECHA 2019 a; Greim 1994).

Erfahrungen beim Menschen

Reproduktionstoxizität

In zwei sehr umfangreichen epidemiologischen Studien lag die spontane Abortrate bei Frauen nach Exposition gegen verschiedene Glykolether bei bis zu 30 % im Vergleich zu 11 % bei nicht exponierten Frauen (Greim 1994).

Neu hinzugekommen ist eine epidemiologische Studie aus dem Jahr 1997. Bei 44 Kindern von exponierten Beschäftigten, die in derselben Fabrik in einer mexikanischen Stadt ungeschützten Kontakt mit Ethylenglykolmonomethylether und Monoethylenglykol hatten, wurden geistige Unterentwicklung sowie muskulo-skelettale und sensorische Fehlbildungen beobachtet (ECETOC 2005).

Aufgrund der Mischexposition und der fehlenden Daten zur Expositionshöhe kann keine der Studien zur Bewertung der Reproduktionstoxizität von Diethylenglykoldimethylether herangezogen werden.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Orale Aufnahme

Die oralen LD₅₀-Werte werden in der Begründung von 1994 (Greim 1994) mit 4760 und 2978 mg/kg KG für Ratten bzw. weibliche Mäuse angegeben. Vergiftungssymptome waren motorische Unruhe, Störungen der Atmung und reduzierte Körpergewichtsentwicklung.

Ein kurzer Bericht beschreibt eine LD₅₀ von größer als 1600 mg/kg KG nach Gabe von 50 bis 1600 mg/kg KG an jeweils drei Ratten mit der Schlundsonde. Als klinisches Symptom wurde leichte bis mäßige Schwäche berichtet (k. w. A.; Eastman Kodak Co 1991).

Eine weitere Untersuchung an Ratten ergab eine letale Dosis von etwa 7500 mg/kg KG und Tag. Es wurde jeweils eine männliche CD-Ratte pro Dosis eingesetzt. Die Tiere, die 1500, 2250, 3400 oder 5000 mg/kg KG erhielten, überlebten die 14 Tage dauernde Nachbeobachtungszeit. Klinische Symptome waren Lethargie, Bauchlage und ungepflegtes Fell ab 1500 mg/kg KG, Gewichtsverlust ab 2250 mg/kg KG und Erschöpfung bei 5000 mg/kg KG. Letale Dosierungen waren

7500 mg/kg KG nach zwei Tagen, 11 000 mg/kg KG nach einem Tag, 17 000 und 25 000 mg/kg KG nach drei bzw. einer Stunde. Ab der niedrigsten letalen Dosis traten Ataxie, Verlust des Muskeltonus, Lethargie, Erschöpfung, schwere Atmung und Bauchlage auf, ab 17 000 mg/kg KG Blässe und bei 25 000 mg/kg KG Verlust der Korrekturreflexe (Du Pont Chem 1992).

Allergene Wirkung

Es liegen keine Untersuchungen mit Diethylenglykoldimethylether vor.

Im Datenbestand der ECHA ist ein negativer Local Lymph Node Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 429 mit Diethylenglykoldimethylether aufgeführt. In diesem Test wurde die Testsubstanz als 25- und 50%ige Zubereitung in Aceton/Olivenöl (4:1) sowie unverdünnt eingesetzt. Die für diese Konzentrationen ermittelten Stimulationsindices betragen 0,73; 1,03 bzw. 0,69 (ECHA 2019 a).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Eine weitere, noch nicht in der Begründung 1994 (Greim 1994) beschriebene Inhalationsstudie zur Untersuchung der Effekte von Diethylenglykoldimethylether auf die männlichen Reproduktionsorgane zeigt eine LOAEC im gleichen Bereich wie der der schon beschriebenen Studien. Nach zweiwöchiger Exposition von männlichen Ratten gegen 100 bis 1000 ml/m³ an fünf Tagen pro Woche werden ab 100 ml/m³ eine dosisabhängige Zunahme an Hodenatrophien, ab 600 ml/m³ zusätzlich andere toxische Effekte (keine näheren Angaben) und bei 1000 ml/m³ reproduktionstoxische Effekte beobachtet (k. w. A.; ECB 2000).

Entwicklungstoxizität

Es liegen keine neuen Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität vor. Die schon in der Begründung von 1994 (Greim 1994) beschriebenen Studien werden im Folgenden nach aktuellen wissenschaftlichen Kenntnissen neu evaluiert und sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst dargestellt.

Im Dossier der ECHA (2012) ist auch eine Studienübersicht zu finden; hier wird auch ersichtlich, dass die vorliegenden Studien mehrfach veröffentlicht sind.

Inhalative Aufnahme

Bei weiblichen Crl:CD[®]BR-Ratten, die vom 7. bis zum 16. Gestationstag an sechs Stunden pro Tag nur über die Nase gegen 0, 25, 100 oder 400 ml Diethylenglykoldimethylether/m³ exponiert wurden, kam es bei den Muttertieren ab 100 ml/m³ zu signifikant erhöhten Lebergewichten und bei 400 ml/m³ zu einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung und vermindertem Futterverbrauch. Ab 25 ml/m³ war bei den Feten die Inzidenz skelettaler Variationen erhöht, insbesondere die von verzögerten Ossifikationen und rudimentären Rippen. Bei 400 ml/m³ wurden 100 % der Feten resorbiert. Die NOAEC für Maternaltoxizität lag bei 100 ml/m³, für Entwicklungstoxizität konnte keine NOAEC bestimmt werden. Zum Vergleich wurde in dieser Studie auch eine Gruppe von Ratten gegen 25 ml 2-Methoxyethanol/m³ exponiert. Die Inzidenz und der Schweregrad der strukturellen Variationen war ähnlich wie bei 25 ml Diethylenglykoldimethylether/m³. Daher wurde gefolgert, dass die beiden Stoffe eine ähnlich starke Potenz hinsichtlich der Auslösung entwicklungstoxischer Effekte haben (Driscoll et al. 1998; Du Pont de Nemours and Company 1988; Greim 1994). Auffällig ist die konzentrationsabhängige Zunahme rudimentärer Lumbalrippen bei den Feten ab der niedrigsten Konzentration. Bei der niedrigsten Konzentration von 25 ml/m³ ist die Inzidenz im Vergleich zur Kontrolle bereits viermal so hoch.

Mittels einer Benchmarkberechnung durch die Kommission lässt sich für die Anzahl betroffener Feten mit skelettalen Variationen eine BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) von $15,1 \text{ ml/m}^3$ (Log-Logistic-Modell, BMR 5 % Extra Risk; 0,95 Lower Confidence Limit, $p = 0,144$) und für rudimentäre Lumbalrippen eine BMDL von $21,1 \text{ ml/m}^3$ (gleiches Modell, $p = 0,326$) errechnen. Für die rudimentären Zervikalrippen erwies sich keines der Modelle als geeignet zur Benchmarkberechnung (für alle Modelle $p < 0,002$).

Orale Aufnahme

CD-1-Mäuse erhielten vom 6. bis zum 15. Gestationstag mit der Schlundsonde 0; 62,5; 125; 250 oder 500 mg Diethylenglykoldimethylether/kg KG und Tag. Maternaltoxische Effekte traten ab 250 mg/kg KG und Tag in Form verzögerter Körpergewichtsentwicklung auf. Ab der niedrigsten Dosis von 62,5 mg/kg KG und Tag war die Anzahl lebender Feten pro Wurf erniedrigt. Ab 125 mg/kg KG kam es zu verminderten Fetengewichten, ab 250 mg/kg KG zu einer signifikanten Zunahme an Resorptionen und Fehlbildungen (Greim 1994; Price et al. 1987). Es ergab sich ein NOAEL für Maternaltoxizität von 125 mg/kg KG und Tag. Die Kommission bewertet die bei 62,5 mg/kg KG und Tag verringerte Anzahl der Implantationsstellen aufgrund der sehr hohen Anzahl lebender Feten pro Wurf in der Kontrollgruppe als zufällig. Daher wird ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 62,5 mg/kg KG und Tag festgelegt.

Die einmalige Schlundsondengabe von 537 mg Diethylenglykoldimethylether/kg KG am 11. Gestationstag an CD1-Mäuse führte nicht zu maternaltoxischen Effekten. Es trat eine erhöhte Inzidenz an Fehlbildungen der Hinterpfoten auf (Greim 1994; Hardin und Eisenmann 1987).

Bei CD1-Mäusen, die vom 6. bis zum 13. Gestationstag mit der Schlundsonde 3000 mg Diethylenglykoldimethylether/kg KG und Tag erhalten hatten, wurden alle Feten bei gleichzeitiger hoher maternaler Mortalität resorbiert (Greim 1994; Hardin et al. 1987).

Neuseeländer-Kaninchen, denen vom 6. bis zum 19. Gestationstag per Schlundsonde 0, 25, 50, 100 oder 175 mg Diethylenglykoldimethylether/kg KG und Tag verabreicht wurde, zeigten bei 175 mg/kg KG eine erhöhte maternale Mortalität. Ab 50 mg/kg KG trat ein erhöhter Prozentsatz geschädigter Implantate (Resorptionen, fetaler Tod, Fehlbildungen) pro Wurf auf. Es kam ab 100 mg/kg KG und Tag zu erhöhter pränataler Mortalität, vermindertem fetalen Körpergewicht sowie zu einer Zunahme an Fehlbildungen (hauptsächlich fusionierte Rippen; Hydronephrosen werden als Variationen angesehen). Die Autoren leiten einen NOAEL für Maternaltoxizität von 25 mg/kg KG und Tag und für Entwicklungstoxizität von 50 mg/kg KG und Tag ab (Greim 1994; Schwetz et al. 1992). Die Kommission sieht die niedrigste Dosis von 25 mg/kg KG und Tag als NOAEL für Entwicklungstoxizität an, da ab 50 mg/kg KG und Tag die Wurfgröße verringert war.

Tab. 2 Entwicklungstoxizitätsstudien mit Diethylenglykoldimethylether

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Inhalativ			
Ratte , Crl:CD®BR, je 25–26 ♀	GD 7–16 , 0, 25, 100, 400 ml/m ³ , 25 ml 2-Methoxyethanol/ m ³ , Inhalation, nur Nase, 6 h/Tag, Reinheit: 99%, 2-Methoxyethanol: > 99%, Untersuchung: GD 21	keine NOAEC Entwicklungstoxizität (durchschnittlicher Prozentsatz betroffener Feten mit skelettalen Ossifikationen ↑, bei 25 ml/m ³ bereits 4-fache Inzidenz an rudimentären Lumbalrippen); 25 ml/m³: NOEC Maternaltoxizität ; ab 25 ml/m³ : Inzidenz skelettaler Variationen ↑ (Feten: 44/301; durchschnittlicher Prozentsatz betroffener Feten: 17,6%; betroffene Würfe: 18/22; bei 100 ml/m ³ : Feten: 78/315; 24,5%; Würfe: 18/24; Kontrolle: Feten: 14/252; durchschnittlicher Prozentsatz betroffener Feten: 4,5%; Würfe: 10/21; verzögerte Ossifikationen u. rudimentäre Rippen, rudimentäre Lumbalrippen: Feten: 24/301, Würfe: 11/22; bei 100 ml/m ³ : Feten: 45/315, Würfe: 13/24; Kontrolle: 5/252, Würfe: 5/21); Muster, Type u. Inzidenz der Variationen ähnlich denen bei 100 ml/m ³ d.h. 25 ml/m ³ entspricht unterem Ende der Dosis-Wirkungs-Kurve; 100 ml/m³: NOAEC Maternaltoxizität , da abs. u. rel. Lebergew. nur marginal erhöht; bei 100 ml/m³ : <u>Muttertiere</u> : abs. u. rel. Lebergew. ↑ (< 10 %); <u>Feten</u> : KG (♀, ♂, Wurf) ↓; bei 400 ml/m³ : <u>Muttertiere</u> : KG ↓ (zum großen Teil aufgrund der fehlenden Trächtigkeit), Futtermittelverbrauch ↓; 100% Resorptionen bei allen 23 trächtigen Muttertieren; 25 ml 2-Methoxyethanol/m³ : <u>Muttertiere</u> : rel. Lebergew. ↑, Futtermittelverbrauch ↓; Inzidenz u. Schweregrad der strukturellen Variationen ähnlich wie bei 25 ml DEGDME/m ³ ; <u>Muttertiere</u> : keine Mortalität; keine auffälligen Befunde bei: Anzahl Corpora lutea/Muttertier, Anzahl Implantationen/Wurf; <u>Feten</u> : Inzidenz skelettale Variationen: 33/281; durchschnittlicher Prozentsatz betroffener Feten: 12,7% → ähnlich starke Potenz	Driscoll et al. 1998; Du Pont de Nemours and Company 1988; Greim 1994
Oral			
Maus , CD-1, je 28 ♀	GD 6–15 , 0; 62,5; 125; 250; 500 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: > 99%, Vehikel: destilliertes Wasser, Untersuchung: GD 17	62,5 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität ; ab 62,5 mg/kg KG : <u>Muttertiere</u> : Gew. gravider Uterus ↓; lebende Feten/Wurf ↓ (11,25 ± 0,77; 12,08 ± 0,48; 11,35 ± 0,45; 6,13 ± 0,64; Kontrolle: 13,43 ± 0,53); Kontrolle: sehr hohe Anzahl lebender Feten/Wurf u. bei 62,5 mg/kg KG Anzahl der Implantationsstellen zufällig verringert; 125 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität ; ab 125 mg/kg KG : <u>Feten</u> : KG ↓; ab 250 mg/kg KG : <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓, später Fetaltod/Wurf ↑; Postimplantationsverluste/Wurf ↑; <u>Feten</u> : Fehlbildungen ↑ (Feten: 59/261; Wurf: 19/23); bei 500 mg/kg KG : <u>Muttertiere</u> : Resorptionen/Wurf ↑; <u>Feten</u> : Fehlbildungen (Feten: 132/141; Wurf: 23/23; externe: Exenzephalie, Gliedmaßen, Zehenglieder, kraniofaziale; viszerale: kardiovaskuläre, urogenitale; skelettale: fusionierte Rippen u. Wirbelbögen)	Greim 1994; Price et al. 1987
Maus , CD-1, je 15 ♀, 18 ♀ Kontrolltiere	GD 11 , 0, 537 mg/kg KG, Schlundsonde, Reinheit: 99%, Vehikel: destilliertes Wasser, Untersuchung: GD 18	537 mg/kg KG : <u>Feten</u> : Fehlbildungen der Hinterpfoten ↑ (Feten: 77/201; 38 %, Würfe: 13/18; 72 %; Syndaktylie, kurze Zehenglieder, Oligodaktylie); keine Maternaltoxizität	Greim 1994; Hardin und Eisenmann 1987

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus , CD-1, 49 ♀	GD 6–13 , 0, 3000 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: k. A., Vehikel: destilliertes Wasser, Untersuchung: PND 1	3000 mg/kg KG : Muttertiere: Mortalität ↑ (20/49); 100 % Resorptionen	Greim 1994; Hardin et al. 1987
Kaninchen , Neuseeländer, je 15–25 ♀	GD 6–19 , 0, 25, 50, 100, 175 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: >99%, Vehikel: destilliertes Wasser, Untersuchung: GD 30, der aktuellen OECD- Prüfrichtlinie 414 zufolge wird das Kaninchen von GD 6–18 behandelt	25 mg/kg KG : NOAEL Entwicklungs- (Kommission: da Wurfgröße ab 50 mg/kg KG verringert) u. Maternaltoxizität ; 50 mg/kg KG : NOAEL Entwicklungstoxizität (Autoren); ab 50 mg/kg KG : Muttertiere : KG-Entwicklung während Behandlung ↓; Feten : Prozentsatz geschädigter Implantate/Wurf ↑ (Resorptionen, später Fetaltod, fehlgebildete Feten; einzelne Parameter nicht statistisch signifikant ↑); ab 100 mg/kg KG : Muttertiere : Gew. gravider Uterus ↓, Prozentsatz pränatale Mortalität/Wurf ↑ (24,1 ± 6,9; 175 mg/kg KG: 48,9 ± 9,0; Kontrolle: 4,1 ± 2,4), Feten : KG ↓, Prozentsatz fehlgebildeter Feten/Wurf ↑ (hauptsächlich fusionierte Rippen, Hydronephrosen werden als Variationen angesehen); bei 175 mg/kg KG : Muttertiere : Mortalität ↑	Greim 1994; Schwetz et al. 1992

DEGDME: Diethylenglykoldimethylether

Bewertung

Das toxikologische Wirkprofil von Diethylenglykoldimethylether wird geprägt durch die fruchtschädigende und fertilitätsbeeinträchtigende Wirkung, wobei die Ratte sich als die empfindlichste Spezies erwies (Greim 1994). Die hierzu vorliegenden Humandaten können aufgrund der Mischexposition und der fehlenden Angaben zur Expositionshöhe nicht zur Bewertung herangezogen werden.

MAK-Wert. Bezüglich der Wirkung auf die Fertilität sind männliche Ratten sensitiver als weibliche. Die NOAEC für die hodenschädigende Wirkung liegt in einer zweiwöchigen Inhalationsstudie mit Diethylenglykoldimethylether an Ratten bei 30 ml/m³ (Du Pont de Nemours and Company 1989; Greim 1994).

Da nur eine zweiwöchige Inhalationsstudie mit Diethylenglykoldimethylether vorliegt und dem Metaboliten Methoxyessigsäure die reproduktionstoxische Wirkung von Diethylenglykoldimethylether zugeschrieben wird (siehe Abschnitt „Wirkungsmechanismus“ und Greim (1994)), werden im Folgenden auch Methoxyessigsäure und sein metabolischer Vorläufer 2-Methoxyethanol betrachtet.

Die Festlegung des MAK-Wertes für 2-Methoxyethanol erfolgte anhand des BAT-Wertes für **Methoxyethanol** von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin im Urin, der einer 2-Methoxyethanol-Konzentration in der Luft von 1,69 ml/m³ entspricht. Ausgehend von dieser NOAEC beim Menschen wurde der MAK-Wert für 2-Methoxyethanol auf 1 ml/m³ festgelegt (Hartwig 2009 b).

Der BAT-Wert für 2-Methoxyethanol wurde anhand der NOAEC für hämatologische Effekte beim Menschen aus arbeitsmedizinischen Untersuchungen abgeleitet (Käfferlein 2009). Die NOAEC für die Spermientoxizität beim Menschen liegt im gleichen Bereich (Nachtrag „2-Methoxyethanol“; Hartwig 2009 b).

Für Methoxyessigsäure liegt die NOAEC einer 28-Tage-Inhalationsstudie an Ratten (20, 60 oder 160 mg Methoxyessigsäure/m³) bei 60 mg/m³ (15,8 ml/m³) bezüglich systemischer Effekte und Fertilitätsbeeinträchtigung. Sie entspricht unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:6), des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) und zur Übertragung der Daten

des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) einer Konzentration von $0,65 \text{ ml/m}^3$. Der MAK-Wert für Methoxyessigsäure von 1 ml/m^3 wurde jedoch nicht mit diesen Daten sondern in Analogie zum besser untersuchten 2-Methoxyethanol festgesetzt (Nachtrag „Methoxyessigsäure“; Hartwig 2009 a). Die lokale Wirkung liegt in der gleichen Größenordnung wie die systemische (Hartwig und MAK Commission 2016).

Ausgehend von der NOAEC von 30 ml/m^3 für eine hodenschädigende Wirkung durch **Diethylenglykoldimethylether** aus der zweiwöchigen Inhalationsstudie an Ratten (Du Pont de Nemours and Company 1989; Greim 1994) errechnet sich unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:6), des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) und zur Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) ein Wert von $1,25 \text{ ml/m}^3$. Dieser liegt somit etwa doppelt so hoch wie der aus der Rattenstudie mit Methoxyessigsäure. Auch war die testikuläre Toxizität durch 300 ml/m^3 2-Methoxyethanol bei Ratten höher als die durch 370 ml/m^3 Diethylenglykoldimethylether, aber nur etwas geringer als die durch 1100 ml/m^3 Diethylenglykoldimethylether (Lee et al. 1989) (siehe auch [Abschnitt „Wirkungsmechanismus“](#)). Daraus kann geschlossen werden, dass bei gleicher äußerer Konzentration Diethylenglykoldimethylether in Bezug auf die testikuläre Toxizität halb so wirksam ist wie 2-Methoxyethanol. Dies ist plausibel, weil Diethylenglykoldimethylether (siehe [Abschnitt „Metabolismus“](#)) bei der Ratte nicht vollständig zu 2-Methoxyethanol und damit zu Methoxyessigsäure umgesetzt wird.

Die zweiwöchige Rattenstudie bildet nicht den vollständigen Entwicklungszyklus der Spermien ab, daher hat die NOAEC von $1,69 \text{ ml/m}^3$ (s. o.) vom wesentlich besser untersuchten 2-Methoxyethanol eine höhere Relevanz, da sie auf dem BAT-Wert von 2-Methoxyethanol und somit auf Humandaten (arbeitsmedizinischen Studien) basiert. Wenn auch der BAT-Wert von 2-Methoxyethanol anhand von hämatologischen Daten ermittelt wurde, schützt dieser Wert auch gegen Hodentoxizität. Hier ist zudem die längere Halbwertszeit des kritischen Metaboliten Methoxyessigsäure beim Menschen im Vergleich zur Ratte inbegriffen. Es liegen keine Daten zum Metabolismus beim Menschen vor, so dass der aus Diethylenglykoldimethylether entstehende Anteil an 2-Methoxyethanol beim Menschen nicht bekannt ist. Die Studien zur Entwicklungstoxizität deuten darauf hin, dass Diethylenglykoldimethylether und 2-Methoxyethanol bei gleicher äußerer Konzentration ähnlich stark wirksam sind, so dass bei weiblichen Ratten möglicherweise mehr Diethylenglykoldimethylether metabolisiert wird. Daher wird der MAK-Wert von Diethylenglykoldimethylether wie der von 2-Methoxyethanol auf 1 ml/m^3 festgesetzt.

Spitzenbegrenzung. Aufgrund der langen Halbwertszeit des kritischen Metaboliten Methoxyessigsäure (siehe Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von Diethylenglykoldimethylether; Greim 2001) erfolgt die Begrenzung von Expositionsspitzen weiterhin nach Kategorie II mit dem Überschreitungsfaktor 8.

Fruchtschädigende Wirkung. Bei Maus und Kaninchen sind teratogene Effekte nachgewiesen. Bei beiden Spezies wird mit zunehmender Dosis der Übergang von skelettalen Variationen zu Fehlbildungen und zum intrauterinen Fruchttod deutlich (Price et al. 1987; Schwetz et al. 1992). Aus einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Crl:CD[®]BR-Ratten mit inhalativer Exposition nur über die Nase kann keine NOAEC abgeleitet werden. Ab der niedrigsten Konzentration von 25 ml/m^3 trat bei den Feten eine erhöhte Inzidenz skelettaler Variationen ohne Maternaltoxizität auf (Driscoll et al. 1998). In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe wurde bei CD-1-Mäusen ohne Maternaltoxizität ein NOAEL von $62,5 \text{ mg/kg KG und Tag}$ abgeleitet (Price et al. 1987). Bei Neuseeländer-Kaninchen kam es in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe ab $50 \text{ mg/kg KG und Tag}$ ohne Maternaltoxizität zu einer verringerten Wurfgröße (Schwetz et al. 1992). Der NOAEL beträgt daher $25 \text{ mg/kg KG und Tag}$.

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL für Entwicklungstoxizität von $62,5$ bzw. $25 \text{ mg/kg KG und Tag}$ bei Maus und Kaninchen in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz müssen der spezies-spezifische Korrekturwert bezüglich der toxikokinetischen Unterschiede zwischen der Maus bzw. dem Kaninchen und dem Menschen von 1:7 bzw. 1:2,4; die experimentell bestimmte orale Resorption von 90 % bei Ratten (Greim 1994), das Körpergewicht von 70 kg, das Atemvolumen von 10 m^3 in 8 Arbeitsstunden und die angenommene 100%ige inhalative Resorption für den Menschen berücksichtigt werden. Damit errechnen sich Diethylenglykoldimethylether-Konzentrationen in der Luft von 10 bzw. 12 ml/m^3 (56 bzw. 66 mg/m^3), die einen 10- bzw. 12-fachen Abstand zum MAK-Wert von 1 ml/m^3 aufweisen.

Für die aus den oralen Studien abgeleiteten Luftkonzentrationen wäre der Abstand zum abgeleiteten MAK-Wert gerade noch ausreichend groß, jedoch wird für die Bewertung die Inhalationsstudie, aufgrund der höheren Relevanz für den Arbeitsplatz, verwendet.

Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ergibt sich für die LOAEC von 25 ml/m³ aus der Inhalationsstudie eine Luftkonzentration von 13 ml/m³, was einem 13-fachen Abstand zum MAK-Wert entspricht. Die 4-fache Inzidenz an Feten mit rudimentären Lumbalrippen im Vergleich zur Kontrolle (Driscoll et al. 1998) lässt auf eine NOAEC für Entwicklungstoxizität deutlich unterhalb des Abstands von 10 zum MAK-Wert schließen. Daher ist der Abstand zum MAK-Wert nicht ausreichend. Bei 400 ml/m³ (entspricht 200 ml/m³ unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens) treten als sehr schwerwiegender Effekt Totalresorptionen auf (Abstand von 200 zum MAK-Wert).

Der Metabolit 2-Methoxyethanol, der bei einem MAK-Wert von 1 ml/m³ der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet ist, wirkt teratogen bei Ratte, Maus und Kaninchen (Nachtrag „2-Methoxyethanol“; Hartwig 2009 b). Zudem weist Diethylenglykoldimethylether nach inhalativer Gabe eine ähnlich starke Potenz auf wie 2-Methoxyethanol für die Induktion skelettaler Variationen (Driscoll et al. 1998). 2-Methoxyethanol/2-Methoxyethylacetat besitzt das höchste entwicklungstoxische Potenzial unter den Glykolethern, deren teratogene Wirkungen mit zunehmender Kettenlänge abnehmen und sehr wahrscheinlich auf die entstehenden Alkoxyessigsäuren zurückzuführen sind (ECETOC 2005). Auch kommt noch die mit 77 Stunden längere Halbwertszeit des toxischen Metaboliten Methoxyessigsäure im Blut des Menschen im Vergleich zu der von zwölf Stunden bei Ratten hinzu (Nachtrag „2-Methoxyethanol“; Hartwig 2009 b). Für Diethylenglykoldimethylether wird daher die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe B beibehalten.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen nach wie vor keine Untersuchungen zur Kanzerogenität vor. Der Stoff ist nicht genotoxisch. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Seit der Begründung aus dem Jahr 1994 (Greim 1994) liegen keine neuen Untersuchungen zur Genotoxizität von Diethylenglykoldimethylether vor. Vier Mutagenitätstests an *Salmonella typhimurium* und ein UDS-Test an humanen Embryofibroblasten sowie ein Chromosomenaberrationstest an Knochenmarkszellen von CD-Ratten nach fünftägiger inhalativer Exposition gegen bis zu 1000 ml/m³ waren negativ. Das Ergebnis eines Rezessiv-Letal-Tests an *Drosophila melanogaster* war aufgrund einer ungewöhnlich hohen Letalitätsrate in einer Kontrollgruppe nicht bewertbar. Im Dominant-Letal-Test kam es bei CD-Ratten bei 1000 ml/m³ bei gleichzeitig stark beeinträchtigter Fertilität der männlichen Tiere und reduzierten Trächtigkeitsraten zu erhöhten prä- und post-implantativen Resorptionen (Greim 1994; McGregor et al. 1983). Der Dominant-Letal-Test ist jedoch aufgrund der zytotoxischen Wirkung auf die Keimzellen und der daraus folgenden Fertilitätsstörung für den Endpunkt Genotoxizität nicht aussagekräftig (Greim 1994). Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung und es erfolgt daher keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer In-vitro-Studie (Abschnitt „Toxikokinetik und Metabolismus“) eine maximale dermale Aufnahme von 2000 mg bei Exposition gegen unverdünnten Diethylenglykoldimethylether unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts werden bei 10 m³ Atemvolumen und angenommener 100%iger inhalativer Resorption 56 mg aufgenommen. Die Aufnahme über die Haut liegt wesentlich höher, daher bleibt Diethylenglykoldimethylether mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin keine Befunde beim Menschen und keine positiven Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. Diethylenglykoldimethylether wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Buist HE, Wit-Bos L de, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62(1): 23–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.11.019>
- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dismore AM, Daniel FB (1986) Metabolism of a testicular toxin, bis(2-methoxyethyl)ether, in the rat. *Toxicologist* 6: 32

- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dinsmore AM, Daniel FB (1988) Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 94(1): 150–159. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(88\)90345-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(88)90345-6)
- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB (1989) The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicol Ind Health* 5(3): 601–607. DOI: <https://doi.org/10.1177/074823378900500314>
- Driscoll CD, Valentine R, Staples RE, Chromey NC, Kennedy GLJ (1998) Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 21(2): 119–136. DOI: <https://doi.org/10.3109/01480549809011642>
- Du Pont Chem (1992) Initial submission: Acute oral test of ether, bis(2-methoxyethyl) in rats with cover letter dated 101592. NTIS/OTS0571461, New Doc ID 88-920009811. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0571461.xhtml>, abgerufen am 24 Mai 2020
- Du Pont de Nemours and Company (1988) Teratogenicity study of diglyme in the rat (final report) with attachments and cover letter dated 020388. NTIS/OTS530753, New Doc ID 44-8830371. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0530753.xhtml>, abgerufen am 24 Mai 2020
- Du Pont de Nemours and Company (1989) Subchronic inhalation toxicity study with diglyme with cover letter dated 051689. NTIS/OTS0000553-2, New Doc ID FYI-OTS-0589-0553. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS00005532.xhtml>, abgerufen am 24 Mai 2020
- Eastman Kodak Co (1991) Letter from Eastman Kodak Company to USEPA submitting enclosed toxicity & health hazard summary and toxicity report on bis(2-methoxyethyl)ether with attachments. NTIS/OTS0533578, New Doc ID 86-920000012. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0533578.xhtml>, abgerufen am 24 Mai 2020
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Bis(2-methoxyethyl)ether. IUCLID dataset, 18.02.2000. ECB, Ispra
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1995) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Technical report No 64. ECETOC, Brussels. <http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-064.pdf>, abgerufen am 09 Jan 2019
- 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. ECETOC, Brussels. <http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-095-Vol-I.pdf>, abgerufen am 09 Jan 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Proposal for identification of a substance as a CMR Cat 1A or 1B, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern, methoxyacetic acid (MAA), EC Number: 210-894-6, CAS Number: 625-45-6, submitted by: Swedish Chemicals Agency, August 2012. Annex XV dossier. ECHA, Helsinki. <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/d7ad3263-83ac-4567-8fee-1a62406c51d2>, abgerufen am 24 Mai 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 a) Bis(2-methoxyethyl) ether (CAS Number 111-96-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Feb 2011, last modification 06 Feb 2019. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13478/4/4>, abgerufen am 24 Mai 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 b) CLH report – Proposal for Harmonised Classification and Labelling; 2-(2-methoxyethoxy)ethanol; diethylene glycol monomethyl ether, EC Number: 203-906-6, CAS Number: 111-77-3, Index Number: 603-107-00-6. Dossier submitter: RIVM, The Netherlands; Version number: 2.0 Date: 2019-04-04. ECHA, Helsinki. <https://echa.europa.eu/documents/10162/595e2b2e-dd67-5a6d-cf70-68d46ef21960>, abgerufen am 24 Mai 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021) Verzeichnis zulassungspflichtiger Stoffe. <https://echa.europa.eu/de/authorisation-list>, abgerufen am 12 Feb 2021
- Ferro Corp (1992) Induction of microsomal mixed-function oxidase enzymes by glycol ethers (final report) with cover letter dated 110592. NTIS/OTS0543412, New Doc ID 86-930000046. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0543412.xhtml>, abgerufen am 24 Mai 2020
- Ferro Corp (2003) Diglyme, CAS Number 111-96-6. U.S. EPA HPV Challenge Program, Submission, 29 December 2003. Ferro Corporation, Cleveland, OH
- Greim H (Hrsg) (1994) Diethylenglykoldimethylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 20. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11196d0020>
- Greim H (Hrsg) (2001) Diethylenglykoldimethylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 33. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11196d0033>
- Hardin BD, Eisenmann CJ (1987) Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology* 35(3): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.1002/tera.1420350306>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1002/tcm.1770070106>
- Hartwig A (Hrsg) (2009 a) Methoxyessigsäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 47. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62545d0047>

- Hartwig A (Hrsg) (2009 b) 2-Methoxyethanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 47. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10986d0047>
- Hartwig A, MAK Commission (2016) Methoxyessigsäure. MAK Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 1(2): 1053–1055. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62545d0060>
- Käfferlein H (2009) 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 16. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10986d0016>
- Larese Filon F, Fiorito A, Adami G, Barbieri P, Coceani N, Bussani R, Reisenhofer E (1999) Skin absorption in vitro of glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* 72(7): 480–484. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004200050402>
- Lee KP, Kinney LA, Valentine R (1989) Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl) ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology* 59(3): 239–258. DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(89\)90195-9](https://doi.org/10.1016/0300-483X(89)90195-9)
- McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmström M, McDonald D, Niemeier RW (1983) Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 70(2): 303–316. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(83\)90106-0](https://doi.org/10.1016/0041-008X(83)90106-0)
- Mottu F, Stelling MJ, Rüfenacht DA, Doelker E (2001) Comparative hemolytic activity of undiluted organic water-miscible solvents for intravenous and intra-arterial injection. *PDA J Pharm Sci Technol* 55(1): 16–23
- NTP (National Toxicology Program) (1986) Methoxy acetic acid: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the drinking water. Study number NTP-86-040. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB86164274.xhtml>, abgerufen am 24 Mai 2020
- 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(87\)90107-2](https://doi.org/10.1016/0272-0590(87)90107-2)
- 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(92\)90157-d](https://doi.org/10.1016/0272-0590(92)90157-d)