Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:286–320
DOI 10.1007/s00103-012-1597-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft

Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Zusatzmaterial online

Die Datenblätter zu den Richtwerten für 14 Glykolether bzw. Glykolester in der Innenraumluft sind auf SpringerLink unter Supplementary Material verfügbar: dx.doi.org/10.1007/s00103-012-1597-x.

Einführung

Unter der Bezeichnung Glykolether wird eine Substanzgruppe von über 80 Verbindungen zusammengefasst. Glykol steht für eine ältere Bezeichnung von organischen Verbindungen mit 2 benachbarten Hydroxygruppen. Hierzu zählen Ethylenglykol (chemische Bezeichnung: 1,2-Ethandiol), Propylenglykol (1,2-Propandiol) und Butylenglykol. Durch Austausch des Wasserstoffatoms einer oder beider Hydroxygruppe(n) durch einen Kohlenwasserstoffrest (z. B. eine Methylgruppe) entstehen Glykolether (**Abb. 1**). Bezogen auf die Anzahl der dabei gebildeten Alkoxyverknüpfungen lassen sich folgende Untergruppen unterscheiden: Ethylenglykolether (EGE), Diethylenglykolether (DEGE), Triethylenglykolether (TEGE), Propylenglykolether (PGE), Dipropylenglykolether (DPGE), Tripropylenglykolether (TPGE) und Butylenglykolether (BGE). Zugerechnet zu den Glykolethern werden üblicherweise auch deren Ester mit Essigsäure, die sog. Glykoletheracetate.

Die Toxizität von verschiedenen Glykolethern wurde schon mehrfach einzeln oder als Gruppe analysiert (z. B. [1, 2, 3]). Für einige Glykolether liegen neuere MAK-Begründungen (MAK: maximale Arbeitsplatzkonzentration) vor. Danach ist die Datenlage für die meisten Glykolether gut, allerdings liegen relativ wenige Inhalationsstudien vor. Es gibt aber auch einige Substanzen mit schlechter Datenlage. Zumindest einige Glykolether weisen ähnliche toxikologische Eigenschaften auf [2]. Somit ist es sinnvoll, eine stoffübergreifende Bewertung vorzunehmen, um eine vergleichbare Behandlung der einzelnen Stoffe bei der Ableitung von Richtwerten zu erlauben.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob auf Basis der gut untersuchten Verbindungen auch Richtwerte für andere, schlecht untersuchte Glykolether abgeleitet werden können. Dies ist entweder durch „read across“ möglich, d. h. Übertragung der Ergebnisse von einer auf eine andere Verbindung oder durch eine Stoffgruppenbetrachtung [4]. Voraussetzung für die Anwendung von Stoffgruppenbetrachtungen in der Toxikologie ist, dass für eine Gruppe von Chemikalien mit ähnlichen Struktureigenschaften typische und übereinstimmende toxikologische Eigenschaften gefunden werden. Im Folgenden werden daher die relevanten toxikologischen Eigenschaften der Gruppe der Glykolether in Hinblick auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede analysiert und daraus Vorschläge für Richtwerte abgeleitet.

Diese Begründung stützt sich im Wesentlichen auf den Review von ECETOC („European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals“ [2]). Für die zur Beurteilung der Glykolether besonders wichtigen Endpunkte wiederholte Verabreichung und Reproduktionstoxizität wurde die neuere Literatur recherchiert sowie alle bewertungsrelevanten Studien ausgewertet.

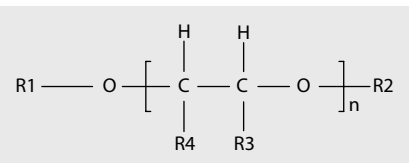


Abb. 1 ▲ Allgemeine Strukturformel für Glykolether, -ester und -diether

Addendum
Die Datenblätter zu den Richtwerten für 14 Glykolether bzw. Glykolester in der Innenraumluft stehen als *Supplementary Material* zu diesem Artikel unter *dx.doi.org/10.1007/s00103-012-1597-x* und *http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/innenraumhygiene/richtwerte-irluft.htm* zum Herunterladen bereit.

1 Stoffidentifikation

1.1 Nomenklatur

Für Glykolether haben sich verschiedene Nomenklatursysteme eingebürgert (Tab. 3). So existieren beispielsweise für einen Butylether des Dipropylenglykols

- die chemische Bezeichnung (IUPAC) 1-(2-n-Butoxy-1-Methylethoxy)propan-2-ol,
- eine ältere Trivialbezeichnung (Butyldipropylenglykol),
- eine Bezeichnung, die mit dem Untergruppennamen beginnt und an den sich der Name der Alkylethergruppe anschließt (Dipropylenglykolbutylether – DPGBE),
- eine ähnliche Bezeichnung, die zusätzlich die Anzahl der Ether betont (Dipropylenglykolmonobutylether – DPGMBE).

Auf europäischer Ebene [5, 6, 2] und im internationalen Bereich [WHO („World Health Organisation"), US-EPA („U.S. Environmental Protection Agency"), Cal-OEHHA („Californian Office of Environmental Health Hazard Assessment")] hat sich die letzte Bezeichnung durchgesetzt, bei den Akronymen hingegen die vorletzte Bezeichnung. Im Folgenden wird diesem Nomenklatursystem gefolgt.

Das System von Abkürzungen wurde aus dem ECETOC-Bericht [2] übernommen und, sofern diese nicht eindeutig genug waren, abgewandelt (Tab. 3).

Die Glykolether können mit Hilfe von 4 einfachen strukturellen Deskriptoren (in Abb. 1 zu erkennen) in einer zweidimensionalen Weise gruppiert werden. Dazu werden die funktionellen Gruppen: Glykolether (R1: H), -ester [R1: $C(=O)CH_3$] oder -diether (R1=R2), die Anzahl der Glykoleinheiten (GU: $1<n<3$), die Anzahl der Kohlenstoffatome ($1<ASC<6$) in der veretherten Seitenkette R2, die Verzweigungstypen 1PG2 (R3: CH_3 und R4: H), 2PG1 (R3: H und R4: CH_3) und unverzweigt (R3: H und R4: H) verwendet.

1.2 Stoffübersicht und physikalisch-chemische Eigenschaften

Tab. 4 zeigt alle erfassten Stoffe, sortiert nach CAS-Nummer, sowie die chemische Bezeichnung, den Trivialnamen, Abkürzungen, Strukturformeln und die physikalisch chemischen Eigenschaften.

1.3 Stoffeigenschaften und Verwendung

Glykolether sind höher siedende, schwerflüchtige Flüssigkeiten mit schwachem Geruch. Durch die Anwesenheit der Alkohol- und der Ethergruppe sowie ggf. der Estergruppe verfügen sie über gute Lösungseigenschaften für Wasser und etliche organische Lösemittel sowie für Fette, Öle, Harze und Wachse. Sie werden bei der Herstellung von wasserbasierten Farben und Lacken, von Leimen und Papieren verwendet. Weiterhin werden sie in Klebstoffen, Reinigungsmitteln sowie in Frostschutz- und Hydraulikflüssigkeiten eingesetzt. Aufgrund ihrer relativ geringen Flüchtigkeit (Siedepunkte 120–260°C und höher) können sie über längere Zeiträume aus Produkten freigesetzt werden.

2 Exposition gegenüber Glykolethern in der Raumluft

2.1 Wohninnenräume

Im Unterschied zu den bekannten Verunreinigungen der Innenraumluft sind Glykolether erst Anfang der 90er Jahre in Innenräumen untersucht und identifiziert worden. In der ersten deutschen Studie in Berlin 1994 wurden bei 25 Raumluftanalysen lediglich in 12 Proben Glykole nachgewiesen [7]. Auffällig waren EGEEA und EGBE mit Maximalwerten bis jeweils 0,03 mg/m^3, PG bis 0,1 mg/m^3 und 2PG1ME bis 0,04 mg/m^3. In einer Folgeuntersuchung 1997/98 wurde die Luft von 400 Wohnräumen in 200 zufällig ausgewählten Gebäuden auf 21 Glykolderivate untersucht. In dieser Studie lagen die Maximalgehalte für die vorgenannten Verbindungen mit 0,1 mg EGEEA/m^3, 0,26 mg EGBE/m^3, 0,8 mg PG/m^3 und 0,4 mg 2PG1ME/m^3 deutlich höher [8].

Schleibinger et al. [9] stellten Ergebnisse anlassbezogener Innenraummessungen im Großraum Berlin von November 1988 bis Oktober 1999 zusammen und fanden die höchsten Gehalte für 2PG1ME mit 2,6 mg/m^3, für EGPhE und 2PG1PhE mit jeweils 0,7 mg/m^3 und für EGBEA und DEGBE mit jeweils 0,6 mg/m^3. Für Ethylenglykol und Propylenglykol wurden maximale Konzentrationen von 0,06 mg/m^3 bzw. 0,17 mg/m^3 beobachtet.

In Schleswig-Holstein wurden 1997 die Glykolether in 188 Wohn-, Schlaf- und Kinderzimmer in 64 privaten Gebäuden untersucht, die 1 bis 3 Jahre vor der Probenahme errichtet worden waren. Die Maximalgehalte lagen in dieser Untersuchung bei 0,1 mg EGPhE/m^3 und 0,01 mg DEGBEA/m^3 [10]. In einer weiteren Studie aus dem gleichen Bundesland, in der 79 Räume in 39 privaten Wohnungen von Herbst 2000 bis Herbst 2001 untersucht wurden, ergaben sich Spitzenkonzentrationen von 0,06 mg EGBE/m^3, 0,03 mg DEGBE/m^3 und 0,01 mg 2PG1ME/m^3 [11].

Die Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e. V. (AGÖF) hat für 21 Glykolether 95. Perzentile zusammengestellt. Es handelt sich dabei um die Auswertung von 735–2240 (je nach Einzelsubstanz) anlassbezogenen, nicht repräsentativen Messungen in Deutschland aus den Jahren 2002–2006. Die höchsten 95. Perzentile ergaben sich für 2PG1ME, EGBE und PG mit jeweils 0,04 mg/m^3 und 2PG1MEA mit 0,03 mg/m^3 [12].

Im Rahmen des Kinderumweltsurvey, der in den Jahren 2003–2006 in Deutschland durchgeführt wurde, konnten u. a. auch repräsentative Vergleichswerte zur Innenraumluftbelastung in 555 Wohnungen erhoben werden [13]. Zur Probenahme wurden Passivsammler eingesetzt, mit denen Wochenmittelwerte unter realen Bedingungen der Raumnutzung bestimmt werden konnten. Die Probenahme erfolgte in dem Raum, in dem sich das Kind (3 bis 14 Jahre) im Allgemeinen während der 24 h eines Tages am längsten aufhält. Zu etwa 95% war dies das Kinderzimmer, in gut 4% der Fälle das Elternschlafzimmer und in 1% ein anderer Wohnraum. Die statistischen Kennwerte der Untersuchung sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:286–320 DOI 10.1007/s00103-012-1597-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von Glykolethern und Glykolestern in der Innenraumluft wurde mit dem Ziel einer einheitlichen Bewertung die gesamte Stoffgruppe mit Daten zu 47 Verbindungen analysiert. Für einige Glykolether stehen Effekte auf das Reproduktionssystem und hämatologische Effekte im Vordergrund, während andere zu Effekten in Leber und Niere führen. Darüber hinaus wurden bei einigen Glykolethern auch Reizwirkungen im Atemtrakt nachgewiesen. Für 14 Verbindungen lagen aussagefähige Inhalationsstudien vor oder es konnten Analogien zu eng verwandten Verbindungen hergestellt werden. Für diese Stoffe wurden individuelle Richtwerte abgeleitet, die für den Richtwert I der jeweiligen Verbindung zwischen 0,02 und 2 mg/m^3 liegen (**Tab. 1**). Bei der Ableitung der Richtwerte wurde die zeitliche Exposition der Bevölkerung im Vergleich zu Beschäftigten oder Tierversuchen berücksichtigt, die Dauer der jeweiligen Studie, die interindividuelle Variabilität mit einem Faktor von 10 und die bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen höhere Atemrate mit einem Faktor von 2. Zur Extrapolation vom Versuchstier auf den Menschen wurden toxikodynamische Unterschiede in der Regel mit einem Faktor von 2,5 berücksichtigt. Für Verbindungen mit unzureichender Datenlage wurden auf Basis statistischer Auswertungen der Daten zu allen Glykolethern ein Default-Richtwert II von 0,05 ml/m^3 und ein Default-Richtwert I von 0,005 ml/m^3 vorgeschlagen. Zur Gesamtbewertung aller gefundenen Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft wird das Verhältnis aus der Konzentration jeder Verbindung, geteilt durch ihren Richtwert, gebildet und zu einem Summenrichtwert addiert. Die Summenrichtwerte gelten als eingehalten, wenn ihr Wert jeweils 1 unterschreitet.

Schlüsselwörter

Glykolether · Innenraumluft · Wiederholte Verabreichung · Reproduktionstoxizität · Richtwert

Indoor air guide values for glycol ethers and glycol esters. Announcement of the Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the Supreme State Health Authorities

Abstract

The German Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the Supreme State Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. For health evaluation of glycol ethers and glycol esters in air, the entire group of substances with data for 47 compounds was analysed in order to gain a unique assessment. For some glycol ethers reproductive and haematological effects are of central interest, whereas for others effects on liver and kidneys are crucial. Moreover, some glycol ethers were also shown to cause irritation of the respiratory tract. Fourteen compounds could be characterized either by relevant inhalation studies or by analogies drawn to strongly related substances. For these compounds individual guide values were derived, the respective guide value I ranging from 0.02–2 mg/m^3 (**Tab. 2**). The derivation of guide values considered the time exposure of the population as compared to working people or animal studies. The duration of the respective study, the interindividual variability—by a factor of 10—and the enhanced respiratory rate in children as compared to adults—by a factor of 2—were further taken into account. To allow for extrapolation from animal to human exposure differences in toxicodynamics were considered by a factor of usually 2.5. For compounds with insufficient data a default guide value II and I of 0.05 and 0.005 ppm, respectively, was recommended based on the statistical analysis of the available data of all glycol ethers. In order to achieve a total evaluation of all glycol ethers and glycol esters found in indoor air the proportional concentrations of each compound divided by the respective guide value were aggregated to give a total guide value. The total guide values are regarded to be complied with if their respective value falls below 1.

Keywords

Glycol ether · Indoor air · Repeated dose toxicity · Reproductive toxicity · Guide value

2.2 Innenräume von Bürogebäuden

Die Ergebnisse der bisher in Bürogebäuden ermittelten Gehalte einzelner Glykole bzw. Glykolether sind in **Tab. 6** zusammengestellt.

Oppl [14] fasste in einem Bericht Ergebnisse von 95 Raumluftmessungen in 41 Gebäuden ohne Baumaßnahmen in 5 Bundesländern zusammen, die in den Jahren 1994–1998 durchgeführt wurden, wobei sich hohe Maximalwerte finden ließen. Wenn innerhalb der letzten 3 Monate eine Renovierung in Bürogebäuden (72 Messungen in 76 Gebäuden) durchgeführt worden war, lagen die 90.-Perzentile-Werte um den Faktor 10,6 (DEGBE), 2,5 (DEGBEA), 1,7 (2PG1ME) bzw. 7 (EGPhE) höher.

In einer weiteren Untersuchung in Deutschland haben Schlechter et al. [15] in den Jahren 2001–2003 insgesamt 404 bis 414 Messungen in Büroräumen von 213 Betrieben durchgeführt. Außer für das EGBE lagen alle Mediane und 90. Perzentile der anderen quantifizierten Glykolether unterhalb der Bestimmungsgrenze der Methode. Eine neuere

Tab. 1		
Glykolether/ Glykolester	RW I [mg/m³]	RW II [mg/m³]
EGME	0,02	0,2
DEGME	2 (v)	6 (v)
DEGDME	0,03	0,3
EGEE	0,1	1
EGEEA	0,2	2
DEGEE	0,7 (v)	2 (v)
EGBE	0,1	1
EGBEA	0,2 (v)	2 (v)
DEGBE	0,4 (v)	1 (v)
EGHE	0,1	1
2PG1ME	1	10
DPGME	2 (v)	7 (v)
2PG1EE	0,3	3
2PG1tBE	0,3	3
(v) vorläufiger RW (Richtwert)		

Tab. 2		
Glycol ether/ glycol ester	GV I [mg/m³]	GV II [mg/m³]
EGME	0.02	0.2
DEGME	2 (p)	6 (p)
DEGDME	0.03	0.3
EGEE	0.1	1
EGEEA	0.2	2
DEGEE	0.7 (p)	2 (p)
EGBE	0.1	1
EGBEA	0.2 (p)	2 (p)
DEGBE	0.4 (p)	1 (p)
EGHE	0.1	1
2PG1ME	1	10
DPGME	2 (p)	7 (p)
2PG1EE	0.3	3
2PG1tBE	0.3	3
(p) preliminary (GV) guide value		

Auswertung der Autorin [16] zeigte unwesentliche Änderungen.

2.3 Gemeinschaftseinrichtungen

Bezüglich der Innenraumluft von Gemeinschaftseinrichtungen wie Schulen sind bisher nur sehr wenige Daten in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht worden. Einige Ergebnisse aus Deutschland sind in der ◘ **Tab. 7** zusammengestellt.

So wurde bei einer Untersuchung in 39 Berliner Schulen im Winter 2002/2003 für einzelne Verbindungen sehr geringe Konzentrationen im Bereich der Nachweisgrenze von 1–3 µg/m³ gefunden [17]. In einer Studie von Schulen in Südbayern wurde von Dezember 2004 bis Juli 2005 die Innenraumluftqualität von 92 Klassenräumen im Winter und von 76 Klassenräumen in einer Sommermessperiode untersucht [18]. In dieser Untersuchung wurde insbesondere für EGBE, DEGBE und EGEE höhere Innenraumluftgehalte in Schulen beobachtet, die für das EGBE höher lagen als das Konzentrationsniveau, das in Wohninnenräumen beobachtet wurde. Für PG, EGBE, DEGEE und 2PG1ME lagen dabei die Gehalte in der Sommermessperiode signifikant höher als im Winter.

In ◘ **Tab. 8** sind die Ergebnisse von anlassbezogenen Messungen aus Schleswig-Holstein zusammengestellt. Die Werte sind in ml/m³ (ppm) angegeben, um einen Summenwert für alle Glykolether ableiten zu können. Für die Summe der Glykolether ergeben sich 0,01 ppm für das 90., 0,02 ppm für die 95. Perzentile und 0,2 ppm für den Maximalwert. Den höchsten Beitrag leistet EGME. Hier ist aber zu berücksichtigen, dass die Messungen aus der Zeit von 1985–2006 stammen und EGME heute durch andere Glykolether ersetzt wird.

2.4 Kraftfahrzeuginnenräume

In der Innenraumluft von Kraftfahrzeugen sind bisher in der wissenschaftlichen Literatur nur Ergebnisse von Wensing u. Bauhof [20] berichtet worden, die 6 fabrikneue Pkw (Personenkraftwagen) untersucht haben. Dabei wurden auf einem Prüfstand Messungen im Neufahrzeug nach 20 und nach 40 Tagen durchgeführt. Die Wagen wurden, zur Simulation der Alterung, von außen zwischen den Messzyklen auf bis zu 65°C aufgeheizt, wobei ein homogener Luftwechsel sichergestellt wurde. Die in der ◘ **Tab. 9** zusammengestellten Ergebnisse zeigen, dass auch Glykolether aus den Bauteilen emittiert werden und während der „künstlichen" Alterung z. T. deutlich abfallen, wobei die Reduktion am Anfang wesentlich auffälliger war. Insgesamt fielen die TVOC („total volatile organic compounds") von anfangs 7–24 mg/m³ auf 1–4,5 mg/m³ (gemessen als Toluoläquivalente) am Versuchsende.

2.5 Exposition gegenüber Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen

Systematische Untersuchungen zum Vorkommen von Glykolethern und Glykolestern in Lebensmitteln oder Bedarfsgegenständen wurden nicht gefunden. Eine Abschätzung der Aufnahme von Glykolethern und -estern über diese Expositionspfade konnte deshalb nicht vorgenommen werden.

3 Metabolismus und Toxikokinetik

Die einfachen Glykolether z. B. Methoxyethanol, Ethoxyethanol werden im Wesentlichen durch die Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase oxidiert zur entsprechenden Methoxy- bzw. Ethoxyessigsäure ([2], ◘ **Abb. 2**). Die Glykolether, die an beiden Seiten verethert sind (Glykoldiether), z. B. Ethylenglykoldimethylether, werden zunächst über eine Cytochrom-P450-abhängige o-Dealkylase dealkyliert zum entsprechenden Alkohol, d. h. Methoxyethanol, und dann ebenfalls weiter oxidiert zur Methoxyessigsäure [2].

Der Alkohol kann auch in geringerem Umfang dealkyliert werden zu Ethylenglykol und dem entsprechenden Aldehyd. Im Rahmen von weiteren Reaktionen werden die Metaboliten in den intermediären Stoffwechsel eingeschleust und schließlich entsteht CO_2 [2, 21]. Der Anteil an CO_2 sinkt mit steigender Kettenlänge von EGME zu EGEE und EGBE von 20–30% auf weniger als 10% [21].

Bei Glykolestern wird zunächst die Esterbindung hydrolysiert, und der entstehende Alkohol wird oxidiert.

Die Glykolether, die mehrere Glykoleinheiten aufweisen, werden entweder an der endständigen Hydroxygruppe oxidiert, was zu den entsprechenden Alkoxysäuren führt, z. B. für Diethylenglykolmethylether zu 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure. Diese ist üblicherweise der Hauptmetabolit. Sie kann dann noch nach einer weiteren O-Dealkylierung zur Diglykolsäure weiteroxidiert werden [22]. Darüber hinaus kann auch die zentrale Etherbindung über eine O-Dealkylierung gespalten werden, woraus dann im Fall von

Tab. 3 Systematik der verwendeten Abkürzungen. (Zum Teil aus ECETOC [1] übernommen)

Verzweigungstyp		Anzahl Glykoleinheiten (GU)			Anzahl C-Atome in Seitenkette (ASC)			Funktionalität	
Unverzweigt	–	1	Ethylenglykol	EG	1	Methoxy	M	Glykolether	E
Unsymmetrisch: Hydroxygruppe am 1. und Ethergruppe am 2. C-Atom	1PG2	2	Diethylenglykol	DEG	2	Ethoxy	E	Glykoldiether	(GU)D(ASC)E
Unsymmetrisch: Hydroxygruppe am 2. und Ethergruppe am 1. C-Atom	2PG1	3	Triethylenglykol	TEG	3	iso-Propoxy	iP	Glykolester	EA
Symmetrisch: iso-Propyl-verzweigt	PG	4	Tetraethylenglykol	4EG	3	n-Propoxy	P		
		1	Propylenglykol	PG	4	n-Butoxy	B		
		2	Dipropylenglykol	DPG	4	tert-Butoxy	tB		
		3	Tripropylenglykol	TPG	6	n-Hexoxy	H		
					6	Phenoxy	Ph		

Diethylenglykolether 2-Methoxyethanol entsteht, was dann wie oben zur Methoxyessigsäure oxidiert wird [22]. Die entstehenden Metaboliten werden entweder direkt im Urin ausgeschieden oder glukuronidiert oder sulfatiert [2].

Die Metaboliten Methoxy- bzw. Ethoxyessigsäure werden für die Wirkung auf das blutbildende System und die Reproduktion verantwortlich gemacht, wobei die Methoxyessigsäure deutlich aktiver ist als die Ethoxyessigsäure [23]. Wie oben beschrieben, können sie in unterschiedlichem Umfang im Metabolismus aller Glykolether entstehen, weshalb prinzipiell ähnliche Effekte zu erwarten sind, aber nicht unbedingt ähnliche Effektkonzentrationen.

Die Eliminationshalbwertszeit von Methoxyessigsäure im Urin beträgt beim Menschen 77 h [24], für Ethoxyessigsäure 21–24 h nach Inhalation von EGEE [25] und 23,6 h nach Inhalation von EGEEA [26]. Für Butoxyessigsäure ist sie dagegen 12-mal niedriger als für EGME [24], d. h. sie fällt mit steigender Zahl der C-Atome in der Alkylkette. Allerdings geht aus Untersuchungen mit Ratten (Applikation mit dem Trinkwasser) hervor, dass die Methoxyessigsäure wesentlich langsamer eliminiert wird als die anderen Metaboliten CO_2 und Ethylenglykol, die zudem mengenmäßig überwiegen [21].

Die Glykolether werden sehr gut über die Haut aufgenommen [2]. Bemerkenswert ist, dass auch Dämpfe sehr gut aufgenommen werden. Für EGME können sie 55% und für EGEE 42% zur gesamt aufgenommen Menge beitragen, wenn die gesamte Körperoberfläche gegenüber den Dämpfen exponiert ist [27].

4 Wirkungen

4.1 Akute Toxizität

Die akute orale, dermale und inhalative Toxizität der Glykolether ist im Allgemeinen mäßig bis gering, mit den meisten oralen LD_{50}-Werten (LD_{50}: mittlere letale Dosis) über 2000 mg/kgKG (KG: Körpergewicht). Im Allgemeinen nimmt die Toxizität der Glykolether bei den Monoethylen- und Diethylenglykolethern mit zunehmendem Molekulargewicht zu. EGBE und EGPHE führten zu Hämolyse und damit einer höheren akuten Toxizität ([28], zitiert nach [2]). Propylen- und Dipropylenglykolether sind weniger toxisch als Ethylen- und Diethylenglykolether.

4.2 Hautreizung und Sensibilisierung

Bei einmaliger Verabreichung führen die Glykolether im Allgemeinen nicht zu Reizerscheinungen an der Haut, schwere Reizungen wurden aber bei wiederholtem Kontakt beobachtet [2]. Die Glykolether verursachen leichte oder mäßige Augenreizungen, Glykolether mit längeren Alkylketten (EGPhE, DEGDEE, EGiPE, EGnPE, PGBE, EGBE, DEGBE, TEGBE und EGHE) ausgeprägte Augenreizungen [2].

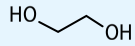
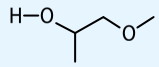
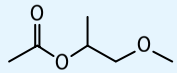
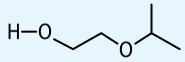
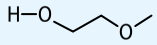
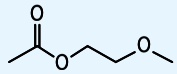
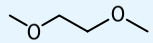
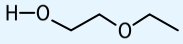
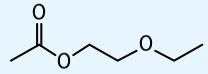
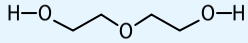
Soweit Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung vorliegen, weisen sie darauf hin, dass Glykolether nicht sensibilisierend wirken [2].

4.3 Toxizität nach wiederholter Verabreichung

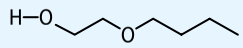
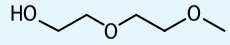
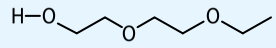
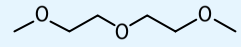
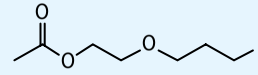
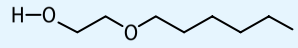
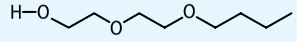
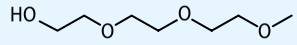
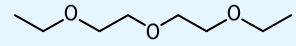
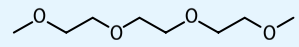
In ECETOC [2] ist die Toxizität nach wiederholter Verabreichung ausführlich beschrieben. Um einen besseren Überblick über die Daten zu bekommen, wurden die Studien in der Datenbank RepDose des Fraunhofer-ITEM ([29]; ITEM: Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, http://www.fraunhofer-repdose.de) erfasst und ausgewertet. Um die Toxizität der verschiedenen Glykolether auf molarer Basis vergleichen zu können, wurden die Dosierungen in mmol/kgKG umgerechnet.

Abb. 3 gibt einen Überblick über die LOEL („lowest observed effect level") der verschiedenen Glykolether in Untersuchungen an Ratten und Mäusen mit oraler und inhalativer Verabreichung und unterschiedlicher Studiendauer. Die LOEL wurden ausgewertet, da in einigen Studien keine NOEL („no observed effect level") abgeleitet werden konnten, aber nur in einer Studie kein LOEL. Für die inhalative Aufnahme wurden die LOAEC („lowest observed adverse effect concentration") aus den Inhalationsstudien in Körperdosen umgerechnet unter Zugrundelegung von 100% Absorption und dem Atemvolumen der jeweiligen Spezies. Die Werte reichen von 0,2 bis etwa 70 mmol/kgKG/Tag. Die Mehrzahl der Werte liegt aber zwischen 1 und 10 mmol/kgKG/Tag (entsprechend etwa 10–100 mg/kgKG/Tag). Innerhalb eines Stoffes weisen die LOEL stark unterschiedliche Werte auf (maximal ergibt sich ein Faktor von 55), abhängig von Spezies, Studiendauer und Route. Die Werte bei der Ratte sind im

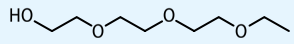
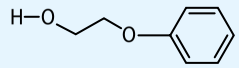
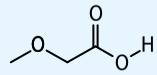
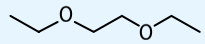
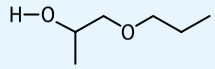
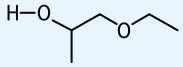
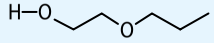
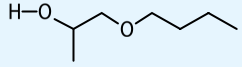
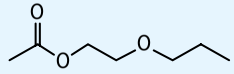
Tab. 4 Übersicht über Glykole und Glykolether, sortiert nach CAS-Nummer

CAS-Nr.	IUPAC-Name	Trivialname	Abkürzung	Strukturformel	MW	Schmelz-/ Siedepunkt	Dichte Dampfdruck	Wasserlöslichkeit $LogP_{0w}$	1 ppm → # mg/m³ 1 mg/m³ → # ppm
107-21-1	Ethan-1,2-diol Ethylenglykol	Ethylenglykol	EG		62,7	–13°C/196–198°C	0,08 hPa bei 20°C	Mischbar	2,57 mg/m³ 0,39 ppm
107-98-2	1-Methoxy-2-propanol	2-Propylenglykol-1-methylether	2PG1ME		90,1	–96°C/120°C	D_4^{20}=0,919 12,0 hPa	Vollständig löslich	3,745 mg/m³ 0,267 ppm
108-65-6	1-Methoxypropyl-2-ylacetat	2-Propylenglykol-1-methyletheracetat	2PG1MEA		132,2	<–66°C/146°C	D_4^{20}=0,960 3,7 hPa	160 g/l	5,496 mg/m³ 0,182 ppm
109-59-1	Isopropoxyethanol	Ethylenglykolisopropylether	EGiPE		104,2	<–60°C/144°C	D_4^{20}=0,9030 6,9 hPa bei 25°C	Vollständig löslich	4,332 mg/m³ 0,231 ppm
109-86-4	2-Methoxyethanol	Ethylenglykolmethylether	EGME		76,1	–85,1°C/124°C	D_4^{20}=0,965 6,2 hPa	Vollständig löslich	3,164 mg/m³ 0,316 ppm
110-49-6	2-Methylglykolacetat	Ethylenglykolmethyletheracetat	EGMEA		118,1	–65°C/145°C	D_4^{20}=1,0074 9,3 hPa	Vollständig löslich	4,909 mg/m³ 0,204 ppm
110-71-4	1,2-Dimethoxyethan	Ethylenglykoldimethylether	EGDME		90,1	–58°C bis –71°C/84°C	D_4^{20}=0,8501 64 hPa	Löslich	3,745 mg/m³ 0,267 ppm
110-80-5	2-Ethoxyethanol	Ethylenglykolethylether	EGEE		90,1	<–80°C/135–137°C	D_4^{20}=0,931 5 hPa	Keine Angaben	3,745 mg/m³ 0,267 ppm
111-15-9	2-Ethoxyethylacetat	Ethylenglykolethyletheracetat	EGEEA		132,2	–62°C/153–159°C	D_4^{20}=0,9740 2 hPa	235 g/l	5,496 mg/m³ 0,182 ppm
111-46-6	2-(2-Hydroxyethoxy)ethanol	Diethylenglykol	DEG		106,12	10°C/244–245°C	0,027 hPa bei 20°C	Löslich	4,403 mg/m³ 0,227 ppm

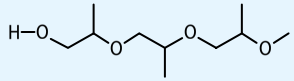
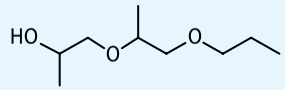
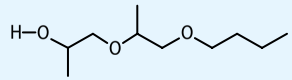
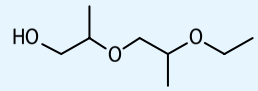
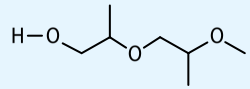
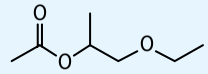
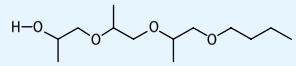
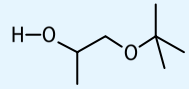
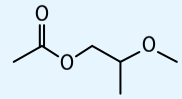
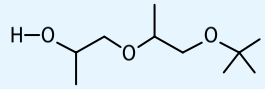
Tab. 4 Übersicht über Glykole und Glykolether, sortiert nach CAS-Nummer (Fortsetzung)

CAS-Nr.	IUPAC-Name	Trivialname	Abkürzung	Strukturformel	MW	Schmelz-/ Siedepunkt	Dichte Dampfdruck	Wasserlöslichkeit $LogP_{0w}$	1 ppm → # mg/m³ 1 mg/m³ → # ppm
111-76-2	2-Butoxyethanol	Ethylenglykolbutylether	EGBE		118,2	–77°C/171°C	D_4^{20}=0,898 1,17 hPa bei 25°C	Löslich	4,914 mg/m³ 0,204 ppm
111-77-3	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol	Diethylenglykolmethylether	DEGME		120,1	–85°C/190–196°C	D_4^{20}=1,021 0,24 hPa bei 25°C	Mischbar	4,993 mg/m³ 0,200 ppm
111-90-0	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	Diethylenglykolethylether	DEGEE		134,2	–76°C/197–205°C	D_4^{20}=0,988 0,19 hPa	Mischbar	5,579 mg/m³ 0,179 ppm
111-96-6	1-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-ethan	Diethylenglykoldimethylether	DEGDME		134,2	–64°C/162°C	D_4^{20}=0,9434 2,27 hPa	Mischbar	5,579 mg/m³ 0,179 ppm
112-07-2	2-n-Butoxyethylacetat	Ethylenglykolbutyletheracetat	EGBEA		160,2	–64°C/192°C	0,4 hPa	15 g/l	6,660 mg/m³ 0,150 ppm
112-25-4	2-Hexoxyethanol	Ethylenglykolhexylether	EGHE		146,2	–45°C/208°C	D_4^{20}=0,891 <0,1 hPa	9 g/l	6,078 mg/m³ 0,165 ppm
112-34-5	2-(2-n-Butoxyethoxy)ethanol	Diethylenglykolbutylether	DEGBE		162,2	–68°C/230°C	D_4^{20}=0,967 0,057 hPa bei 25°C	Löslich	6,743 mg/m³ 0,148 ppm
112-35-6	2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-ethanol	Triethylenglykolmethylether	TEGME		164,2	–44°C/249,2°C	<0,013 hPa	Löslich	6,826 mg/m³ 0,147 ppm
112-36-7	Bis-(2-Ethoxyethyl)ether	Diethylenglykoldiethylether	DEGDEE		162,2	Keine Daten/ 189°C	D_4^{20}=0,9063 0,67 hPa bei 25°C	Mischbar	6,743 mg/m³ 0,148 ppm
112-49-2	1,2-Bis(2-methoxyethoxy) ethan	Triethylenglykoldimethylether	TEGDME		178,2	–40°C/210–230°C	D_4^{20}=0,986 1,2 hPa	Vollständig löslich	7,408 mg/m³ 0,135 ppm

Tab. 4 Übersicht über Glykole und Glykolether, sortiert nach CAS-Nummer (Fortsetzung)

CAS-Nr.	IUPAC-Name	Trivialname	Abkürzung	Strukturformel	MW	Schmelz-/ Siedepunkt	Dichte Dampfdruck	Wasserlöslichkeit $LogP_{0w}$	1 ppm → # mg/m³ 1 mg/m³ → # ppm
112-50-5	2-[2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy]-ethanol	Triethylenglykolethylether	TEGEE		178,2	–30°C/235–280°C	<0,01 hPa	Löslich	7,408 mg/m³ 0,135 ppm
122-99-6	2-Phenoxyethanol	Ethylenglykolphenylether	EGPhE		138,2	13°C/246°C	D_4^{20}=1,102 0,04 hPa bei 25°C	27 g/l	5,745 mg/m³ 0,174 ppm
123-91-1	1,4-Dioxan	n.a.	n.a.		88,12	12°C/101°C bei 1013 hPa	41 hPa bei 20°C	Löslich	3,662 mg/m³ 0,273 ppm
625-45-6	2-Methoxyethansäure	Methoxyessigsäure	MAA		90,1	Ungefähr 7°C/202°C	D_4^{20}=1,18 1,8 hPa	Vollständig löslich	3,745 mg/m³ 0,267 ppm
629-14-1	1,2-Diethoxyethanol	Ethylenglykoldiethylether	EGDEE			–74°C/121°C	D_4^{20}=0,8484 12,5 hPa	204 g/l	4,914 mg/m³ 0,204 ppm
1569-01-3	1-Propoxypropan-2-ol	2-Propylenglykol-1-propylether	2PG1PE		118,2	<–70°C/150°C ungefähr	D_4^{20}=0,8886 2,27 hPa	Vollständig	4,915 mg/m³ 0,2035 ppm
1569-02-4	1-Ethoxypropan-2-ol	2-Propylenglykol-1-ethylether	2PG1EE		104,2	–90°C/132°C	D_4^{20}=0,897 10 hPa	Vollständig löslich	4,32 mg/m³ 0,231 ppm
2807-30-9	2-Propoxyethanol	Ethylenglykol-n-propylether	EGPE		104,2	–60°C ungefähr/159–152°C	D_4^{20}=0,9112 1,3 hPa bei 25°C	Vollständig löslich	4,332 mg/m³ 0,231 ppm
5131-66-8	1-Butoxy-2-propanol	2-Propylenglykol-1-butylether	2PG1BE		132,2	<75°C/170,2°C	D_4^{20}=0,882 1,13 hPA	60 g/l	5,496 mg/m³ 0,182 ppm
20706-25-6	2-n-Propoxyethylacetat	Ethylenglykol-n-propyletheracetat	EGPEA		146,2	Keine Daten/ 173°C	0,67 hPa	50 g/l	6,078 mg/m³ 0,165 ppm

Tab. 4 Übersicht über Glykole und Glykolether, sortiert nach CAS-Nummer (Fortsetzung)

CAS-Nr.	IUPAC-Name	Trivialname	Abkürzung	Strukturformel	MW	Schmelz-/ Siedepunkt	Dichte Dampfdruck	Wasserlöslichkeit $LogP_{0w}$	1 ppm → # mg/m³ 1 mg/m³ → # ppm
25498-49-1	2-[2-(2-Methoxypropoxy)-propoxy]propan-1-ol[a]	Tri-1-propylenglykol-2-methylether	T1PG2ME		206,3	–78°C/243°C	D_4^{20}=0,965 0,2 hPa	Mischbar	8,576 mg/m³ 0,117 ppm
29911-27-1	1-(1-Propoxyprop-2-yloxy) propan-2-ol	Di-2-propylenglykol-1-propylether	D2PG1PE		176,3	<–75°C/212°C	0,11 hPa	190 mg/l	7,329 mg/m³ 0,136 ppm
29911-28-2	1-(1-Butoxyprop-2-yloxy) propan-2-ol	Di-2-propylenglykol-1-n-butylether	D2PG1BE		190,3	<–75°C/229°C	D_4^{20}=0,910 0,08 hPa	50 g/l	7,911 mg/m³ 0,126 ppm
30025-38-8	2-Ethoxymethylethoxypropanol	Di-1-propylenglykol-2-ethylether	D1PG2EE		145,2	<–50°C/188°C	D_4^{20}=0,942 56,67 hPa	Vollständig löslich	6,036 mg/m³ 0,166 ppm
34590-94-8	2-Methoxymethylethoxypropanol (Gemisch)	Dipropylenglykol-methylether	D1PG2ME (Beispiel)		148,2	–83°C/	D_4^{20}=0,951 1 hPa	Vollständig löslich	6,161 mg/m³ 0,162 ppm
54839-24-6	1-Ethoxy-2-acetoxypropanol	2-Propylenglykol-1-ethyl-etheracetat	2PG1EEA		146,2	–89°C/158°C	D_4^{20}=0,941 2,03 hPa	Löslich	6,078 mg/m³ 0,165 ppm
55934-93-5	1-(2-(2-Butoxy-1-methyl-ethoxy)-1-methylethoxy)-2-propanol	Tri-2-propylenglykol-1-butylether	T2PG1BE		248,4	<–75°C/274°C	D_4^{20}=0,930 <0,01 hPa	30 mg/l	10,326 mg/m³ 0,097 ppm
57018-52-7	1(1,1-Dimethylethoxy)-2-propanol	2-Propylenglykol-1-tert-butylether	2PG1tBE		132,2	<–82°C/152°C	3,74 hPa bei 25°C	>10%	5,496 mg/m³ 0,182 ppm
70657-70-4	2-Methoxy-1-acetoxypropan	1-Propylenglykol-2-methyletheracetat	1PG2MEA		132,2	<–20°C/150–152°C	2,9 hPa	Vollständig löslich	5,496 mg/m³ 0,182 ppm
132739-31-2	2-(1,1-Dimethylethoxy)-methylethoxypropanol	Di-2-propylenglykol-1-tertbutylether	D2PG1tBE		190,3	<–25°C/213–219°C	41,1–43,7 hPa bei 25°C	165 g/l	7,911 mg/m³ 0,126 ppm

Tab. 5 Repräsentative Vergleichswerte (n=555 Wohninnenräume) zur Innenraumluftbelastung in Deutschland aus dem Kinderumweltsurvey 2003–2006 in µg/m³. (Nach [13])

Substanz	≥BG (%)	Median	95. Perzentile	Maximum
EGME	5	<1	1	14
EGEE	10	<1	2	7
EGBE	61	1	10	117
DEGBE	33	<1	6	36
EGPhE	36	<1	4	12
2PG1ME	64	2	8	86
2PG1nBE	47	<1	13	126
2PG1PhE	2	<1	<1	3
DPGBE	18	<1	3	35

BG Bestimmungsgrenze: 1 µg/m³

Tab. 6 Glykole und Glykolderivate in der Raumluft von Bürogebäuden (in µg/m³)

Substanz	50. Perzentile		90. Perzentile		Maximum	
	Oppl [14]	Schlechter et al. [15]	Oppl [14]	Schlechter et al. [15]	Oppl [14]	Schlechter et al. [15]
EGBE	k.a.	5	–	12	–	k.a.
EGBEA	k.a.	<5	–	<5	–	k.a.
EGPhE	k.a.	<5	17	<5	210	k.a.
DEGBE	k.a.	<5	7	<5	60	k.a.
DEGBEA	k.a.	–	6	–	550	k.a.
2PG1ME	k.a.	–	51	–	470	k.a.

Tab. 7 Glykole und Glykolether in der Schulinnenraumluft (in µg/m³). (Nach: Berlin: [17]; Bayern: [18]; Schleswig-Holstein: [19])

	n (n>BG)			Median			95. Perzentile		
	Berlin	Bayern	Schleswig-Holstein	Berlin	Bayern	Schleswig-Holstein	Berlin[a]	Bayern	Schleswig-Holstein
PG	–	165 (41)	–	–	0,1	–	–		
EGME			(31)			<1			7,0
EGBE	–	165 (71)	(3)	–	5,4	3	–	70,5	53
EGEE	39 (1)	–	–	<1,0	–	<1	<1,0		<1
EGEEA	39 (1)	–	–	<1,0	–	<1	<1,0		
DEGME	39 (0)	165 (3)		<1,0	0,1	<2	<1,0		<2
DEGEE	–	165 (38)		–	0,1	<2	–	31,4	16
DEGBE	–	165 (66)		–	5,8	–	–	36,0	27
PGBE						<2			
DPGME						<2			
DPGBE						<2			4,0
2PG1ME	39 (2)	165 (28)		<3,0	0,1	<1	<3,0		12

BG Bestimmungsgrenze [a]90. Perzentile

Allgemeinen niedriger als bei der Maus, für die Studiendauer lässt sich auf den ersten Blick keine Tendenz ablesen.

Damit ist die Verteilung der LOEL und somit auch NOEL weit enger als in der Gesamtdatenbank RepDose und lässt den Schluss zu, dass die Kategorie der Glykolether in Hinblick auf ihre Toxizität gemeinsame Eigenschaften aufweisen. In **Tab. 10** wurde überprüft, ob sich die Toxizität anhand bestimmter Strukturmerkmale noch weiter eingrenzen lässt. In dieser und in den folgenden Studien erfolgten die Angaben in mmol/kgKG. Es ist jeweils der niedrigste Wert aus Untersuchungen mit Ratten, Mäusen und Kaninchen mit oraler und inhalativer Verabreichung angegeben. Werte aus Inhalationsversuchen wurden auf Körperdosen umgerechnet unter der Annahme von 100% Absorption in der Lunge. Der Vergleich der Dosierungen erfolgt auf molarer Basis, um Unterschiede im Molekulargewicht zu berücksichtigen, die von 67,4–248,4 Da reichen (vgl. **Tab. 4**).

Die Reihen spiegeln den Einfluss der endständigen Moleküle auf die Toxizität wider. Der maximale Unterschied beträgt etwa 30. Werte <1 für die LOEL finden sich für alle Endkettenlängen und auch für die Propylenglykole. Insgesamt lässt sich keine eindeutige Tendenz für den Einfluss der Endketten auf die LOEL erkennen.

Für die vollständigen homologen Reihen Monoethylenglykol- (EGE), Diethylenglykol- (DEGE) und Triethylenglykolether (TEGE) ergibt sich keine eindeutige Abhängigkeit von der Anzahl der Glykoleinheiten. Die LOEL liegen nah zusammen. Soweit Daten verfügbar sind, nimmt bei den Propylenglykolen die Toxizität mit der Zahl der Glykoleinheiten zu. Dies gilt für die 1PG2ME-Derivate (1PG2MEA, D1PG2ME, T1PG2ME) und die 2PG1BE-Reihe (2PG1BE, D2PG1BE, T2PG1BE). Allerdings ist der LOEL für D2PG1PE höher als für 2PG1PE.

Die Ester sind immer deutlich weniger toxisch als die entsprechenden Ether. Dies gilt für die Ethylenglykole, z. B. EGDME, EGMEA, ebenso wie für die Propylenglykole, z. B. 1PG2ME und 1PG2MEA.

Für die Propylenglykolether ist in den meisten Fällen eine gegenüber den Glykolethern abnehmende Potenz zu verzeichnen. Eine Ausnahme mit dem 2PG1-Verzweigungstyp ist 2PG1PE, und von dem 1PG2-Verzweigungstyp sind DPGME und TPGME toxischer als die Ethylenglykolderivate DEGME und TEGME.

Häufige Ziele bzw. Zielorgane der Glykolether am LOEL sind Leber, Körpergewicht, das blutbildende System, die Niere und die Reproduktionsorgane (**Abb. 4**). Effekte auf das blutbildende System und die Reproduktionsorgane kommen dabei etwas häufiger vor als sonst bei Chemikalien üblich. Lokale Wirkungen an Vormagen, Nase und Lunge treten dagegen seltener als in der Datenbank RepDose als Zielorgane auf.

Tab. 8 Anlassbezogene Messungen in öffentlichen Gebäuden in Schleswig Holstein 1985–2006

Substanz	CAS	Befunde	n>NWG (%)	95. Perzentile (ml/m³)	Maximalwert (ml/m³)
EGME	109-86-4	606	30,53	0,0060	0,05
EGEE	110-80-5	111	5,59	0,0005	0,01
EGEEA	111-15-9	219	11,03	0,0005	0,01
EGBE	111-76-2	1020	51,39	0,0043	0,07
EGPhE	122-99-6	926	46,65	0,0026	0,16
DEGEE	111-90-0	59	2,97	0,0000	0,12
DEGBE	112-34-5	634	31,94	0,0033	0,04
DEGBEA	124-17-4	222	11,18	0,0004	0,03
PGME	107-98-2	70	3,53	0,0000	0,03
PGMEA	84540-57-8	66	3,32	0,0000	0,15
2PG1BE	5131-66-8	115	5,79	0,0004	0,04
1PGPhE 2PGPhE	770-35-4 4169-04-4	23	1,16	0,0000	0,03
DPG	25365-71-8	10	0,50	0,0000	0,02
DPGME	34590-94-8	32	1,61	0,0000	0,07
DPGBE	29911-28-2	92	4,63	0,0000	0,01
Methoxybutanol[a]	k. A.	21	1,06	0,0000	0,02
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol-diisobutyrat	6846-50-0	523	26,35	0,0003	0,01
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol-monoisobutyrat	25265-77-4	39	1,96	0,0000	0,01
Summe Glykole		1985	100	0,02	0,20

NWG Nachweisgrenze. [a]Isomer

Tab. 9 Mittelwert der Raumluftgehalte in 6 verschiedenen produktionsneuen Testfahrzeugen in µg/m³. (Nach [20])

Substanz	Pkw neu	Nach 20 Tagen Temperung	Nach 40 Tagen Temperung
EGME	2,7	0,6	0,6
EGEE	2,1	0,5	0,5
EGEEA	3,6	1,2	1,1
EGBE	56,0	10,0	5,1
EGBEA	21,0	7,5	8,2
2PG1ME	11,0	1,6	0,9
2PG1MEA	92,0	21,0	5,9

In den Testes kommen Atrophie/Degeneration, Hemmung der Spermiogenese und verringertes Gewicht häufig vor.

Tab. 11 zeigt die LOEL für Effekte in den Testes bzw., falls keine Effekte aufgetreten sind, die höchste getestete Dosis. Es zeigt sich, dass die Methylether und Ethylether Effekte auf die Testes haben. Dabei nimmt die Aktivität aber im Allgemeinen vom Methylether zum Ethylether hin ab.

Mit Ausnahme vom n-Propyl- (EGPEA) und Butylrest (EGBE) weisen die Glykolether mit längeren Endketten keine Effekte auf die Testes auf. Ebenso bleiben die Glykole ohne Effekt.

Außerdem sind die Alkoxyalkohole aktiver als die Ether und die Acetate mit 2 Ausnahmen: DEGDME und TEGDME sind aktiver als DEGME und TEGME. Schließlich sind Diether und Triether weniger aktiv als die entsprechenden Monoether. Es gibt aber auch einige Substanzen, bei denen auch die maximal untersuchte Dosis ohne Wirkung auf dieses Zielorgan bleibt. Man sieht aber auch, dass in einigen Fällen die maximal untersuchte Dosis niedriger ist als der LOEL für die Testes für andere Vertreter der Glykolether (z. B. EGHE, EGBEA). Somit ist in diesen Fällen das Nichtvorkommen dieses Zielorgans kein eindeutiger Indikator dafür, dass die entsprechende Substanz keine Effekte auf die Testes verursachen kann.

Die Harnanalytik zeigt signifikante Veränderungen im Harnvolumen, pH-Wert und spezifischem Gewicht. Wie bei Ethylenglykol wurde nach Gabe von DEGEE Kalziumoxalat im Urin gefunden. Dies steht in Einklang damit, dass Glykole im Metabolismus der Glykolether entstehen können.

Effekte auf das blutbildende System und die damit assoziierten Organe kommen häufig bei den Glykolethern vor (**Tab. 12**). Folgende Effekte werden beobachtet: verringerte Erythrozytenzahl, verringerter Hämoglobingehalt, erniedrigter Hämatokrit, Anämie sowie extramedulläre Hämatopoese. Aber auch die Leukozyten-, Thrombozyten-, und Lymphozytenzahl sind nach Gabe verschiedener Glykolether verändert. Die Schädigung kann sowohl peripher (Hämolyse) als auch im Knochenmark erfolgen [30, 31], z. T. sind die Effekte während der Behandlung reversibel [31].

Fast alle Substanzen in der 2PG1-Serie (außer 2PG1ME!) erzeugen Effekte auf das Auge. Da das Auge ein eher ungewöhnliches Zielorgan ist, ist dies bemerkenswert.

DEGME und DEGEE verursachen Effekte am Herzen, das ebenfalls nicht zu den häufigen Zielorganen zählt. Fehlbildungen am Herzen sind allerdings häufig in Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität zu beobachten (s. 4.5).

Schlussfolgerung

Die Glykolether weisen eine geringe Toxizität auf und decken als Gruppe einen relativ engen Toxizitätsbereich ab. Durch den Vergleich mit RepDose zeigt sich, dass dies als eine typische Eigenschaft der Glykolether angesehen werden kann. Für die meisten Untergruppen ergibt sich kein eindeutiges Bild oder eindeutige Tendenz der LOEL. Für die Gruppe insgesamt liegt die Variationsbreite bei einem Faktor von 200. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Untersuchungen mit Ratten und Mäusen, mit unterschiedlichen Studiendauern und mit unterschiedlichen Applikationsrouten ausgewertet wurden. Aus **Abb. 3** ist ersichtlich, dass bereits große Unterschiede in den LOEL zwischen den Studien zu einer Substanz bestehen, sodass

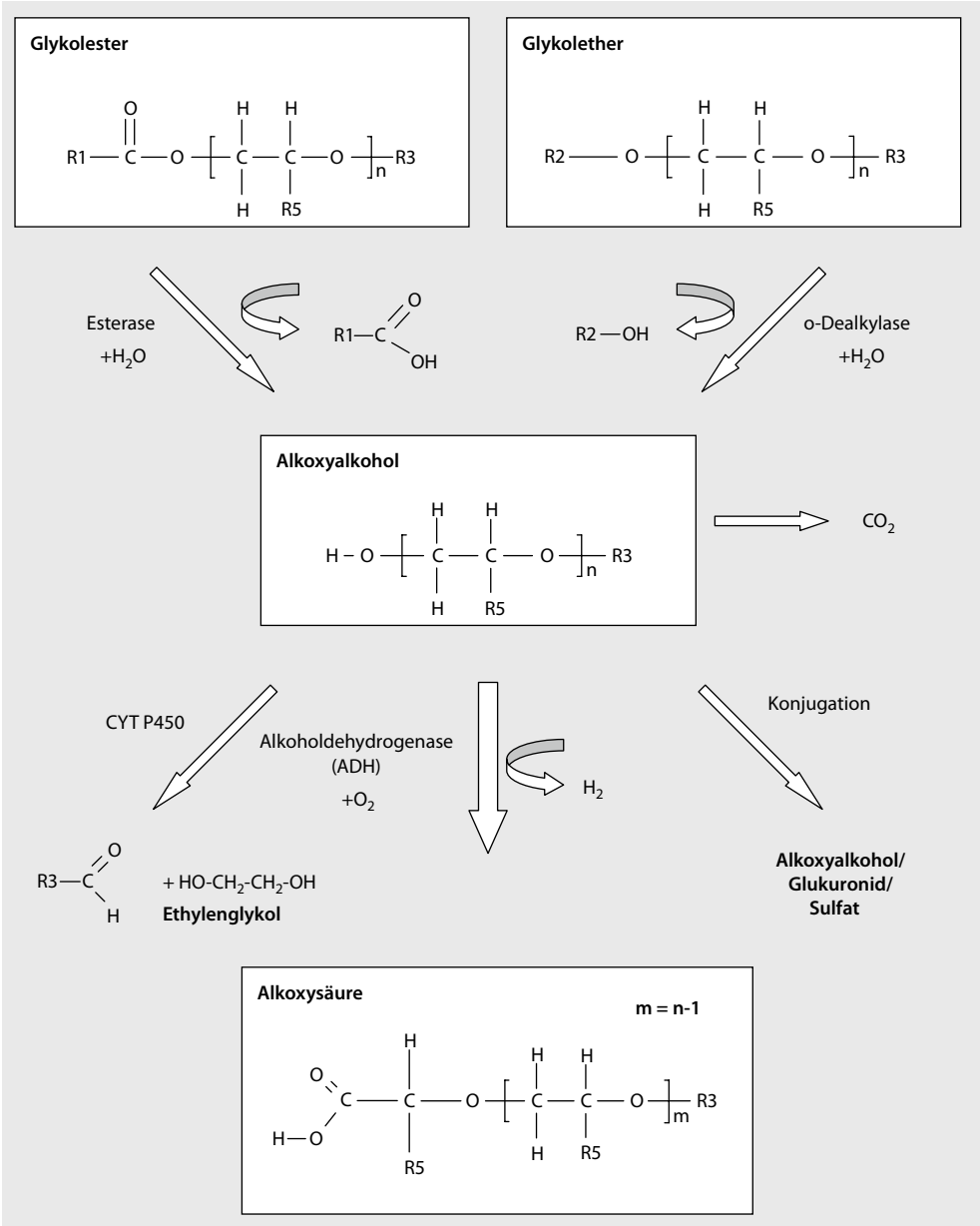


Abb. 2 ◀ Metabolismus von Glykolethern

der Faktor von 200 insgesamt als eher gering anzusehen ist.

Bei den Zielorganen zeigen sowohl die Analyse der Gesamtgruppe als auch die Analyse der Untergruppen Muster mit Gemeinsamkeiten. Effekte auf die Testes und andere endokrine Organe werden bei zahlreichen Ethylenglykolderivaten, aber nur einem Isopropylenglykol (2PG1ME) gefunden. Effekte auf das Auge treten nur bei 2PG1-Verbindungen auf, unabhängig welcher Rest verethert ist, Effekte auf das Herz nur bei DEG-Verbindungen. Auf der anderen Seite werden Effekte im Urin bei zahlreichen Verbindungen gefunden, ebenso hämatologische Veränderungen. Sie sind somit eher für die Gesamtgruppe typisch. Für eine eingehendere Charakterisierung wäre hier evtl. noch eine Analyse auf Effektebene nötig. Betrachtet man allerdings die LOEL für die entsprechenden Zielorgane und Effekte, so ist die Streuung innerhalb der verschiedenen Strukturgruppen weit, ähnlich wie bei den LOEL insgesamt.

4.4 Gentoxizität/Kanzerogenität

Für zahlreiche Glykolether liegen Ames-Tests vor, die alle negativ waren. Vereinzelt traten positive Resultate in anderen Tests auf Gentoxizität auf. Diese wurden jedoch meist in nicht validierten Testsystemen erhalten oder stehen im Widerspruch zu einer Reihe negativer Resultate in anderen Tests [2].

Bisher liegen nur für wenige Glykolether Langzeituntersuchungen vor: EGEE, EGBE, 2PG1ME und PGtBE. Soweit Tumoren auftraten, handelte es sich um Tumorarten, die durch einen speziesspezifischen Mechanismus hervorgerufen wurden oder durch einen Mechanismus, der für den Menschen nicht oder nur in geringem Maße bedeutsam ist ([2], vgl. auch 6.1.7).

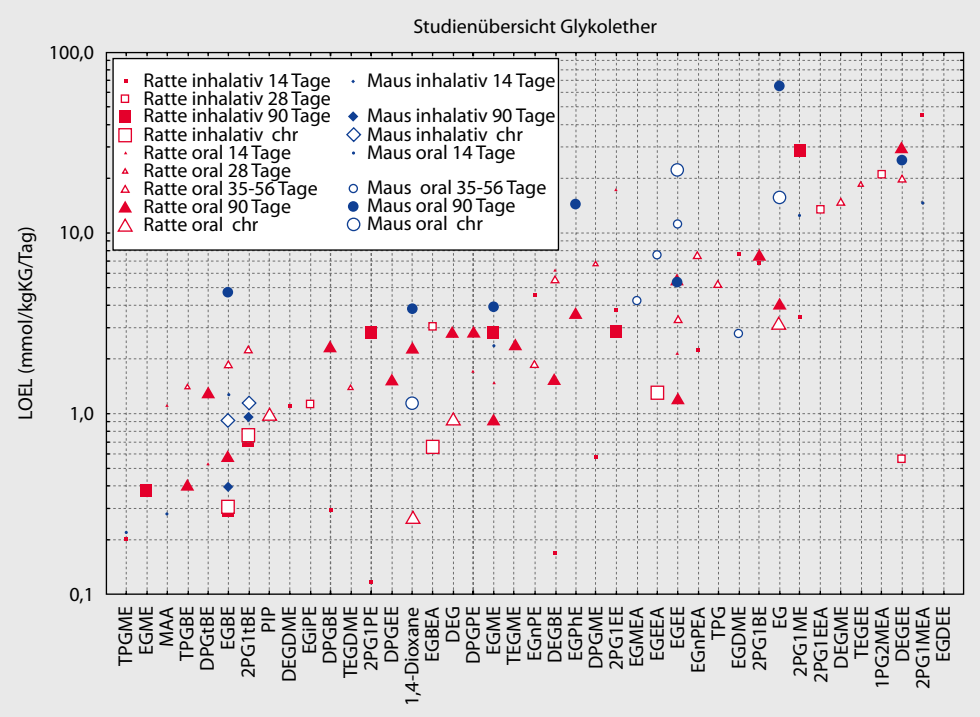


Abb. 3 ◀ LOEL („lowest observed effect level") in Studien mit Glykolethern (sortiert nach dem Median der LOEL für die verschiedenen Stoffe), *chr* chronisch

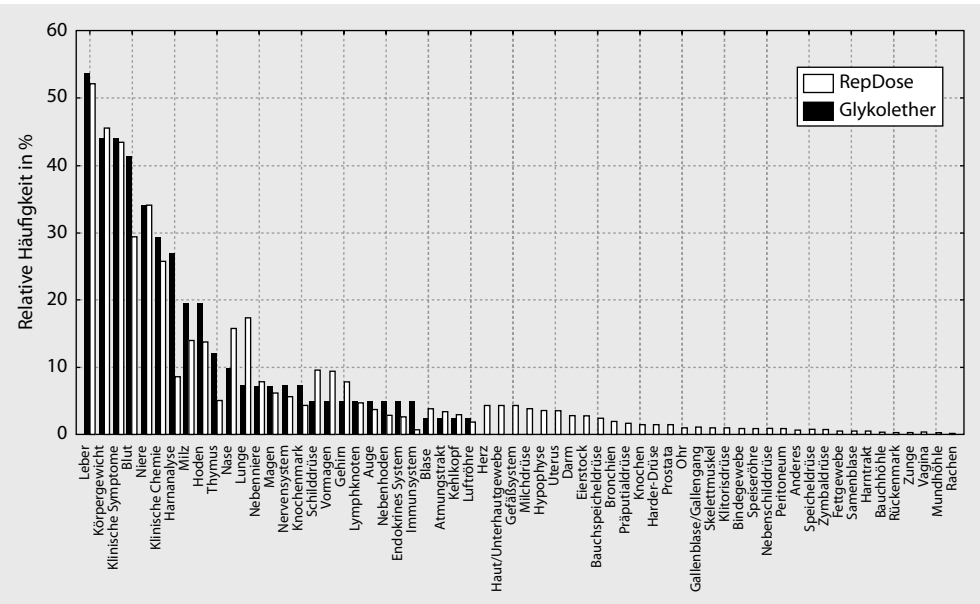


Abb. 4 ◀ Zielorgane am LOEL („lowest observed effect level") der Substanz, Studien mit oraler und inhalativer Verabreichung, Untersuchungen mit Ratten und Mäusen, relative Häufigkeit (%) für Glykolether (*schwarz*) im Vergleich zu Industriechemikalien allgemein. (Daten aus der Datenbank RepDose)

4.5 Reproduktionstoxizität

4.5.1 Entwicklungstoxizität

Die NOEL und LOEL für die Entwicklungstoxizität werden in ◘ **Tab. 13** eingehender analysiert. Zahlreiche Glykolether zeigen Effekte auf die Nachkommen. Am niedrigsten liegt der LOEL für Methoxyessigsäure mit 0,083 mmol/kgKG/Tag. Für die meisten anderen Verbindungen liegen die LOEL zwischen 0,2 und 3 mmol/kgKG/Tag. Deutliche höhere LOEL werden mit den Glykolen gefunden. Bei einigen Substanzen (MAA, EEGEA, EG, DEGME, DEGDME, TEGDME) treten die Effekte bereits bei nicht matern toxischen Konzentrationen auf.

In Entwicklungstoxizitätsstudien sind häufig die Anzahl von Implantaten/Wurfgröße sowie das Geschlechtsverhältnis betroffen. Darüber hinaus werden in verschiedenen Organen bzw. am Skelett Fehlbildungen beobachtet.

Das häufigste Zielorgan für Fehlbildungen ist das Herz mit kardiovaskulären Defekten wie Agenesie der A. subclavia (Blutversorgung der Extremitäten), Veränderungen des Ductus arteriosus (fetaler Blutkreislauf), Aortenisthmusstenose, Defekte der Kammerwand, erweiterte Herzkammer, Verwachsungen von Aorta und Pulmonalarterie, ringförmiger Aortenbogen, Truncus arteriosus communis, Septum- oder Ventrikeldefekte. Neben verzögerter Ossifikation kommen auch

Tab. 10 Vergleich der LOEL der Glykolether in Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung

Endketten-glied	H: Glykol	Methyl	Ethyl	n-Propyl	i-Propyl	n-Butyl	t-Butyl	n-Hexyl	Phenyl
Grundstruktur									
AA		0,3	–	–	–	–	–	–	–
EGEA	–	4,2	1,3	2,2	–	**0,7**	–	–	–
EGDE	–	2,8	–	–	–	–	–	–	–
EG(E)	3,2	**0,9**	1,2	1,9	1,1	**0,3**	–	**0,4**	3,6
DEG(E)	**0,9**	15	**0,6**	–	–	**0,2**	–	–	–
DEGDE	–	1,1	–	–	–	–	–	–	–
TEGE	–	2,4	18,5	–	–	–	–	–	–
TEGDE	–	1,4	–	–	–	–	–	–	–
2PG1EA	–	14,7	13,5	–	–	–	–	–	–
2PG1E	–	3,4	2,8	**0,1**	–	6,8	**0,7**	–	–
D2PG1E	–	–	–	1,7	–	**0,3**	**0,5**	–	–
T2PG1(E)	5,2	–	–	–	–	**0,4**	–	–	–
1PG2EA	–	21	–	–	–	–	–	–	–
D1PG2E	–	**0,6**	1,6	–	–	–	–	–	–
T1PG2E	–	**0,2**	–	–	–	–	–	–	–

LOEL „lowest observed effect level", Angaben in mmol/kgKG, **fett** Werte <1 mmol/kgKG/Tag. LOEL aus Inhalationsstudien wurden auf Körperdosen umgerechnet. Jeweils der niedrigste LOEL für eine Substanz ist angegeben. Untersuchungen an Ratten und Mäusen, Studiendauer 14 Tage bis 2 Jahre

Fehlbildungen am Knochen vor: Häufig sind auch eine verringerte Anzahl (Oligo-) oder Länge (Brachy-) der Finger/Zehen (Daktylie), fehlende Nägel (Anonychie), Verwachsungen der Sternebrae oder Rippen, falsche Winkel der Gliedmaßen („limb flexure", „limb rotation").

Prominente Fehlbildungen wie Gaumenspalte oder Exenzephalie wurden auch bei den Glykolethern gefunden. Im Gehirn kommen außerdem vergrößerte laterale Ventrikel vor.

Seltener sind Fehlbildungen in der Niere: unilaterale Agenesie und Hydronephrose sowie eine zusätzliche, aplastische/hypoplastische oder ungewöhnlich kleine Milz. Weiterhin kommen Überbleibsel des fetalen Thymus (im Nacken) und Anasarka (generelle Ödeme) bei den Glykolethern vor.

4.5.2 Fertilität

Tab. 14 gibt einen Überblick über die NOEL und LOEL in den Studien zur Reproduktionstoxizität. Dabei sind der NOEL und LOEL für jede Generation angegeben. Für 10 von 21 Glykolen bzw. Glykolethern (EAA, EGEEA, EGE, EGME, EGPhE, DEGME, DEGEE, DEGDEE, TEG) sind die NOEL in einer der Nachkommensgenerationen niedriger als bei den Eltern. Wie auch schon bei den Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung und zur Entwicklungstoxizität können die verschiedensten Strukturtypen betroffen sein, es ist nicht möglich, die Effekte z. B. nur auf die Methoxy- oder Ethoxyverbindungen einzuschränken. Auch EGPhE ist reproduktionstoxisch, wobei der NOEL in der F_1- und F_2-Generation niedriger liegt als in der F_0.

Die häufigsten Effekte bei den Glykolethern in den Studien zur Fertilität betreffen in der F_0-Generation das Körpergewicht, das Präkoitalintervall (Zeit bis zur erfolgreichen Verpaarung) und die Zahl der Nachkommen. In histopathologischen Untersuchungen sind die Testes, Nebenhoden und Samenbläschen häufig betroffen. Darüber hinaus finden sich Veränderungen in Spermienzahl, Beweglichkeit und Morphologie. In der F_1 ist das Körpergewicht häufig erniedrigt, die Mortalität erhöht. Auch hier können ein Einfluss auf die Fertilität und auf Reproduktionsorgane festgestellt werden sowie Effekte auf die Leber.

4.5.3 Vergleiche der LOEL mit Studien zur wiederholten Verabreichung

Um die Relevanz von Reproduktions- und Entwicklungstoxizität der Glykolether/Glykole zur Ableitung von NOEL in der Kategorie abschätzen zu können, wurden für diejenigen Stoffe, für die entsprechende Studien vorliegen, die LOEL zur wiederholten Verabreichung mit den LOEL zur Reproduktionstoxizität verglichen (**Tab. 15**).

Aus **Tab. 15** lässt sich erkennen, dass sich aus Pränatal- und Eingenerationsstudien bei 14 Stoffen niedrigere LOEL (Faktor >1) ableiten lassen als aus Studien mit wiederholter Verabreichung, während umgekehrt die LOEL nur in 4 Fällen niedriger in den Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung waren (Faktor <1). Einige dieser LOEL sind um mehr als einen Faktor 5 kleiner in Studien zur Reproduktionstoxizität als in Studien zur wiederholten Verabreichung: EGDME, DEGDME und 1PG2MEA. Die NOEL für die Reproduktionstoxizität sind maximal um den Faktor 8,3 (EGDME) niedriger. Auffällig ist, dass bei den Stoffen mit niedrigeren LOEL in den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität viele über den Stoffwechsel MAA (EGDME, EGME, DEGME) oder EAA (EGMEA, EGEEA) freisetzen. Allerdings sind die Substanzen mit anderen Endgruppen auch deutlich schlechter untersucht.

5 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen einige Untersuchungen vor, bei denen freiwillige Versuchspersonen gegenüber Glykolethern dermal oder inhalativ exponiert wurden, und der Anteil des jeweiligen Aufnahmepfads an der Gesamtexposition bestimmt wurde. Dabei zeigte sich bei Exposition gegen Dämpfe, dass für EGME, EGEE und EGBE, 2PG1ME die Aufnahme über die Haut erheblich zur Gesamtexposition beiträgt mit 10–75% der aufgenommenen Menge [2].

Fallbeschreibungen und epidemiologische Untersuchungen bestätigten z. T. die im Tierversuch nachgewiesene Wirkung einiger Glykolether auf das blutbildende System (Anämien; z. B. [32] für EGME), und die Reproduktionsorga-

Tab. 11 LOEL für Effekte in den Testes

Endketten-glied	H	Methyl	Ethyl	n-Propyl	i-Propyl	n-Butyl	t-Butyl	n-Hexyl	Phenyl
Grundstruktur									
AA		**3,3** **3,3**							
EGEA		**4,2** **17**	**7,6** **30**	**15** **30**		– 3,0			
EGDE		**2,8** **61**	– 8,3						
EG(E)	– 130	**0,9** **24**	**3,3** **124**	– 15	– 10	**6,3** **13**		– 0,7	– 29
DEG(E)	– 31	**30** **30**	**30** **73**			– 22			
DEGDE		**1,1** **12**							
TEGE		**24** **24**	– 75						
TEGDE		**5,6** **5,6**							
2PG1EA		– 37	– 13						
2PG1E		**3,4** **37**	– 23	– 6,9		– 7,6	– 18		
D2PG1E				– 5,7		– 5,3	– 5,3		
T2PG1(E)	– 5,2					– 4,0			
1PG2EA		– 21							
D1PG2E		– 6,7	– 6,9						
T1PG2E		– 1,5							

LOEL „lowest observed effect level", Angaben in mmol/kgKG, **fett** Glykolether mit Effekt, **oberer Wert** niedrigster LOEL aus allen Untersuchungen, **unterer Wert** maximal getestete Dosis aus allen Untersuchungen. LOEL aus Inhalationsstudien wurden auf Körperdosen umgerechnet. Jeweils der niedrigste LOEL für eine Substanz ist angegeben. Untersuchungen an Ratten und Mäusen, Studiendauer 14 Tage bis 2 Jahre

ne (z. B. [33], für EGEE; [2, 23]). Allerdings reichen die Angaben zur Exposition (Mischexpositionen, keine Konzentrationsangaben) meist nicht aus, um Richtwerte abzuleiten. Auch wenn entsprechend Konzentrationsangaben vorliegen, sind sie mit einigen Unsicherheiten behaftet. Insbesondere die dermale Exposition trägt am Arbeitsplatz erheblich zur Exposition bei und beeinflusst somit eine Korrelation von Effekten mit Luftkonzentrationen. Neben der Aufnahme über die Gasphase (etwa 50% der Aufnahme für 2-Methoxyethanol) spielt die Aufnahme über die Flüssigphase eine große Rolle [34]. Eine dermale Kontamination ist selbst unter optimalen Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz schwer zu vermeiden. Zudem wurden kurze Durchbruchraten für gängige Schutzhandschuhe nachgewiesen. Infolgedessen können niedrige Luftkonzentrationen für Effekte verantwortlich gemacht werden, die eine Folge einer hohen inneren Belastung durch dermale Aufnahme sind. Daher werden für die Richtwertableitung v. a. Tierversuche berücksichtigt, da bei diesen, wie bei einer Exposition in Innenräumen, im Allgemeinen nur eine Exposition über die Gasphase stattfindet.

Seit ECETOC [2] wurden weitere epidemiologische Studien veröffentlicht, die sich mit möglichen reproduktionstoxischen Wirkungen beschäftigen. Diese Studien sind wenig aussagekräftig, da die Exposition nur unzureichend erfasst wurde oder auch Exposition gegenüber anderen Lösemitteln bestand.

5.1 Männliche Fruchtbarkeit

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 874 Männern, die eine Klinik zur Untersuchung von Störungen der Fruchtbarkeit aufsuchten, fand sich eine Assoziation mit Exposition gegenüber Lösemitteln, insbesondere Glykolethern am Arbeitsplatz [35]. Eine Querschnittsstudie mit 109 Männern aus der Pariser Verwaltung fand keine Korrelation von Fruchtbarkeitsstörungen mit der Konzentration von Glykolethermetaboliten im Urin, aber eine Korrelation mit verringerter Spermienzahl, Beweglichkeit und veränderte Morphologie für Exposition in der Vergangenheit [36].

5.2 Weibliche Fruchtbarkeit

Eine Querschnittsstudie aus der Halbleiterindustrie [37] zeigte eine Assoziation von längeren Menstruationszyklen und Exposition gegenüber Glykolethern, Isopropanol, Fluorwasserstoff und Phosphorsäureverbindungen.

5.3 Effekte auf die Nachkommen

In einem Review von Maldonado et al. [38] wurde die bis dahin vorliegende Datenlage (4 epidemiologische Studien) als unzureichend zur Beurteilung angesehen. Es wurde untersucht, ob Exposition am Arbeitsplatz zu Missbildungen bei den Nachkommen führt. In einer weiteren Untersuchung in der taiwanesischen Halbleiterindustrie mit hoher Exposition gegenüber Glykolethern wurde bei 27.610 Arbeitnehmerinnen kein Zusammenhang zwischen Beschäftigung in der Halbleiterindustrie und Todesfällen bei ihren Kindern unter 5 Jahren oder Missbildungen bei den Kindern gefunden.

5.4 Reizwirkungen, Asthma, Allergien

In einer Probandenstudie wurden je 10 Atopiker, 10 gesunde Männer sowie 10 Maler, die über Reizsymptome bei Exposition gegenüber wasserbasierten Farben klagen, gegenüber einem typi-

Tab. 12 LOEL für Effekte in der Hämatologie

Endkettenglied	H	Methyl	Ethyl	n-Propyl	i-Propyl	n-Butyl	t-Butyl	n-Hexyl	Phenyl
Grundstruktur									
AA		**1,1** **3,3**							
EGEA		**4,2** **17**	**7,6** **30**	**0,8** **30**		– 3,0			
EGDE		**2,8** **61**	– 8,3						
EG(E)	**16** **130**	**0,9** **24**	**1,2** **124**	**1,9** **15**	**1,1** **10**	**0,3** **13**		– 0,7	**3,6** **29**
DEG(E)	– 31	– 30	**31** **73**			**1,5** **22**			
DEGDE		**12** **12**							
TEGE		– 24	– 75						
TEGDE		**5,6** **5,6**							
2PG1EA		– 37	– 13						
2PG1E		**3,4** **37**	**17** **23**	– 6,9		– 7,6	**0,7** **18**		
D2PG1E				– 5,7		**2,9** **5,3**	– 5,3		
T2PG1(E)	– 5,2					– 4,0			
1PG2EA		**21** **21**							
D1PG2E		– 6,7	– 6,9						
T1PG2E		– 1,5							

LOEL „lowest observed effect level", Angaben in mmol/kgKG, **fett** Glykolether mit Effekt, **oberer Wert** niedrigster LOEL aus allen Untersuchungen, **unterer Wert** maximal getestete Dosis aus allen Untersuchungen
LOEL aus Inhalationsstudien wurden auf Körperdosen umgerechnet. Jeweils der niedrigste LOEL für eine Substanz ist angegeben. Untersuchungen an Ratten und Mäusen, Studiendauer 14 Tage bis 2 Jahre

schen Gemisch von VOC („volatile organic compounds"), die aus wasserbasierten Farben emittiert werden, für 4 h exponiert [39]. Das Gemisch setzte sich folgendermaßen zusammen: Propylenglykol: 10 mg/m^3, Texanol: 5 mg/m^3, DEGEE: 10 mg/m^3, DEGBE: 5 mg/m^3, DPGME: 5 mg/m^3. Darüber hinaus wurden sie gegenüber einem Gemisch exponiert, das neben Propylenglykol und den Glykolethern auch noch 15 mg/m^3 Ammoniak enthielt. Die meisten objektiven Messparameter waren unverändert. Subjektive Empfindlichkeitsstörungen wurden für Augen, Nase und Hals beschrieben sowie Atemnot. Außerdem fand sich eine leichte Schwellung der Nasenschleimhaut. Die Autoren werten ihre Untersuchungsergebnisse als Hinweis auf eine leichte Reizwirkung der Emissionen in den Atemwegen.

In einer Querschnittstudie wurden bei 31 Malern beim Streichen mit wasserbasierten Farben die Expositionskonzentration mit VOC gemessen sowie Augensymptome registriert, Albumin, Lysozym, Myeloperoxidase, eosinophiles kationisches Protein in Nasenspüllösung gemessen, die Nasendurchgängigkeit mit akustischer Rhinometrie sowie die Abrisszeit des Tränenfilms bestimmt [40]. Am höchsten war die Exposition der Maler gegenüber Propylenglykol (geometrisches Mittel: 0,9 mg/m^3), gefolgt von Texanol (0,1 mg/m^3), DEGEE (0,54 mg/m^3) und DEGBE (0,04 mg/m^3). Im Vergleich zu 20 Hausmeistern fanden sich häufiger Symptome an den Augen, eine um 15 s verkürzte Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms (26 gegenüber 41 s) und erhöhte Lysozymwerte in der Nasenspülflüssigkeit. Für die Summe der Glykolether fand sich eine Korrelation mit erhöhter Myeloperoxidasekonzentration in der Nasenspülflüssigkeit, nicht aber für einen der Glykolether allein.

198 Kinder mit Asthma/Allergien wurden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 202 gesunden Kindern in Hinblick auf die Exposition im Kinderschlafzimmer (aktuelle Messwerte) gegenüber verschiedenen VOC verglichen. Nur für die Exposition gegenüber Glykolethern fand sich eine Assoziation der Expositionskonzentration mit der Erkrankung [41]. Die Konzentrationen für die einzelnen Glykolether lagen bei maximal etwa 40 µg/m^3, für die Summe lagen der geometrische Mittelwert bei 7 und das Maximum bei 82 µg/m^3.

Insgesamt erscheinen die Hinweise auf eine mögliche Reizwirkung plausibel, denn auch Tierversuche und Probandenstudien mit einzelnen Glykolethern zeigten, dass einige Glykolether reizende Wirkungen im Atemtrakt haben. Zur Beurteilung einer möglichen Asthma- oder Allergieauslösung reicht die Datenlage nicht aus.

6 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

6.1 Einzelstoffe

Für Stoffe mit ausreichender Datenlage und aus Sicht der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte mit relevantem Vorkommen in Innenräumen werden im Folgenden substanzspezifische Richtwerte abgeleitet. Ausgangsbasis dafür sind die Begründungen der MAK-Kommission, des europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses für Arbeitsplatzgrenzwerte (EU-SCOEL), der Weltgesundheitsorganisation [42] sowie die ausführliche Zusammenstellung von ECETOC [2]. Für ausführliche Darstellungen zur Toxikologie der Stoffe wird auf diese Dokumente verwiesen. Schlüsselstudien wurden im Original geprüft.

Um die unterschiedliche Toxizität der verschiedenen Verbindungen angemessen zu berücksichtigen, wurden möglichst

Tab. 13 LOEL und maximal getestete Dosis in Studien zur Entwicklungstoxizität

Endkettenglied	H	Methyl	Ethyl	n-Propyl	i-Propyl	n-Butyl	t-Butyl	n-Hexyl	Phenyl
Grundstruktur	**Glykol**								
AA		**$8{,}33\times10^{-2}$** *$1{,}67\times10^{-1}$*							
EGEA			*$3{,}07\times10^{-3}$* *$3{,}09\times10^{-1}$*	*$8{,}84\times10^{-2}$* *$3{,}53\times10^{-1}$*					
EGDE		**$3{,}33\times10^{-1}$** *11,1*	*$2{,}12\times10^{-1}$* *8,46*						
EG(E)	**12,1** *80,6*	**$1{,}23\times10^{-3}$** *$1{,}03\times10^{-1}$*	**$2{,}15\times10^{-2}$** *46,6*	*$3{,}07\times10^{-2}$* *$1{,}77\times10^{-1}$*		*$2{,}46\times10^{-2}$* *16,9*		– $3{,}53\times10^{-2}$	
DEG(E)	*42,1* *105*	*4,99* *18,0*	– $5{,}15\times10^{-2}$			*6,16* *6,16*			
DEGDE		**$1{,}10\times10^{-2}$** *1,30*							
TEG(E)	*37,5* *75,0*								
TEGDE		**$4{,}21\times10^{-1}$** *1,40*							
2PG1EA									
2PG1E		*$8{,}66\times10^{-1}$* *1,33*							
D2PG1E									
T2PG1(E)									
1PG2EA		**$1{,}79\times10^{-2}$** *1,19*							
D1PG2E									
T1PG2E									

LOEL („lowest observed effect level") und maximal getestete Dosis in mmol/kgKG, **kursiv** Substanzen mit Effekt in F_1, **oberer Wert** niedrigster LOEL aus allen Untersuchungen, **unterer Wert** maximal getestete Dosis aus allen Untersuchungen, **fett** Substanzen haben niedrigere LOEL in der F_1-Generation als in F_0

vergleichbare Studien als Basis für die Richtwertableitung herangezogen. Mindestanforderung an die Datenlage waren im Allgemeinen eine valide, veröffentlichte 28-Tages-Inhalationsstudie und/oder valide Untersuchungen zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität.

Für die Richtwertableitung wurden die Standardextrapolationsfaktoren gemäß Basisschema angesetzt. Für Richtwertableitungen auf Basis von Teratogenitätsstudien wurde keine Zeitextrapolation durchgeführt, da hier ein sensibles Zeitfenster untersucht wird. Analog wurde bei der Berücksichtigung von Effekten auf die Nachkommen auf den Kinderfaktor von 2 verzichtet, weil ein besonders sensibles Entwicklungsstadium untersucht wird.

Eine Zusammenstellung der Richtwertableitungen findet sich in **Tab. 16, 17, 18 und 19**. Der Einfachheit halber werden alle Konzentrationen zunächst in ml/m^3 (ppm) angegeben, erst im letzten Schritt erfolgt die Umrechnung in mg/m^3.

6.1.1 Ethylenglykolmonomethylether (EGME, CAS-Nr. 109-86-4)

EGME wurde in letzter Zeit von verschiedenen Organisationen bewertet [42, 43, 44, 45]. Dieser Glykolether ist gut untersucht, und es liegen zahlreiche orale und inhalative Studien mit Ratten, Mäusen, Kaninchen und Affen zu den Endpunkten wiederholte Applikation und zur Entwicklungstoxizität vor. In Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung finden sich v. a. Effekte auf das blutbildende System und die Reproduktionsorgane.

In der Untersuchung von Miller et al. [46] wurden Ratten und Kaninchen 13 Wochen an 6 h/Tag 5 Tage/Woche gegenüber 0, 30, 100 und 300 ppm EGME exponiert. Kaninchen erwiesen sich als empfindlicher: Histologische Veränderungen an den Hoden wurden ab 30 ppm beobachtet, ab 300 ppm waren die absoluten Thymusgewichte verringert, und es fanden sich hämatologische Veränderungen.

Niedrige NOAEL wurden auch in Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität gefunden:

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen traten ab 10 ppm, einer maternal noch nicht toxischen Dosierung, vermehrt Resorptionen auf, bei 50 ppm Missbildungen [47]. Die NOAEC lag bei 3 ppm. Für diese Studie wurde von DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety) [43] eine $BMDL_{10}$ [Benchmarkdosis (BMD) Konfidenzlimit 10%] von 1,3 ppm für den Endpunkt verzögerte Ossifikation abgeleitet als Basis für die Ableitung ihres Grenzwerts.

Bei Ratten fanden sich vermehrt skelettale Variationen sowie verzögerte Ossifikationen, aber keine Missbildungen [47]. Bei den Muttertieren waren bei der niedrigsten Dosierung von 3 ppm Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt. Entsprechende Effekte wurden in Untersuchungen mit längerer Dauer (90 Tage, [48]) allerdings erst bei weit höheren Dosierun-

Tab. 14 LOEL und maximal getestete Dosis in Studien zur Reproduktionstoxizität in F_0, F_1, F_2

Endketten-glied	H	Methyl	Ethyl	n-Propyl	i-Propyl	n-Butyl	t-Butyl	n-Hexyl	Phenyl
Grundstruktur	Glykol								
AA		*2,04* *2,04* *2,04* *8,15*	*17,6* **3,53** – *17,6*						
EGEA			*13,9* **6,94** – *27,8*						
EGDE		*3,33×10⁻¹* *3,33×10⁻¹* – *11,1*	25,0 25,0 – 25,0						
EG(E)	*29,6* **14,8** **14,8** *44,3*	*4,42×10⁻²* **1,29×10⁻²** *2,41* *9,65*	*5,15×10⁻²* *5,15×10⁻²* – *40,7*			*7,76* *7,76* *7,76* *31,1*			*22,8* **11,4** **11,4** *22,8*
DEG(E)	*60,5* **30,3** – *105*	*4,99* *4,99* – *33,3*	*41,0* **34,2** – *41,0*			*1,12×10⁻¹* *3,08* – *3,08*			
DEGDE		22,4 22,4 – 22,4	18,5 18,5 – 18,5			9,16 9,16 – 9,16			
TEG(E)	*75,0* **18,3** – *75,0*								
TEGDE		*5,15* *5,15* – *19,6*							
2PG1(E)	121 121 – 121	*4,42×10⁻¹* *4,42×10⁻¹* *1,33* *89,0*							

LOEL („lowest observed effect level") und maximal getestete Dosis in mmol/kgKG, **kursiv** Substanzen haben niedrigere LOEL in der F_1/F_2-Generation als in F_0, **fett** niedrigster LOEL, **Werte von oben nach unten** LOEL F_0, LOEL F_1, LOEL F_2, maximal getestete Dosis aus allen Untersuchungen

gen von 300 ppm, nicht aber bei 100 ppm beobachtet.

Für die Studien zur Entwicklungstoxizität von Hanley et al. [47] mit Ratten (NOAEC 10 ppm) wurde mittels toxikokinetischer Modellierungen eine „human equivalent concentration" von 12 ppm als NOAEC ermittelt [49]. Die toxikokinetischen Modellierungen beruhten auf Inhalationsversuchen (5 Tage/Woche, 6 h/Tag) mit Ratten und den Daten zur Ausscheidung von Methoxyessigsäure im Urin bei Probanden [24]. Sweeney et al. [50] legten diese Untersuchungen für die Ableitung eines Grenzwerts für den Arbeitsplatz zugrunde und schlugen einen Faktor von 2,5 für die Interspeziesextrapolation (pharmakokinetische Unterschiede), 3,2 für intraindividuelle Variabilität und 1,7 für pharmakokinetische Intraspeziesunterschiede vor.

Mit EGME liegen einige Untersuchungen am Arbeitsplatz vor, die Hinweise auf reproduktionstoxische und hämatologische Effekte von EGME geben [44, 51]. Allerdings waren die Arbeiter meist auch gegenüber anderen Lösemitteln exponiert.

Die Studien von Shih et al. [52, 53, 54] werden allgemein als beste Humanstudie angesehen [44, 51], auch wenn sie einige Schwächen aufweisen: Die Gruppe der Exponierten (29 Beschäftige) war klein, und es gab nur eine exponierte Gruppe. Zudem kann die dermale Exposition einen Beitrag zu den Effekten geleistet haben. In dieser Studie wurden Arbeiter in Fabriken zur Herstellung von kupferkaschiertem Basismaterial untersucht, die gegenüber einer Mischung von EGME (70% mit Azeton 30%) als Lösungsmittel exponiert waren. Im Vergleich zu nichtexponierten Kontrollen waren der Hämoglobingehalt im Blut, die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämatokrit deutlich erniedrigt bei Luftkonzentrationen von 35,7 ppm entsprechend einer Methoxyessigsäurekonzentration im Urin am Ende der Arbeitswoche von 57,7 mg/g Kreatinin. Durch nachfolgende Hygienemaßnahmen konnten die Werte auf 2,65 (arithmetischer Mittelwert) und schließlich 0,73 ppm abgesenkt werden (**Tab. 20**), wobei bei 2,65 ppm nur noch marginale Effekte auftraten.

Als BAT-Wert (BAT: Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert) wurden 2009 15 mg/g Kreatinin abgeleitet [34]. Der MAK-Wert [44] wurde daraus mit Hilfe einer Regressionsgeraden für die Beziehung zwischen EGME in der Luft und EGME im Urin abgeleitet. Als korrespondierender Wert in der Luft ergaben sich 1,69 ppm. Dementsprechend wurde der MAK-Wert auf 1 ppm festgelegt. Auch SCOEL (s. 6. 1) verwendet die Studie von Shih et al. [54] zur Ableitung ihres Arbeitsplatzgrenzwerts. Im Gegensatz zu MAK sieht sie den GM von 2,34 ppm nach der ersten Expositionsabsenkung als NOAEC. Daraus leitet SCOEL einen Grenzwert in gleicher Höhe wie MAK von 1 ppm ab. Die WHO [42] geht dagegen von einer NOAEC in den Studien von Shih et al. [54] von 1,7 mg/m³ (0,55 ppm) aus, rechnet auf kontinuierliche Exposition um und erhält bei Anwendung eines Intraspeziesfaktors von 10 0,04 mg/m³ (0,01 ppm).

Ableitung von RW II. Auf Basis der Studie von Shih et al. [54] (Endpunkt Hämatologie) sowie der Inhalationsstudie mit Kaninchen ([48], Endpunkt Hodento-

Tab. 15 Vergleich der LOEL in Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung und zur Reproduktionstoxizität

CAS	Abkürzung	FeDTex LOEL Studien zur Teratogenität	FeDTex LOEL Studien zur Reproduktionstoxizität	RepDose LOEL	$F_{RepDose/FeDTex}$	Typ
107-21-1	EG	12,1	15,3	3,22	0,27	TOX
107-98-2	**2PG1ME**	**0,866**	**6,63**	**3,43**	**4,0**	**DEV**
109-86-4	**EGME**	**0,270**	**0,193**	**0,920**	**4,8**	**REP**
110-71-4	**EGDME**	**0,333**	**0,333**	**2,77**	**8,3**	**REP/DEV**
110-80-5	EGEE	1,01	0,773	1,21	1,6	REP
111-15-9	**EGEEA**	**0,331**	**7,19**	**1,31**	**4,0**	**DEV**
111-46-6	DEG	42,1	31,3	0,942	0,03	TOX
111-76-2	EGBE	0,663	8,04	0,290	0,44	TOX
111-77-3	**DEGME**	**5,00**	**5,00**	**15,0**	**3,0**	**REP/DEV**
111-90-0	DEGEE	–	35,4	0,553	0,02	TOX
111-96-6	**DEGDME**	**0,166**	**22,4**	**1,10**	**6,7**	**DEV**
112-27-6	TEG	37,5	19,0	26,1	1,4	REP
112-34-5	DEGBE	–	0,123	0,170	1,4	REP
112-49-2	**TEGDME**	**0,421**	**5,33**	**1,40**	**3,3**	**DEV**
122-99-6	EGPhE	–	11,8	3,62	0,31	REP
625-45-6	**MAA**	**0,083**	**2,11**	**0,278**	**3,3**	**DEV**
2807-30-9	EGPE	1,33	–	1,87	1,4	DEV
20706-25-6	EGPEA	1,33	–	2,25	1,7	DEV
70657-70-4	**1PG2MEA**	**3,00**	**–**	**21,0**	**7,0**	**DEV**

LOEL („lowest observed effect level") in mmol/kgKG/Tag, **fett** Substanzen mit $F_{RepDose/FeDTex}$ >2,5, **Typ** bezeichnet, welche Art von Studie den niedrigsten LOEL hat; **DEV** entwicklungstoxische, **REP** reproduktionstoxische, **TOX** Repeated-Dose-Effekte

xizität) ergeben sich ähnliche Werte von 0,08 bzw. 0,05 ppm. Für die Teratogenität [47] werden höhere Werte erhalten (0,1 bzw. 0,5 ppm). Es lässt sich also folgern, dass bei Einhaltung eines Richtwerts, der auf Basis der subchronischen Studie abgeleitet wurde, auch keine Besorgnis für das ungeborene Kind besteht.

Als Richtwert II werden 0,05 ppm festgelegt (**Tab. 16**).

6.1.2 Diethylenglykolmethylether (DEGME, CAS-Nr. 111-77-3)

Zu DEGME liegt keine MAK-Begründung vor, aber eine Ableitung von SCOEL aus dem Jahr 2001 [55]. Eine Zusammenstellung der verfügbaren Daten findet sich außerdem in ECETOC [2].

DEGME war in einer oralen Studie zur Entwicklungstoxizität mit Ratten bei nicht maternaltoxischen Konzentrationen ab 720 mg/kgKG (niedrigste getestete Dosis) embryo- und fetotoxisch sowie teratogen. Die Missbildungen betrafen das Knochen- und das Herz-Kreislauf-System [56]. In einer weiteren Studie mit Ratten traten ebenfalls fetotoxische (erhöhte Mortalität) und teratogene Effekte (Missbildungen der inneren Organe) bei nicht maternaltoxischen Dosierungen auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität war 200 mg/kgKG, für Maternaltoxizität 600 mg/kgKG:

In der 90-Tages-Inhalationsstudie von Miller et al. [57] wurden bei der maximalen technisch herstellbaren Konzentration von 216 ppm keine Effekte gefunden, die NOAEC beträgt somit 216 ppm, gemäß Umrechnung in der SCOEL-Begründung entspricht das einer Körperdosis von 240 mg/kgKG und liegt somit in der gleichen Größenordnung wie der NOAEL für fetotoxische Effekte von 200 mg/kgKG. Die LAEC (lowest adverse effect concentration) wird daraus durch Multiplikation mit einem Faktor von 3 abgeschätzt.

Unter Anwendung der üblichen Extrapolationsfaktoren ergibt sich daraus ein vorläufiger Richtwert II von 1 ppm (**Tab. 16**).

6.1.3 Diethylenglykoldimethylether (DEGDME, CAS-Nr. 111-96-6)

Für DEGDME liegen orale und inhalative Studien mit Ratten, Mäusen und Kaninchen zu den Endpunkten wiederholte Applikation, pränatale Entwicklungstoxizität und Effekte auf die männliche Fertilität vor [22, 58]. Inhalationsversuche mit Ratten beschränken sich auf eine maximale Applikationsdauer von 14 Tagen [59, 60, 61]. Dabei zeigten sich Hodenatrophien und degenerativ veränderte Keimzellen in den Nebenhoden ab 98 ppm, der NOAEL lag bei 30 ppm. Weitere Inhalationsversuche bestätigten die Effekte auf die männlichen Keimzellen bei Ratten [60] und zeigten, dass diese bis zu einer Konzentration von 370 ppm innerhalb von 84 Tagen nach Expositionsende reversibel waren. Auch bei B6C3F1-Mäusen wurde bei 4-tägiger Inhalation hoher Konzentrationen (1000 ppm, 7 h/Tag) Hodeneffekte nachgewiesen. In einem Dominant-Letal-Test mit Ratten wurde außerdem gezeigt, dass die Fortpflanzungsfähigkeit bei Exposition gegenüber 1000 ppm eingeschränkt war, nicht aber bei 250 ppm [62, 63]. In mehreren Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten, Kaninchen und Mäusen traten vorwiegend skelettale (rudimentäre Rippen, verwachsene Rippen, Missbildungen der Pfoten), aber auch viszerale Missbildungen (Hydronephrosen, Exenzephalie) sowie verringerte Fetengewichte auf. Die niedrigste Dosis mit Effekt lag bei 25 ppm. Ein NOAEL konnte nicht bestimmt werden. Die Effekte traten bereits bei nicht maternaltoxischen Dosierungen auf.

Ableitung von RW II. Aus der Inhalationsstudie mit CD-Ratten [61] lässt sich ein RW II von 0,06 ppm ableiten (**Tab. 16**). Auf Basis der Studie zur Entwicklungstoxizität mit CD-Ratten [64] ergibt sich ein höherer Richtwert von 0,25 ppm. Es kann also gefolgert werden, dass bei Einhaltung des Richtwerts von 0,06 ppm keine Gefahr für die Nachkommen besteht.

6.1.4 Ethylenglykolmonoethylether (EGEE, CAS-Nr. 110-80-5)

Für EGEE liegen zahlreiche orale und inhalative Studien mit Ratten, Mäusen und Kaninchen zu den Endpunkten wieder-

Tab. 16 Ableitung von Richtwerten für Glykolmethylether mit ausreichender Datenlage

	109-86-4				**111-77-3**	**111-96-6**	
Stoff	**EGME**				**DEGME**	**DEGDME**	
Zitat, Jahr	Shih et al. [53, 54], 2000/2003	Hanley et al. [47], 1984	Miller et al. [46], 1983	Hanley et al. [47], 1984	Miller et al. [57], 1985	Du Pont [61], 1989	Du Pont [59], 1988
Spezies	Mensch	Ratte F344	Kaninchen	Kaninchen	Ratte F344	Ratte CD	Ratte CD
Dauer h/Tag	8	6	6	6	6	6	6
Dauer Tage/Woche	5	5	5	7	7	5	7
Von Gestationstag		6		6			7
Bis Gestationstag		15		18			16
Dauer (Tage)	Arbeitsplatz	9	90	12	90	14	9
Route	Inhalation und dermal	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhala-tion	Inhalation
Studientyp	Arbeitsplatz	Teratogenität	Subchronisch	Teratogenität	Subchronisch	Subakut	Teratogenität
Effekt bei LOAEC	Hämatologie	Skelettale Variationen	Hodeneffekte	Resorptio-nen	Keiner, technische Limitierung der maximal testbaren Konzentration	Hoden-atrophie, Neben-hoden	Ossifikations-störungen, fetotoxisch
NOAEC (ppm)	1,69	10,00		3,00	216,00	30	
LOAEC	**3,31**	50,00	30,00	10,00	NOAEC × 3	98	25
POD	3,31	50,00	30,00	10,00	648,00	98	25
Korrektur POD h/Tag	3,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Korrektur POD Tage/Woche	1,40	1,00	1,40	1,00	1,4	1,4	1,0
Ergebnis	0,79	12,50	5,36	2,50	115,71	17,50	6,25
Extrapolation							
Zeit							
Subakut-subchronisch	1	1	1	1	1	3	1
Subchronisch-chronisch	1	1	2	1	2	2	1
Interspezies							
Toxikokinetik	1	1,0	1,0	1,0	1	1	1
Toxikodynamik	1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Intraspezies							
Allgemein	5	10	10	10	10	10	10
Kinderfaktor	2	1	2	1	2	2	1
Sonstige							
Unsicherheit LOAEC	1	1	1	1	1	1	1
Gesamt	42	100	560	100	560	1680	100
RW II (ppm)	0,08	0,50	**0,054**	0,10	**1,2**	**0,058**	0,25
RW II gesamt (ppm)	0,05				1	0,06	
					Vorläufig		
Faktor	10				3	10	
RW I gesamt (ppm)	0,005				0,4	0,006	
WHO [22] (ppm)	0,01					0,1	
„long term exposure DNEL" [89] (ppm) systemisch	0,51				5	1	
MAK-Wert [44] (ppm)	1					5	
SCOEL [45] (ppm)	1				10		
Umrechungsfaktor ppm in mg/m^3	3,2				5,0	5,6	
RW II (mg/m^3) berechnet	0,25				5,78	0,33	
RW II (mg/m^3)	0,2				6	0,3	
RW I (mg/m^3)	0,02				2	0,03	

DNEL „derived no effect level", **LOAEC** lowest observed adverse effect concentration, **MAK** maximale Arbeitsplatzkonzentration, **NOAEC** no observed adverse effect concentration, **POD** point of departure, **RW** Richtwert, **SCOEL** Scientific Commitee on Occupational Exposure Level, **WHO** „World Health Organisation", **fett** niedrigster Wert

Tab. 17 Ableitung von Richtwerten für Glykolethylether mit ausreichender Datenlage

	110-80-5						111-15-9			111-90-0
Stoff	**EGEE**						**EGEEA**			**DEGEE**
Zitat, Jahr	Ratcliffe et al. [33], 1989	Nelson et al. [86], [87], 1981/1984	Melnick [64], 1984	Doe [75], 1984	Barbee et al. [67], 1984	Doe [75], 1984	Truhaut et al. [74], 1979	Doe [75], 1984	Kim et al. [77], 1999	Hardy et al. [82], 1997
Spezies	Mensch	Ratte SD	Ratte F344	Ratte Wistar	Kaninchen	Kaninchen	Ratten, Kaninchen	Kaninchen	Mensch	Ratte SD
Dauer h/Tag	8	4	6	6	6	6	4	6	8	6
Dauer Tage/Woche	5	7	5	7	5	7	5	7	5	5
Von Gestationstag		14		6		6		6		
Bis Gestationstag		20		15		18		18		
Dauer (Tage)	Arbeitsplatz		721	9	90	12	300	12		28
Route	Inhalation und dermal	Inhalation	Oral	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation und dermal	Inhalation
Studientyp	Arbeitsplatz	Entwicklungstoxizität	Kanzerogenität	Teratogenität	Subchronisch	Teratogenität	Chronisch	Teratogenität	Arbeitsplatz	Subakut
Effekt bei LOAEC	Spermienzahl	Verhaltensänderungen: Rotarod- und Open-Field-Test, verringerte Aktivität, neurochemische Veränderungen im Gehirn	KG↓, Milzvergrößerungen, Hypophysenveränderungen, Hodenatrophie, Effekte auf Nebenniere, Mamma	Muttertiere: Anämie Entwicklungstoxizität: viszerale und skelettale Veränderungen	KG↑, hämatologische Veränderungen, Effekte auf Testes	Skelettale Veränderungen	Nephritis, Degeneration Nierenepithel	Verzögerte Verknöcherung	Hämatologie: Leukozytenzahl ↓	Effekte obere Atemwege, schwach ausgeprägt, nicht dosisabhängig, nicht advers
NOAEC (ppm)	5,00			10,00	100,00	50,00		25,00	1,80	197
LOAEC	17,00	100,00	500,00	50,00	400,00	175,00	200,00	100	3	591
POD	17,00	100,00	115,89	50,00	400,00	175,00	200,00	100,00	3,00	591
Korrektur POD h/Tag	3,00	6,00	1,0	4,00	4,00	4,00	6,00	4,0	3,0	4,0
Korrektur POD Tage/Woche	1,4	1,0	1,4	1,0	1,4	1,0	1,4	1,0	1,4	1,4
Ergebnis	4,05	16,67	82,78	12,50	71,43	43,75	23,81	25,00	0,71	105,54
Extrapolation										
Zeit										
Subakut-subchronisch	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
Subchronisch-chronisch	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2
Interspezies										
Toxikokinetik	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Toxikodynamik	1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	1	2,5
Intraspezies										
Allgemein	5	10	10	10	10	10	10	10	2	10
Kinderfaktor	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2
Sonstige										
Unsicherheit LOAEC	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1
Gesamt	42	150	210	100	560	200	420	100	17	1680
RW II (ppm)	**0,40**	0,67	0,55	0,50	0,71	0,9	0,5	1,00	0,36	**0,35**

Tab. 17 Ableitung von Richtwerten für Glykolethylether mit ausreichender Datenlage (Fortsetzung)

	110-80-5						111-15-9			111-90-0
Stoff	**EGEE**						**EGEEA**			**DEGEE**
Zitat, Jahr	Ratcliffe et al. [33], 1989	Nelson et al. [86], [87], 1981/1984	Melnick [64], 1984	Doe [75], 1984	Barbee et al. [67], 1984	Doe [75], 1984	Truhaut et al. [74], 1979	Doe [75], 1984	Kim et al. [77], 1999	Hardy et al. [82], 1997
							Wie EGEE, unterstützt durch Doe [75]			Vorläufig
Faktor	10						10			3
RW I gesamt (ppm)	0,04						0,04			0,12
Nordic Expert Group Indoor Air (1998) [48] (ppm)	0,1									1
WHO [42] (ppm)	0,01									
„long term exposure DNEL" (ppm) [89] systemisch	Kein Dossier						Kein Dossier			3
MAK-Wert [66] (ppm)	2						2			9
SCOEL [72] (ppm)	2						2			
Umrechungsfaktor ppm in mg/m^3	3,7						5,5			5,6
RW II (mg/m^3) berechnet	1,52						2,6			2,0
RW II (mg/m^3)	1						2			2
RW I (mg/m^3)	0,1						0,2			0,7

DNEL „derived no effect level", **LOAEC** lowest observed adverse effect concentration, **MAK** maximale Arbeitsplatzkonzentration, **NOAEC** no observed adverse effect concentration, **POD** point of departure, **RW** Richtwert, **SCOEL** Scientific Commitee on Occupational Exposure Level, **WHO** „World Health Organisation", **fett** niedrigster Wert

holte Applikation, Kanzerogenität, prä- und postnatale Entwicklungstoxizität sowie zur Reproduktionstoxizität vor [42, 65, 66]. Wichtige Effekte betreffen wie bei anderen Glykolethern das hämatopoetische System und die Reproduktionsorgane.

In subchronischen Inhalationsversuchen (6 h/Tag, 5 Tage/Woche) mit Ratten und Kaninchen mit 25, 100 und 400 ppm lag der NOAEC bei Ratten bei 400 ppm, bei Kaninchen bei 100 ppm. Bei den Kaninchen traten bei 400 ppm eine erniedrigte Körpergewichtszunahme, erniedrigte Hämoglobin-, Hämatokrit- und Erythrozytenwerte sowie Hodenveränderungen auf [67]. Studien mit längerer Untersuchungsdauer liegen nur für die orale Applikation vor.

In oralen 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudien mit Ratten [68] wurden bei der niedrigsten untersuchten Dosierung von 500 mg/kgKG eine erniedrigte Körpergewichtszunahme, eine erhöhte Inzidenz an Tieren mit Milzvergrößerungen und Hypophysenveränderung gefunden. Bei den männlichen Tieren fand sich außerdem eine Hodenatrophie, und die Nebenniere war vergrößert, bei den weiblichen Tieren fand sich subkutanes Gewebe in der Mamma. Die Effekte waren deutlicher ausgeprägt als in der vorausgegangenen 14-Wochen-Studie, in der bei 205 mg/kgKG ebenfalls eine erniedrigte Körpergewichtszunahme sowie eine Thrombozytopenie, eine Reduktion der absoluten und relativen Thymusgewichte und eine Prostataatrophie festgestellt wurden.

In Studien zur Entwicklungstoxizität mit Ratten und Kaninchen war EGEE auch bei der höchsten Konzentration von 250 ppm nicht teratogen in der Ratte, es wurden aber fetotoxische Effekte beobachtet. Bei den Muttertieren trat Anämie auf. Der NOAEL lag bei 50 ppm. Dagegen führte die höchste Konzentration von 175 ppm bei Kaninchen zu leichten teratogenen Effekten, ab 50 ppm trat leichte Fetotoxizität auf. Die MAK-Kommission bewertete die Effekte als geringfügig. Somit liegt der LOAEL für beide Spezies bei 50 ppm.

Insgesamt ist EGEE somit deutlich weniger toxisch als EGME, die LOEC in 90-Tages-Studien ist um mehr als den Faktor 10 höher. In den Teratogenitätsstudien wurden keine schweren Missbildungen gefunden.

Sweeney et al. [50] leiteten aus der Studie mit Ratten und Daten aus einer Probandenstudie mit 4-stündiger Exposition gegen EGEE und EGEA [25, 26, 69, 70] einen auf den Menschen übertragenen NOAEL („human equivalent concentration") von 25 ml/m^3 und daraus einen Grenzwert für den Arbeitsplatz von 2 ppm ab [50].

Tab. 18 Ableitung von Richtwerten für Glykolether mit ausreichender Datenlage

	111-76-2				112-07-2	112-34-5		112-25-4	
Stoff	**EGBE**				**EGBEA**	**DEGBE**		**EGHE**	
Zitat, Jahr	NTP [92], 2000	Dodd [93], 1984	Tyl et al. [96], 1984	Tyl et al. [96], 1984	Truhaut et al. [74], 1979	Dow [104], 1981	BASF [103], 1991	Klonne et al. [105], 1987	Tyl et al. [106], 1989
Spezies	Ratte F344	Ratte F344	Ratte F 344	Kaninchen	Ratten, Kaninchen	Ratte F344	Ratte Wistar	Ratte F344	Kaninchen
Dauer h/Tag	6	6	6	6	4	6	6	6	6
Dauer Tage/Woche	5	5	7	7	5	5	5	5	7
Von Gestationstag			6	6					6
Bis Gestationstag			15	18					18
Dauer (Tage)	730	90	9	12	300	25	90	98	12
Route	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation
Studientyp	Kanzerogenität	Subchronisch	Teratogenität	Teratogenität	Chronisch	Subakut	Subchronisch	Subchronisch	Teratogenität
Effekt bei LOAEC	Hämatologische Veränderungen, (Degeneration des olfaktorischen Epithels)	Marginale hämatologische Veränderungen	Muttertiere: hämatologische Veränderungen Feten: verzögerte Verknöcherung	Muttertiere: KG ↓, Uterusgewichte ↓ Zahl Implantate ↓	Studie mit wenig Aussage, allein nicht für RW geeignet	Vakuolisierte Leber	Effekte Atemwege, erniedrigte Milzgewichte LOAEC 52 ppm in 14-Tages-Studie	Leber- und Nierengewicht ↑, Leberenzyme ↑	Muttertiere KG ↓
NOAEC (ppm)			50	100	100		15,6	41	41
LOAEC	31	77	100	200	NOAEC × 3	17	NOAEC × 3	71	79,2
POD	31		100,00	200,00	300,00	17,00	46,80	71,00	
Korrektur POD h/Tag	4,0	4,0	4,0	4,0	6,0	4,0	4,0	4,0	4
Korrektur POD Tage/Woche	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Ergebnis	5,57	13,75	17,86	35,71	35,71	3,04	8,36	12,68	14,14
Extrapolation									
Zeit									
Subakut-subchronisch	1	1	1	1	1	3	1	1	1
Subchronisch-chronisch	1	2	1	1	1	2	2	2	1
Interspezies									
Toxikokinetik	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Toxikodynamik	1	1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Intraspezies									
Allgemein	10	10	10	10	10	10	5	10	10
Kinderfaktor	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Sonstige									
Unsicherheit LOAEC	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gesamt	112	224	280	280	420	1680	280	560	280
RW II (ppm)	**0,28**	0,34	0,36	0,71	0,71	0,01	**0,17**	**0,13**	0,28
RW II gesamt (ppm)	0,3				0,3	0,2		0,1	

Tab. 18 Ableitung von Richtwerten für Glykolether mit ausreichender Datenlage (Fortsetzung)

	111-76-2				112-07-2	112-34-5		112-25-4	
Stoff	**EGBE**				**EGBEA**	**DEGBE**		**EGHE**	
Zitat, Jahr	NTP [92], 2000	Dodd [93], 1984	Tyl et al. [96], 1984	Tyl et al. [96], 1984	Truhaut et al. [74], 1979	Dow [104], 1981	BASF [103], 1991	Klonne et al. [105], 1987	Tyl et al. [106], 1989
					Wie EGBE, vorläufig	Vorläufig			
Faktor	10				10	3		10	
RW I gesamt (ppm)	0,03				0,03	0,06		0,01	
Nordic Expert Group Indoor Air (1998) [48] (ppm)						1,5			
WHO [42] (ppm)	0,008								
„long term exposure DNEL" [89] (ppm) systemisch	10				10	5		0,5	
MAK-Wert [88, 98] (ppm)	10					10			
SCOEL [99] (ppm)						10			
Umrechungsfaktor ppm in mg/m^3	4,9				6,7	6,7		6,0	
RW II (mg/m^3) berechnet	1,4				4,8	1,0		0,8	
RW II (mg/m^3)	1				2	1		1	
RW I (mg/m^3)	0,1				0,2	0,4		0,1	

DNEL „derived no effect level", **LOAEC** lowest observed adverse effect concentration, **MAK** maximale Arbeitsplatzkonzentration, **NOAEC** no observed adverse effect concentration, **POD** point of departure, **RW** Richtwert, **SCOEL** Scientific Commitee on Occupational Exposure Level, **WHO** „World Health Organisation", **fett** niedrigster Wert

Die Ableitung des Grenzwerts für den Arbeitsplatz der MAK-Kommission stützt sich auf Untersuchungen von Spermienparametern bei exponierten Arbeitern, bei denen einerseits die Konzentration von Ethoxyessigsäure im Urin bestimmt wurde und andererseits auch Messungen der Konzentration in der Luft vorlagen [33]. Allerdings waren die Luftkonzentrationen an den betroffenen Arbeitsplätzen erst kürzlich abgesenkt worden. Bei einigen der exponierten Arbeiter ist außerdem eine hohe dermale Exposition denkbar, was eine Korrelation von Effekten mit Luftkonzentrationen erschwert. Als einziger statistisch signifikanter Effekt wurde bei den exponierten Männern eine Erniedrigung der Spermienzahl pro Ejakulat (112,6 gegenüber 153,9×10^6) beobachtet. Der Anteil an Männern mit Oligozoospermie (16,2% in der exponierten Gruppe, 10,5% in der Kontrollgruppe) war erhöht, aber nicht signifikant. Insgesamt wurde gefolgert, dass bei den gemessenen 2-Ethoxyethanol-Konzentrationen von etwa 2–17 ml/m^3 Effekte auf Spermienparameter resultieren können. Wegen der hohen Unsicherheit bei der Korrelation von möglichen Effekten mit den Expositionskonzentrationen erscheint der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte diese Ableitung auf Basis der Studie von Ratcliffe et al. [33] allein als nicht belastbar. Hinzu kommt, dass für Glykolether die dermale Exposition am Arbeitsplatz einen erheblichen Beitrag zur inneren Belastung beitragen kann.

Analog leitete die WHO [42] 2 mögliche Richtwerte ab: Auf Basis der Studie von Ratcliffe et al. [33] mit Umrechnung auf kontinuierliche Exposition, einem Faktor von 10 interindividuelle Unsicherheiten, einem Faktor von 10^{0,5} für die Extrapolation von einer LOAEC auf eine NAEC erhält die WHO einen Wert von 0,2 mg/m^3 entsprechend 0,05 ppm. Ausgehend von den Studien zur Entwicklungstoxizität mit einer NOAEC von 40 mg/m^3 (entsprechend 10 ppm), Umrechnung auf kontinuierliche Exposition und jeweils einem Faktor 10 für Inter- und Intraspeziesunterschiede erhält die WHO eine akzeptable Konzentration von 0,1 mg/m^3 (0,03 ppm).

Ableitung von RW II. Der Vergleich der Ergebnisse bei oraler Applikation bestätigt einen Extrapolationsfaktor von 2 von subchronischer auf chronische Dauer, da die Effekte bei Lebenszeitapplikation deutlicher ausgeprägt waren als in der 13-Wochen-Studie.

Tab. 19 Ableitung von Richtwerten für Propylenglykolether mit ausreichender Datenlage

	107-98-2				34590-94-8	1569-02-4	57018-52-7
Stoff	**2PG1ME**				**DPGME**	**2PG1EE**	**2PG1tBE**
Zitat, Jahr	Emmen et al. [114], 2003	Landry et al. [110], 1983	Cieszlak et al. [111], 1998	Hanley et al. [47], 1984	Landry u. Yano [115], 1984	BP [121], 1986	Doi [122], 2005
Spezies	Mensch	Ratte	Ratte F344	Ratte F344	Ratte, Kaninchen	Ratte SD	Ratte
Dauer h/Tag	3	6	6	6	6	6	6
Dauer Tage/Woche		5	5		5	5	5
Von Gestationstag				6			
Bis Gestationstag				15			
Dauer (Tage)	1	90	730	9	90	90	730
Route	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation	Inhalation
Studientyp	Probandenstudie	Subchronisch	Kanzerogenität	Teratogenität		Subchronisch	Kanzerogenität
Effekt bei LOAEC	Augenreizung	ZNS-Depression, Lebergewichte/Hypertrophie	Leber, eosinophile Foci	Leichte Fetotoxizität, verzögerte Verknöcherung	Keine, technische Limitierung der maximal testbaren Konzentration	Blasse Foci in Lunge, Leber und Nierenparameter verändert	Basophile Foci in Leber, (Degeneration des olfaktorischen Epithels)
NOAEC (ppm)	100	1000	300	1500	200	100	
LOAEC	150	3000	1000	3000	NOAEC × 3	300	75
POD	150	3000		3000	600	300	75
Korrektur POD h/Tag	1,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Korrektur POD Tage/Woche	1,0	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Ergebnis	150	535,71	178,57	535,71	107,14	53,57	13,39
Extrapolation							
Zeit							
Subakut-subchronisch	1	1	1	1	1	1	1
Subchronisch-chronisch	1	2	1	1	2	2	1
Interspezies							
Toxikokinetik	1	1	1	1	1	1	1
Toxikodynamik	1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Intraspezies							
Allgemein	5	10	10	10	10	10	5
Kinderfaktor	2	2	2	1	2	2	2
Sonstige							
Unsicherheit LOAEC	1	1	1	1	1	1	1
Gesamt	10	560	280	140	560	560	140
RW II (ppm)	15,0	5,4	**3,6**	21,4	**1,1**	**0,5**	**0,5**
RW II gesamt (ppm)	4				1	0,5	0,5
					Vorläufig		
Faktor	10				3	10	10
RW I gesamt (ppm)	0,4				0,4	0,05	0,05
Nordic Expert Group Indoor Air [48] (1998) (ppm)	3						
„long term exposure DNEL" [89] (ppm) systemisch	12				6	30	
MAK-Wert [107, 116, 119] (ppm)	100				50	50	
SCOEL [108] (ppm)	100						
Umrechungsfaktor ppm in mg/m³	3,7				6,2	4,9	5,5
RW II (mg/m³) berechnet	13				6,6	2,6	2,9
RW II (mg/m³)	10				7	3	3
RW I (mg/m³)	1				2	0,3	0,3

DNEL „derived no effect level", **LOAEC** lowest observed adverse effect concentration, **MAK** maximale Arbeitsplatzkonzentration, **NOAEC** no observed adverse effect concentration, **POD** point of departure, **RW** Richtwert, **SCOEL** Scientific Commitee on Occupational Exposure Level, **WHO** „World Health Organisation", **ZNS** Zentralnervensystem, **fett** niedrigster Wert

Tab. 20 EGME-Messungen in der Studie von Shih et al. [54]				
	Februar	April	August	Vergleichsgruppe
Luft (ppm)				
Arithmetischer Mittelwert	35,7	2,65	0,55	0,19
Geometrischer Mittelwert	9,62	2,34	0,34	0,08
Urin (mg/g Kreatinin)				
Arithmetischer Mittelwert	57,7	24,6	13,5	1,02
Geometrischer Mittelwert	50,7	19,7	6,77	0,53

Tab. 21 Exposition gegenüber EGEEA in der Studie von Kim et al. [77]				
			Hoch exponiert	Gering exponiert
Luft	(ppm)	AM	3	1,8
		Maximum	18,3	8,1
Urin	(mg/g Kreatinin)	AM	9,2	0,6
		Maximum	227	15,1

AM arithmetischer Mittelwert

Aus der subchronischen Studie von Barbee et al. [67] ergibt sich ein RW II von 0,7 ppm, aus den Studien zur Teratogenität etwas niedrigere Werte. Am niedrigsten ist der aus der Studie von [33] abgeleitete Wert von 0,4 ppm, bei der die Effekte allerdings auch durch dermale Aufnahme verursacht sein können. Mit einem Richtwert II in Höhe von 0,4 ppm werden sowohl langzeitige Effekte durch wiederholte Applikation als auch mögliche Effekte auf die Nachkommen abgedeckt (**Tab. 17**).

6.1.5 Ethylenglykolmonoethyletheracetat (EGEEA, CAS-Nr. 111-15-9)

EGEEA wurde von der MAK-Kommission [71] und SCOEL [72] bewertet.

Aus EGEEA entsteht durch Esterspaltung leicht EGEE [73], daher wird allgemein davon ausgegangen, dass beide Verbindungen ähnliche Effekte haben. Eine Inhalationsstudie mit je 10 männlichen und weiblichen Ratten und je 2 Kaninchen, die jedoch nicht heutigen Anforderungen entspricht, zeigte allerdings andere Effekte als EGEE. Bei der einzigen untersuchten Konzentration von 200 ppm (Exposition 4 h/Tag, 5 Tage/Woche) fanden sich bei Kaninchen und männlichen Ratten tubuläre Nephritis mit Degeneration des Epithels und hyalinen und granulären Abdrücken der Tubuli. Effekte auf die Nieren kommen bei anderen Glykolethern z. B. dem nahe verwandten DEGEE vor, nicht aber bei EGEE. Hämatologische Effekt oder Effekte auf die Testes wurden in dieser Studie aber nicht beobachtet [74].

Zusätzlich liegen noch mehrere Untersuchungen von guter Qualität zur Teratogenität vor, davon auch einige Inhalationsstudien. In einer Teratogenitätsstudie mit Kaninchen wurden ab 400 ppm leichte Effekte auf das blutbildende System bei den Muttertieren gefunden [75]. Außerdem wurden bei 400 ppm statistisch signifikant schwere skelettale Missbildungen (Thoraxrippen, Malrotationen der vorderen Extremitäten, Wirbelanomalien) sowie Dilatationen der Hirnventrikel und eine fehlende rechte Niere beobachtet. Bei 100 ppm wurden nur noch geringfügige Effekte gefunden, 25 ppm waren ohne Effekt. EGEEA erwies sich in parallelen Untersuchungen als toxischer als EGEE [75]. Es wurden Missbildungen und nicht nur fetotoxische Effekte gefunden, und die NOAEC lag insgesamt niedriger.

In einer weiteren Untersuchung wurde die Entwicklungstoxizität von EGEEA parallel an Ratten und Kaninchen geprüft [76]. Auch hier traten bei Ratten und Kaninchen ab 100 ppm Maternaltoxizität (verzögerte Gewichtszunahme, hämatologische Effekte) und Fetotoxizität (verzögerte Ossifikation, skelettale Variationen) und ab 200 ppm viszerale und skelettale Missbildungen auf. Aus den Untersuchungen wurde eine NOAEC von 50 ppm abgeleitet.

In einer Querschnittsstudie mit Malern in einer Schiffswerft ([77], **Tab. 21**) waren bei Exposition gegenüber 3 ppm Lymphozyten und Granulozyten in der hohen Expositionsgruppe signifikant erniedrigt, das mittlere korpuskuläre Volumen erhöht. In der niedrigen Expositionsgruppe waren die Effekte nicht mehr signifikant. Neben EGEEA waren die Arbeiter auch gegenüber verschiedenen anderen Lösemitteln exponiert. Zudem ist es durch die weite Spanne der Expositionskonzentrationen möglich, dass Effekte jeweils nur bei den höchstexponierten Arbeitern aufgetreten sind und somit die Effektdosis ebenfalls unterschätzt wird. Entsprechende Angaben fehlen in der Veröffentlichung. Daher muss diese Exposition als Worst-Case-LOAEC betrachtet werden.

In einer neueren Querschnittsstudie wurde anhand von Messungen verschiedener Leberenzyme im Blut überprüft, ob EGEEA, das als Lösungsmittel in der Siebdruckerei verwendet wird, bei exponierten Arbeitern lebertoxisch wirkt [78]. In 29 hoch exponierten Arbeitern (7,41–16,5 ppm) wurden keine Unterschiede gegenüber 52 niedrig exponierten Kontrollen (0,07–3,62 ppm) gefunden.

Ableitung von RW II. Die Untersuchung zur wiederholten Verabreichung entspricht nicht aktuellen Standards. Die MAK-Kommission und SCOEL stützen sich daher in ihrer Ableitung eines Grenzwerts im Wesentlichen auf EGEE, da EGEEA beim Menschen mit einer Halbwertszeit von 8–11 min zu EGEE deacetyliert wird. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen von MAK und SCOEL werden auch die Daten zu EGEE für die Richtwertableitung berücksichtigt und mittels „read across" ein vorläufiger RW II von 0,4 ppm abgeleitet (**Tab. 17**). Dieser Wert wird unterstützt durch die Teratogenitätsuntersuchungen und die epidemiologische Studie von Kim et al. [77].

6.1.6 Diethylenglykolmonoethylether (DEGEE, CAS-Nr. 111-90-0)

Mit DEGEE liegen überwiegend orale Studien zur wiederholten Verabreichung, Entwicklungstoxizität und Fertilität vor [6, 79, 80, 81]. Die NOAEL in 90-Tages-Studien an Ratten, Mäusen und Schweinen liegen zwischen 167 mg/kgKG und 900 mg/kgKG. Die Wirkungen unterscheiden sich von den vorher beschrie-

Tab. 22 Nichtneoplastische Effekte von EGBE in histopathologischen Untersuchungen mit EGBE in der Langzeitstudie des NTP. (Nach [92])

	Kontrolle	31 ppm	62,5 ppm	125 ppm	250 ppm
Ratte					
Kupffer-Zell-Pigmentierung, Hämosiderin in der Leber					
Männchen	23/50	30/50	34/50[a]	42/50[a]	NU
Weibchen	15/50	19/50	36/50[a]	47/50[a]	
Hyaline Degeneration des Riechepithels in der Nase					
Männchen	13/48	21/49[a]	23/49[a]	40/50[a]	NU
Weibchen	13/50	18/48	28/50[a]	40/49[a]	
Maus					
Kupffer-Zell-Pigmentierung, Hämosiderin in der Leber					
Männchen	0/50	NU	0/50	8/49[b]	30/49[b]
Weibchen	0/50	NU	5/50[a]	25/49[b]	44/50[b]
Proliferation der hämatopoetischen Zellen in der Milz					
Männchen	12/50	NU	11/50	26/48[b]	42/50[b]
Weibchen	24/50	NU	29/50	32/49	35/50[a]
Hämosiderin in der Milz					
Männchen	0/50	NU	6/50[a]	45/48[b]	44/49[b]
Weibchen	39/50	NU	44/50	46/49[b]	48/50[b]
Geschwüre im Vormagen					
Männchen	1/50	NU	2/50	9/49[b]	3/48
Weibchen	1/50	NU	7/50[a]	13/49[b]	22/50[b]
Hyperplasie des Vormagenepithels					
Männchen	1/50	NU	7/50[a]	16/49[b]	21/48[b]
Weibchen	6/50	NU	27/50[b]	42/49[b]	44/50[b]
Hyaline Degeneration des Riechepithels in der Nase					
Nur Weibchen	6/50	NU	14/50	11/49	12/50
Hyperplasie im Knochenmark					
Nur Männchen	0/50	NU	1/50	9/49[a]	5/50[a]

NTP National Toxicology Program, **NU** nicht untersucht
[a]Statistisch signifikant unterschiedlich, $p \leq 0{,}05$ [b]Statistisch signifikant unterschiedlich, $p \leq 0{,}01$

benen Glykolethern: Unabhängig von der Spezies traten Effekte auf die Nieren und die Leber auf, die Erythrozytenzahl war erniedrigt.

In einer Studie mit 28-tägiger Inhalation von 90, 270 oder 1100 mg/m^3 (16, 48, 197 ppm, [82]) standen dagegen lokale Wirkungen im Vordergrund. Ab 48 ppm traten Nekrosen am Kehlkopfdeckel auf, ab 197 ppm eosinophile Einschlüsse im Riechepithel. Beide Effekte werden von den Autoren der Studie als unspezifische Indikatoren einer substanzbedingten Reizwirkung interpretiert. Der Ausschuss für Gefahrstoffe sieht diese Befunde daher nicht als advers an [80]. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte schließt sich dieser Einschätzung an: Die Effekte sind nur schwach ausgeprägt, und es fehlt eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung, die Effekte am Knorpel des Kehlkopfdeckels sind zudem nicht plausibel, weil das darüber liegende Epithel nicht betroffen ist. Darüber hinaus weisen die oralen Studien auf eine geringe systemische Toxizität hin. Der NOAEC liegt somit bei 197 ppm und bildet die Basis für die Ableitung des Richtwerts.

Effekte auf die männliche Reproduktion wurden nur bei sehr hohen oralen Dosierungen gefunden: Die Spermienmotilität war bei 4400 mg/kgKG und Tag bei Mäusen in einer Continuous-Breeding-Studie [83, 84, 85] verringert, nach Gabe von 3988 mg/kgKG fanden sich Ödeme in den Hoden von Ratten in einer 90-Tages-Studie. Ebenso wurden bis 5500 mg/kgKG keine entwicklungstoxischen Effekte an Ratten beobachtet.

In Teratogenitätsstudien an der Ratte mit inhalativer Applikation von bis zu 700 ppm wurden sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Nachkommen keinerlei Effekte gefunden [86, 87].

Ableitung von RW II. Vom NOAEL von 197 ppm wird mit einem Faktor von 3 zum LOAEL extrapoliert. Unter Anwendung der Standardextrapolationsfaktoren ergibt sich ein vorläufiger RW II von 0,4 ppm (**Tab. 17**).

6.1.7 Ethylenglykolbutylether (EGBE, CAS-Nr. 111-76-2)

Die Datenlage zu EGBE ist sehr gut, und es wurde bereits mehrfach bewertet (Begründung zur Ableitung des Grenzwerts der MAK-Kommission von 2007 [42, 88, 90, 91]). Neben einer Langzeitstudie mit inhalativer Verabreichung (**Tab. 22**) mit F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen [92] und einer subchronischen Inhalationsstudie mit Ratten [93] gibt es weitere Studien mit Ratten und Mäusen v. a. mit oraler Verabreichung.

Obwohl EGBE bei höheren Dosierungen auch Effekte auf die Hoden haben kann, stehen im Vordergrund der Wirkung hämolytische Effekte. Diese kamen in der Langzeitstudie des NTP (National Toxicology Program, [92]) bei Ratten (LOAEC 31,2 ppm) und Mäusen (LOAEC 62,5 ppm, jeweils bei der niedrigsten untersuchten Dosierung) vor. Als Folge der Hämolyse trat in beiden Spezies ab der niedrigsten Dosierung eine Pigmentierung der Kupffer-Zellen in der Leber mit Hämosiderin auf. Die hämolytische Wirkung kann auf den Metaboliten 2-Butoxyessigsäure zurückgeführt werden. Der Hämolyse geht eine Schwellung voraus, die sich in einem erhöhten mittleren Zellvolumen (MCV) und Hämatokrit widerspiegelt. Dabei geht aus In-vitro-Untersuchungen hervor, dass menschliche Erythrozyten deutlich weniger empfindlich sind als Rattenerythrozyten [94].

Außerdem fand sich in der Langzeitstudie eine Degeneration des olfaktorischen Epithels ab der niedrigsten Dosierung bei den Ratten und Mäusen. Die Inzidenz war zwar dosisabhängig erhöht, jedoch nicht der Schweregrad. Dieser Effekt kommt häufig bei älteren Tieren vor und wird als adaptiver Effekt bei reizenden Substanzen angesehen [92] und, solange nicht zusätzlich Entzündungsreaktionen auftreten, nicht für die Ableitung des NOAEC berücksichtigt [90].

In der Studie des NTP wurden außerdem bei weiblichen Ratten Phäochromo-

Tab. 23 Statistisch signifikante Befunde in der 14-Wochen-Inhalationsstudie mit 2PG1tBE. (Nach [122])

Konzentration (ml/m³)	Effekte			
	F344-Ratten		**B6C3F1-Mäuse**	
Ab 75	Niere (m + w):	Absolutes + relatives Nierengewicht ↑		
	Leber:	Absolutes Lebergewicht ↑	Leber (w):	Absolutes Lebergewicht ↑
	Urin (m):	Glukose ↑ Protein ↑ Aspartataminotransferase ↑ Laktatdehydrogenase ↑ N-Acetyl-β-D-Glukosaminidase↑		
Ab 150	Niere (m):	Regeneration der Tubuli Granuläre Abdrücke in der Medulla		
	Leber:	Relatives Lebergewicht ↑	Leber (m):	Relatives Lebergewicht ↑
	Urin (w):	Laktatdehydrogenase ↑		
Ab 300	Niere (m):	α2u-Konzentration ↑		
Ab 600	Urin (w): Nase:	N-Acetyl-β-D-Glukosaminidase ↑ Hyaline Degeneration des nasalen olfaktorischen Epithels, m: 4/10, w: 7/10	Leber:	Absolutes Lebergewicht (m) ↑ Relatives Lebergewicht (w) ↑ Zentrilobuläre Hypertrophie (m)
1200			Leber:	Zentrilobuläre Hypertrophie (w)
			Nase:	Geringfügige squamöse Metaplasie des Atemepithels der Nase (m)
			Vagina:	Östrus verlängert (w)

m männlich, **w** weiblich

Tab. 24 Statistisch signifikante Befunde in der 2-Jahres-Inhalationsstudie mit 2PG1tBE. (Nach [122])

Konzentration (ppm)	Effekte			
Ab 75	F344-Ratten		B6C3F1Mäuse	
	Leber (m):	Basophile Foci		
	Nase (m + w):	Hyaline Degeneration des olfaktorischen Epithels		
	Niere (m):	Mineralisierung der Papillen		
Ab 300	Nase (m):	Dilatation der Drüsen		
	Niere (m):	Tubulushyperplasie Akkumulation von hyalinen Tröpfchen		
1200	Nase (m):	Goblet-Zell-Hyperplasie		
	Kornea (w):	Mineralisierung	Kornea (w):	Mineralisierung
	Leber (w):	Klare Foci	Leber (m + w):	Eosinophile Foci Vielkernige Hepatozyten Adenome Karzinome Hepatoblastome

m männlich, **w** weiblich

zytome im Nebennierenmark, bei männlichen Mäusen Lebertumoren (Leberzellkarzinome und Hämangiosarkome) und bei weiblichen Mäusen Vormagentumoren (Plattenepithelpapillome) gefunden. Die NOEC für die Tumoren lagen höher als für die nichtneoplastischen Effekte. Die Tumoren wurden von der MAK-Kommission als Folge der hämolytischen Wirkung (Lebertumoren) bzw. als Folge einer starken Reizwirkung angesehen. Da EGBE in Untersuchungen zur Gentoxizität negativ war, wurde von der MAK-Kommission ein Arbeitsplatzgrenzwert abgeleitet. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte schließt sich dieser Einschätzung der potenziellen kanzerogenen Wirkung von EGBE an.

Eine mögliche reproduktionstoxische Wirkung wurde eingehend untersucht. Effekte auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane [88] bzw. die Fruchtbarkeit [95] wurden in einzelnen Studien und nur bei Dosierungen gefunden, die deutlich höher waren als die, die zu hämolytischen Wirkungen bzw. Reizwirkungen im Atemtrakt führten. Damit stehen Effekte auf die Fertilität weniger im Vordergrund als bei anderen Glykolethern. Auch bezüglich der Teratogenität unterscheidet sich EGBE von den Glykolethern, die von EGME oder EGEE abstammen. In Studien mit Ratten und Kaninchen wurden zwar erhöhte Letalität und Resorption von Feten bzw Embryonen sowie verzögerte Ossifikationen gefunden, aber keine Missbildungen. Die Effekte traten bei maternal toxischen Dosierungen auf [96].

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe stützt sich für die Ableitung ihrer Richtwerte für die Innenraumluft auf die Langzeitstudie. Die LOAEC lag bei Ratten bei 31 ppm. In den Untersuchungen mit beiden Spezies konnte keine NOAEC bestimmt werden. Allerdings ist zu vermuten, dass der NOAEC nur geringfügig unter der LOAEC von 31 ppm bei den Ratten liegt. Bemerkenswert ist, dass die Effekte zwischen beiden Spezies weitestgehend übereinstimmen.

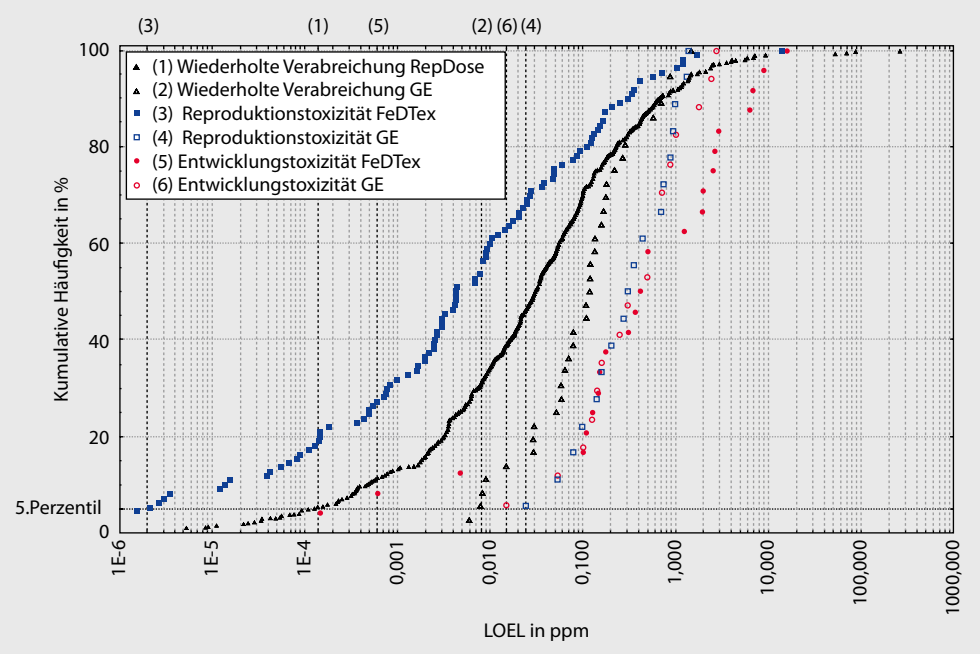


Abb. 5 ▲ Kumulative Häufigkeiten der LAEC ("lowest adverse effect concentration„). LAEC zur wiederholten Verabreichung (*RepDose*) aus Studien an Ratten und Mäusen von 14 Tage bis 2 Jahre Expositionsdauer, bei sowohl oraler als auch inhalativer Verabreichung. LAEC zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxikologie (*FeDTex*) aus Studien an Ratten, Mäusen oder Kaninchen, bei oraler, inhalativer, dermaler oder subkutaner Verabreichung. Die Werte aus RepDose sind zusätzlich auf chronische Exposition (mit Standardextrapolationsfaktoren von 6 für subakute und 2 für subchronische Studien) extrapoliert, einem Faktor von 10 für Intraspeziesunterschiede und einem Faktor von 2 für die besondere Empfindlichkeit von Kindern. Die Studien zur Reproduktionstoxizität wurden analog behandelt, während für die Studien zur Entwicklungstoxizität keine Extrapolation zur Studiendauer vorgenommen wurde und auch der Kinderfaktor von 2 entfällt, weil bereits eine empfindliche Population untersucht wird. Alle inhalativen LAEC in ppm sind bezogen auf eine Exposition in Innenräumen (24 h/Tag, 7 Tage/Woche). Die LAEC aus oralen (oder dermalen/subkutanen) Studien wurden einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation unterzogen, *GE* Glykolether

Ableitung von RW II. Für die Hämolyse sind Ratten und Mäuse empfindlicher als der Mensch. Daher wird auf den zusätzlichen Toxikodynamikfaktor von 2,5 verzichtet, und es ergibt sich ein RW II von 0,3 ppm (▣ **Tab. 18**).

6.1.8 Ethylenglykolbutyletheracetat (EGBEA, CAS-Nr. 112-07-2)

Zu EGBEA liegt eine MAK-Begründung aus dem Jahr 2008 [97] vor.

Die Datenlage zu EGBEA beschränkt sich auf ältere subakute und chronische Inhalationsstudien mit Ratten und Kaninchen, in der jeweils nur eine Konzentration untersucht wurde [74]. Die 4-stündige Inhalation an 5 Tagen/Woche einer mit Dampf gesättigten Atmosphäre (etwa 400 ppm) über 1 Monat führte bei 40 männlichen und 40 weiblichen Ratten sowie bei 2 männlichen und 2 weiblichen Kaninchen zu keinen Veränderungen der Körpergewichtsentwicklung. Nach 2 Wochen kam es bei den Ratten zu einer leichten und bei den Kaninchen zu einer ausgeprägten Hämoglobinurie und nach 3 Wochen zu einem Abfall der Anzahl roter Blutkörperchen und des Hämoglobins im Blut. 2 der 4 Kaninchen starben in der 4. Woche. Die übrigen Tiere erholten sich in der 1-wöchigen Nachbeobachtungsperiode. Dagegen führte die Inhalation von 100 ppm über 10 Monate zu keinen toxischen Effekten.

Ableitung von RW II. Bei Anwendung des Basisschemas ergäbe sich aus dieser Studie ein Richtwert II von 0,7 ppm. Wegen der raschen Hydrolyse des Acetats zum entsprechenden Ether (EGBE) ist davon auszugehen, dass das toxikologische Profil der beiden Verbindungen ähnlich wie das von EGEE und EGEEA ist. Bei EGBE beruht die Ableitung des Richtwerts allerdings auf der reizenden Wirkung. In Untersuchungen zur Haut- und Augenreizung weist EGBEA eine geringere Reizwirkung auf als EGBE, sodass der Richtwert für EGBEA höher liegen könnte. Angesichts des Fehlens ausreichender Daten wird aber der Richtwert II von 0,3 ppm von EGBE für EGBEA übernommen. Wegen der vielen Unsicherheiten ist dieser Wert als vorläufig anzusehen (▣ **Tab. 18**).

6.1.9 Diethylenglykolbutylether (DEGBE, CAS-Nr. 112-34-5)

Zu DEGBE liegen vorwiegend orale Untersuchungen mit wiederholter Verabreichung (maximal 90 Tage) zur Fertilität und Entwicklungstoxizität mit Ratten, Mäusen und Kaninchen vor [5, 98, 99]. In den Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung traten Veränderungen hämatologischer, Urin- und Leberparameter auf. Der NOAEL lag bei 50 mg/kgKG [100].

In einer oralen Eingenerationenstudie mit Ratten war der NOAEL für Fertilität 1000 mg/kgKG/Tag, die höchste untersuchte Dosierung [101]. Ebenso

Tab. 25 Verteilung der LAEC der Glykolether[a]

Endpunkt	Datenbasis	Anzahl Substanzen	5. Perzentile (ppm)	Median (ppm)
Wiederholte Verabreichung	RepDose gesamt	580	$1{,}38\times10^{-4}$	$3{,}06\times10^{-2}$
	RepDose Glykolether	36	$7{,}90\times10^{-3}$	$1{,}20\times10^{-1}$
Reproduktionstoxizität	FedTex	106	$2{,}00\times10^{-6}$	$4{,}27\times10^{-3}$
	FedTex Glykolether	18	$2{,}43\times10^{-2}$	$3{,}31\times10^{-1}$
Entwicklungstoxizität	FedTex	23	$6{,}07\times10^{-4}$	$4{,}18\times10^{-1}$
	FedTex Glykolether	16	$1{,}5\times10^{-2}$	$3{,}94\times10^{-1}$
Jeweils der sensibelste Endpunkt	Einzelstoffbewertung Glykolether	14	$5{,}0\times10^{-2}$[b]	$3{,}80\times10^{-1}$

[a]Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung, Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität im Vergleich zu Industriechemikalien allgemein
[b]Niedrigster Wert für EGME

wurden in einer dermalen Eingenerationenstudie bei Applikation von 2000 mg/kg DEGBE auf die Haut von Ratten keine Effekte auf Reproduktionsorgane oder die Fertilität gefunden.

In Studien zur Entwicklungstoxizität lag der niedrigste LOAEL in einer Studie mit Mäusen bei 25 mg/kgKG/Tag [102]. Der einzige Effekt, der beobachtet wurde, war eine verringerte Körpergewichtszunahme der Muttertiere. Auch bei Verabreichung sehr hoher Dosierungen bis zu 2050 mg/kgKG in oralen Studien mit Ratten [102] und Mäusen [62] sowie einer dermalen Studie mit Kaninchen [101] wurden keine fruchtschädigenden Wirkungen beobachtet.

Die Richtwertableitung stützt sich auf subakute und subchronische Inhalationsversuche mit Ratten [103]. In Vorversuchen mit 14 Tagen Applikation waren ab 14 ppm die Milzgewichte erniedrigt, und ab 52 ppm fanden sich Entzündungsreaktionen an der Lunge (erhöhte Granulozytenzahl, aktivierte Alveolarzellen, Schaumzellen und prallgefüllte Becherzellen in allen Bronchialabschnitten). In einer nachfolgenden 90-Tages-Inhalationsstudie wurden dagegen bei der höchsten untersuchten Konzentration von 14 ppm die Effekte auf die Milz nicht bestätigt, und es wurden auch sonst keine Wirkungen beobachtet. Effekte an der Milz wurden auch in oralen Untersuchungen gefunden, allerdings waren die Milzgewichte hier erhöht. Die MAK-Kommission misst daher den erniedrigten Milzgewichten in der 14-Tages-Inhalationsstudie keine Bedeutung für die Grenzwertableitung bei.

Anders als in einer früheren Studie [104] wurde in den Untersuchungen der BASF keine Vakuolisierung der Hepatozyten (LOAEL 17 ppm) gefunden. Da diese Effekte – wenn auch in geringerem Umfang – bei den Kontrollen auftraten und auch im Widerspruch zu Studien mit Verabreichung über das Trinkwasser stehen, wurden sie von der MAK-Kommission ebenfalls als nicht relevant angesehen. Die MAK-Wert-Ableitung stützt sich daher ebenso wie die Bewertung von SCOEL auf diese Studie. Diesem Vorgehen folgt auch die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte und verwendet die 90-Tages-Studie der BASF für die Richtwertableitung (**Tab. 18**).

Ableitung von RW II. Da in dieser Studie nur eine NOAEC, aber keine LOAEC bestimmt wurde, wird von der NOAEC von 16 ppm auf die LOAC mit einem Faktor von 3 extrapoliert, d. h. 47 ppm. Dieser Wert ist plausibel im Verhältnis zu den 14-Tages-Studien mit einer LOAEC von 52 ppm. Insgesamt ergibt sich ein vorläufiger RW II von 0,2 ppm (**Tab. 18**).

6.1.10 Ethylenglykolhexylether (EGHE, CAS-Nr. 112-25-4)

Für EGHE liegen keine zusammenfassenden Bewertungen vor.

Klonne et al. [105] prüften in Untersuchungen, die heutigen Leitlinien entsprechen, die Toxizität von EGHE in Ratten in einer 9-Tages- und einer 14-Wochen-Studie. 71 ppm war die maximale Dampfkonzentration, die in der Inhalationskammer in der 14-Wochen-Studie erreicht werden konnte. Bei allen weiblichen exponierten Tieren fand sich bei der klinischen Beobachtung Nässe am Urogenitaltrakt. Ab 41 ppm war bei den weiblichen Ratten das relative Lebergewicht erhöht und die Körpergewichtsentwicklung verringert, bei 71 ppm auch bei den männlichen Tieren. Dieser Befund war in der 4-wöchigen Nachbeobachtungszeit nicht reversibel. Zusätzlich waren bei den weiblichen Tieren bei 71 ppm die Aspartataminotransferase-, die Alaninaminotransferase- und die Sorbitoldehydrogenaseaktivität erniedrigt und die Aktivität der alkalische Phosphatase erhöht. In histopathologischen und hämatologischen Untersuchungen wurden keine Effekte gefunden. Von den Autoren der Studie wurde 41 ppm als NOAEC abgeleitet.

In Studien zur Entwicklungstoxizität mit Kaninchen und Ratten [106] wurden nur bei den Muttertieren relevante Effekte gefunden: eine verminderte Körpergewichtszunahme bei den Kaninchen bei der höchsten Konzentration von 79,2 ppm. Bei den Ratten war ebenfalls die Körpergewichtszunahme verringert, geringfügig auch schon bei 41,1 ppm. Die Futteraufnahme war bei 79,2 ppm erniedrigt. Außerdem fand sich bei dieser Konzentration ein erhöhter Tränenfluss, vermutlich bedingt durch die Reizwirkung der Substanz. Die NOAEC lag somit bei 41,1 ppm bei beiden Spezies.

Ableitung von RW II. Die Richtwertableitung stützt sich auf die 14-Wochen-Studie (**Tab. 18**) und ergibt mit den Standardextrapolationsfaktoren einen RW II von 0,1 ppm.

6.1.11 2- Propylenglykol-1-methylether (2PG1ME, CAS-Nr. 107-98-2)

Zu 2PG1ME liegen eine MAK- und eine SCOEL-Begründung vor [107, 108] sowie der Entwurf eines EU Risk Assessment Reports [65].

In älteren chronischen Inhalationsstudien mit Kaninchen, Affen, Ratten und Meerschweinchen [109] wurden 800 ppm von Kaninchen und Affen, 1500 ppm von Ratten und Meerschweinchen gut vertragen. Geringe Toxizität zeigte sich auch in einer, aktuellen Richtlinien entsprechenden, 90-Tages-Inhalationsstudie an Ratten und Kaninchen [110]. Bei der höchsten Konzentration von 3000 ppm wurden leichte Anzeichen einer Depression

des ZNS (Zentralnervensystem) bei Ratten und Kaninchen festgestellt, außerdem waren die relativen Lebergewichte bei männlichen und weiblichen Ratten leicht erhöht, bei den weiblichen Ratten fand sich außerdem Hypertrophie der Leberzellen. Die LOAEC lag somit für beide Spezies bei 3000 ppm.

Mit Ratten und Mäusen wurden außerdem 13-Wochen-Studien, die die Befunde von Landry et al. [110] bestätigten, und anschließend eine Langzeitstudie durchgeführt [111]. In dieser Langzeitstudie zeigte sich bei beiden Spezies bei der höchsten Dosierung von 3000 ppm eine ZNS-Depression, verbunden mit Effekten auf die Leber. Bei 1000 ppm traten bei den Ratten noch Lebereffekte auf (eosinophile Foci), bei den Mäusen war das Körpergewicht erniedrigt (LOAEC). 500 ppm war bei beiden Spezies ohne Befund.

In einer Zweigenerationenstudie mit SD-Ratten wurden bei der höchsten Konzentration von 3000 ppm ZNS-Depression und deutlich reduzierte Körpergewichte in beiden Generationen beobachtet [112]. Zahlreiche Parameter zur Reproduktion waren insbesondere bei den weiblichen Tieren verändert, die jedoch als sekundär zur allgemeinen Toxizität angesehen wurden. Bei 1000 ppm waren nur die Körpergewichte erniedrigt. Die NOAEC lag somit bei 300 ppm für allgemeine Toxizität und bei 1000 ppm für Effekte auf die Fertilität und auf die Nachkommen.

Milde ZNS-Effekte wurden bei 3000 ppm bei Ratten und Kaninchen auch in Teratogenitätsstudien gefunden, die bei den Ratten ausgeprägter und länger andauernd waren als bei den Kaninchen [47]. Darüber hinaus waren bei beiden Spezies die Körpergewichtszunahme und am Anfang der Behandlung bei den Ratten der Futterverbrauch verringert. Bei Ratten wurde bei 3000 ppm als fetotoxischer Effekt eine verzögerte Ossifikation des Brustbeins gefunden, dagegen traten bei den Nachkommen der Kaninchen keine Effekte auf. Somit liegt bei Ratten die NOAEC für Muttertiere und Nachkommen bei 1500 ppm, für Kaninchen liegt die NOAEC für die Muttertiere bei 1500 ppm und für die Nachkommen bei 3000 ppm.

In einer Probandenstudie wurde die mögliche Reizwirkung von 2PGME auf die Augen untersucht [113, 114]. Diese Studie war auch die Ausgangsbasis für die Grenzwertableitung von SCOEL [108]. 12 Probanden waren für 2,5 h 0, 100 oder 150 ppm PGME ausgesetzt, wobei der Geruch mit Diethylether maskiert wurde. Während alle objektiven Parameter (Augenrötung, Dicke der Hornhaut, Zeit bis zum Abriss des Tränenfilms, Schädigung der Konjunktiven, Zwinkerfrequenz) nicht beeinträchtigt waren, waren subjektive Parameter zum Befinden von Augen und Nase geringfügig erhöht, was von den Autoren der Studie jedoch als nicht advers gewertet wurde.

Ableitung von RW II. Auf Basis der Langzeitstudie ergibt sich ein RW II von 4 ppm (**Tab. 19**), der durch die anderen Untersuchungen bestätigt wird.

6.1.12 Dipropylenglykolmethylether (DPGME, CAS-Nr. 34590-94-8)

Je nach Stellung der Methylgruppe gibt es 6 Isomere. Die Untersuchungen von Landry u. Yano ([115], s. u.) wurden mit einem Isomerengemisch durchgeführt.

Für DPGME liegt nur eine ältere MAK-Begründung aus dem Jahr 1986 [116] vor. Danach gibt es neben einigen älteren Inhalationsstudien mit wiederholter Verabreichung mit Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen und Affen eine neuere, gut dokumentierte Studie mit Ratten und Kaninchen. In dieser Untersuchung wurden bei der höchsten untersuchten Konzentration von 200 ppm keine Effekte gefunden [115].

Nach ECETOC [117, 118] geben unveröffentlichte Studien zur Entwicklungstoxizität mit Ratten und Kaninchen bei Konzentrationen bis 300 ppm keine Hinweise auf Maternaltoxizität, Embryo- und Fetotoxizität und Teratogenität. Die LOAEC liegt über dem Wert von 200 ppm aus der Inhalationsstudie.

Ableitung von RW II. Für die Ableitung des Richtwerts wird von der NOAEC auf die LAEC mit einem Faktor von 3 extrapoliert (**Tab. 19**). Insgesamt ergibt sich ein vorläufiger RW II von 1 ppm.

6.1.13 2-Propylenglykol-1-ethylether (2PG1EE, CAS-Nr. 1569-02-4)

Für 2PG1EE liegen valide Studien mit Ratten und Kaninchen zur wiederholten Verabreichung und zur Entwicklungstoxizität vor [119].

In einer 90-Tages-Inhalations-Studie mit Ratten wurden ab 300 ppm nicht reversible, blasse Foci in der Lunge, ein erniedrigter pH-Wert des Urins und ein Anstieg des Urinvolumens, der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum und der relativen Nieren- und Lebergewichte beobachtet (LOAEC). Die NOAEC lag bei 100 ppm.

In Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen wurden bis zur höchsten untersuchten Konzentration von 200 bzw. 1200 ppm keine embryo-, fetotoxischen oder teratogenen Wirkungen festgestellt. Die NOAEC für die Maternaltoxizität lag bei Ratten bei 100, bei Kaninchen bei 1200 ppm [120, 121].

Der MAK-Wert wurde auf Basis der 90-Tage-Inhalationsstudie mit Ratten abgeleitet. Diese Studie wird auch von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte zur Richtwertableitung herangezogen.

Ableitung von RW II. Unter Anwendung der Extrapolationsfaktoren gemäß Basisschema ergibt sich ein RW II von 0,5 ppm (**Tab. 19**).

6.1.14 2-Propylenglykol-1-tertbutylether (2PG1tBE, CAS- Nr. 57018-52-7)

Zu 2PG1tBE liegen keine MAK- und SCOEL-Begründungen vor. Die für die Ableitung des Richtwerts relevanten Daten werden daher etwas ausführlicher dargestellt.

Wiederholte Verabreichung. 2PG1tBE wurde im Rahmen einer Kanzerogenitätsstudie des US-NTP untersucht [122]. Die statistisch relevanten und dosisabhängigen Befunde zur subchronischen Toxizität sind in **Tab. 23** und zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität in **Tab. 24** zusammengefasst.

Wichtige Ziele der Wirkung von 2PG1tBE bei Ratten und Mäusen sind die

Leber, der Urogenitaltrakt und die Atemorgane (Tab. 23 und 24).

Bei den männlichen Ratten finden sich in der Niere Befunde, die typisch sind für eine α2u-Nephropathie. Da entsprechende Befunde aufgrund der verzweigten Struktur von 2PG1tBE erwartet worden waren, wurden in einer der 2-Wochen-Vorstudie parallel zu den F344-Ratten auch Black-Reiter-Ratten mitgeführt, von denen bekannt ist, dass sie keine α2u-Nephropathie entwickeln. Erwartungsgemäß erwiesen sich diese ebenso wie die weiblichen Ratten und Mäuse als unempfindlich, sodass es sich um einen spezies- und geschlechtsspezifischen Effekt handelt, der für die Risikobewertung für den Menschen nicht weiter berücksichtigt werden muss. Aufgrund der Urinbefunde bei den weiblichen Ratten kommen die Autoren allerdings zu dem Schluss, dass zusätzlich auch noch andere, weniger gravierende Niereneffekte auftreten, denen ein anderer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt.

Gentoxizität. Im Gegensatz zu anderen Glykolethern, die negativ in Untersuchungen zur Gentoxizität waren (vgl. 4.4), gibt es für 2PG1tBE marginal positive Befunde. Im Ames-Test wurde mit dem Stamm TA 97 ohne metabolische Aktivierung eine mutagene Wirkung festgestellt, alle anderen Stämme waren negativ [122]. Außerdem war der Mikrokerntest in vivo nach 14-tägiger Inhalation in der 14-Tage-Vorstudie nur bei den weiblichen Mäusen positiv, nicht bei den männlichen Mäusen. Untersuchungen zum Schwesterchromatidaustausch oder Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen (CHO: chinesischer Hamsterovar) waren mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. Nach IARC („International Agency for Research on Cancer", [123, 124]) kann die Datenlage zur Gentoxizität noch nicht abschließend bewertet werden.

Kanzerogenität. Die Ergebnisse einer Langzeitstudie des US-NTP [122] sind in Tab. 24 zusammengefasst.

Bei Ratten ist die Degeneration des olfaktorischen Epithels ein wichtiger Befund, mit einer Inzidenz von 0/50, 25/49, 45/49 und 50/50 bei den männlichen und von 10/50, 22/49, 48/50 und 50/50 in den weiblichen Tieren mit ansteigendem Schweregrad mit ansteigender Konzentration (im Gegensatz zu den Befunden mit EGBE). Dieser Befund war bereits in der 14-Wochen-Studie aufgetreten, aber erst bei 600 ppm. Die Mineralisierung der Kornea bei weiblichen Ratten und Mäusen bei 1200 ppm kann auch eine Folge einer Reizwirkung von 2PG1tBE sein.

Bei Mäusen war die Lebertumorrate erhöht, und zwar für Adenome, und die Kombination aus Adenomen und Karzinomen war statistisch signifikant. Diese Tumoren werden auch häufig bei den Kontrolltieren gefunden. Darüber hinaus wurden bei den männlichen Mäusen bei 300 ppm 1 und in der höchsten Dosierung 5 Hepatoblastome, bei den weiblichen Mäusen in der höchsten Dosierung 2 Hepatoblastome festgestellt. Die Lebertumoren bei Maus wurden eingehend von IARC [123, 124] diskutiert. Die Hepatoblastome kommen äußerst selten vor und könnten somit ein Indiz für eine kanzerogene Wirkung sein. IARC hat sich dann aber doch entschlossen, die Datenlage als nicht ausreichend für einen Verdacht auf kanzerogene Wirkung zu bewerten.

Reproduktionstoxizität. In der Kanzerogenitätsstudie zeigte die Zytologie der Vagina, dass bei den weiblichen Mäusen der höchsten Dosisgruppe (1200 ppm) der Östrus verlängert war. In einer Vorstudie für eine Reproduktionstoxizitätsstudie [125] wurden nach oraler Applikation von bis zu 1000 mg/kgKG an CD-Ratten keine Effekte auf den Zyklus und auch sonst keine Effekte auf die Fortpflanzung beobachtet. Es zeigten sich nur marginale Effekte auf die Körpergewichtszunahme der Nachkommen, und die Mortalität der Nachkommen war geringfügig erhöht.

Untersuchungen zur Teratogenität liegen nicht vor.

Ableitung von RW II. Für die Richtwertableitung wird der LOAEC von 75 ppm herangezogen, an dem Effekte in der Nase und in der Leber aufgetreten sind (Tab. 19). Es ergibt sich ein RW II von 0,5 ppm.

6.2 Stoffe mit unzureichender Datenlage

In Abb. 5 sind die kumulativen Häufigkeiten für die LAEC der Glykolether (ohne die Glykole) in Studien zur wiederholten Verabreichung, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität im Vergleich zu den LAEC der Gesamtheit der Chemikalien in den Fraunhofer-Datenbanken RepDose zur wiederholten Verabreichung und FeDTex zur Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (Stand 2010) aufgetragen.

Die LAEC in den Untersuchungen zur wiederholten Verabreichung und zur Reproduktionstoxizität sind deutlich höher als für die Gesamtzahl der Chemikalien in RepDose bzw. FeDTex. Außerdem decken sie einen wesentlich engeren Bereich ab. Dies weist darauf hin, dass die Glykolether gemeinsame Eigenschaften haben. Die LAEC für die wiederholte Verabreichung sind niedriger als für die Reproduktions- und die Entwicklungstoxizität.

Die Auswertung der Häufigkeitsverteilung aus Abb. 5 ist in Tab. 25 dargestellt. Aus der Gesamtzahl der Studien zur wiederholten Verabreichung von Glykolethern ergeben sich ein Median von 0,1 ppm und ein 5. Perzentil von 0,008 ppm. Für die Reproduktionstoxizität wurden ein Median von 0,3 ppm und ein 5. Perzentil von 0,02 ppm abgeleitet und aus den Daten zur Entwicklungstoxikologie ein Median von 0,4 ppm und ein 5. Perzentil von 0,02 ppm. Demgegenüber steht die Ableitung für die 14 Einzelstoffe anhand der Gesamtheit der Daten (s. Tab. 16, 17, 18, 19). Hier waren der Median 0,38 ppm und der niedrigste Wert für EGME 0,05 ppm. Damit wird auf Basis von wesentlich mehr Stoffen und mit Berücksichtigung von oralen Studien eine ähnliche Verteilung der LAEC erhalten wie bei der Richtwertableitung für die Einzelstoffe (Tab. 16, 17, 18, 19). Die etwas niedrigeren Werte für die wiederholte Verabreichung im Vergleich zu den Einzelstoffbewertungen beim 5. Perzentil ergeben sich aus der pauschalen Anwendung der konservativen Standardextrapolationsfaktoren für die Zeit [126] bei Studien mit kurzer Dauer und sind somit weniger relevant für die Bewertung der ganzen Gruppe. Unter Berücksichtigung der Ergeb-

nisse der Einzelstoffbewertungen (niedrigster Wert für EGME von 0,05 ppm) schlägt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte insgesamt einen vorläufigen Default-Richtwert II von 0,05 ppm für Glykolether, für die keine Richtwertableitungen aufgrund einer unzureichenden Datenlage vorliegen, vor. Als vorläufiger Default-Richtwert I wird entsprechend ein Wert von 0,005 ppm festgelegt.

7 Vorgehen bei der Beurteilung von Messergebnissen

Grundvoraussetzung ist, dass die einzelnen Glykolether und -ester identifiziert wurden. Für Einzelstoffe, für die Richtwerte abgeleitet sind, wird der gemessene Wert mit dem Richtwert verglichen. Falls keine Richtwertableitung für den entsprechenden Stoff vorliegt, d. h. für Stoffe mit unzureichender Datenlage, wird der gemessene Wert mit dem Default-Richtwert verglichen, der dann ebenso wie ein Richtwert für den jeweiligen Einzelstoff herangezogen wird.

Falls mehrere Glykolether nachgewiesen werden, wird Additivität der Wirkungen angenommen und analog zur Beurteilung von Emissionen aus Bauprodukten vorgegangen [127]. Dazu wird für jeden einzelnen Glykolether i das Verhältnis R_i gebildet:

$$R_i = C_i / RW\,II_i.$$

Hierin ist C_i die Konzentration des jeweiligen Glykolethers in der Innenraumluft und RW II_i der entsprechende Richtwert. Für Glykolether ohne RW II geht der Default-RW II von 0,05 ppm (siehe 6.2) in die Ableitung ein.

Die R_i für die gemessenen Glykolether werden zu einem R addiert:
R=Summe aller R_i=Summe aller Quotienten (C_i/RW II_i)

Wenn R, also die Summe aller R_i, den Wert 1 überschreitet, liegt eine Überschreitung des Summenrichtwerts II vor. Wenn R den Wert 1 unterschreitet, wird eine entsprechende Berechnung mit den jeweiligen RW I durchgeführt.

Die hier beschriebene Vorgehensweise ist konservativ, da eine additive Wirkung der verschiedenen Glykolether unterstellt wird. Sie ist dadurch gerechtfertigt, dass – wie oben gezeigt – wegen den bei allen Glykolethern häufig vorkommenden Zielorganen durchaus die Möglichkeit besteht, dass mehre Glykolether gleichzeitig ein Zielorgan angreifen und sich somit in ihrer Wirkung verstärken können.

Anmerkungen

Der Text dieser Empfehlung wurde federführend von Sara Nordquvist-Kleppe und Dr. Inge Mangelsdorf erstellt mit Beiträgen von Dr. Hermann Fromme, Dr. Birger Heinzow, Thomas Lahrz, Dr. Helmut Sagunski und Dr. Jutta Witten und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im September 2012 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Februar 2012 abgeschlossen.

Literatur

1. ECETOC (1995) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Tech Rep 64:358
2. ECETOC (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, 4. Aufl. Bd I. Tech Rep 95:202
3. OECD (2003) Propylene glycol ethers. OECD SIDS, UNEP Publication, Arona. http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/PGEs.pdf
4. ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8 Characterisation on dose [concentration] – response for human health. European Chemicals Agency, Helsinki, S 150
5. SCCP (2006) Opinion on diethylene glycol monobutyl ether (DEGBE). CAS 112-34-5, SCCP/1043/06
6. SCCP (2007) Opinion on diethylene glycol monoethyl ether (DEGeE). CAS 111-90-0, SCCP/1043/06
7. BAUCH (1994) Sachbericht zum Projekt Umweltberatung zum Vorkommen von Estern und Ethern mehrwertiger Alkohole in der Raumluft. Beratung und Analyse. Verein für Umweltchemie, Berlin
8. Plieninger P (2000) Ester und Ether mehrwertiger Alkohole in der Raumluft – eine repräsentative Untersuchung in 200 Berliner Haushalten. In: AGÖF (Hrsg) Gebäudestandard 2000: Energie & Raumluftqualität. AGÖF, Springe-Eldagsen, S 220–224
9. Schleibinger H, Hott U, Marchl D et al (2001) VOC-Konzentrationen in Innenräumen des Großraums Berlin im Zeitraum von 1988–1999. Gefahrstoffe Reinhaltung Luft 61:26–38
10. Lux W, Mohr S, Heinzow B, Ostendorp G (2001) Belastung der Raumluft privater Neubauten mit flüchtigen organischen Verbindungen. Bundesgesundheitsblatt 44:619–624
11. Hippelein M (2004) Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany. J Environ Monit 6:745–752
12. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft Ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V., Springe-Eldagsen; Umweltbundesamt (Hrsg), Berlin. http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3633.pdf
13. Umweltbundesamt (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 51:109–112
14. Oppl R (1999) Flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft von Bürogebäuden. Miljö-Chemie, Hamburg
15. Schlechter N, Pohl K, Barig A et al (2004) Beurteilung der Innenraumluft an Büroarbeitsplätzen. Gefahrstoffe Reinhaltung Luft 64:95–99
16. Von Hahn N, Van Gelder R, Breuer D et al (2010) Ableitung von Innenraumarbeitsplatz-Referenzwerten. Gefahrstoffe Reinhaltung Luft 71:314–322
17. Lahrz T, Piloty M, Oddoy A et al (2003) Gesundheitlich bedenkliche Substanzen in öffentlichen Einrichtungen in Berlin. Untersuchungen zur Innenraumluftqualität in Berliner Schulen. Institut für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen, Fachbereich Umwelt- und Gesundheitsschutz, Berlin
18. Fromme H, Heitmann D, Dietrich S et al (2008) Raumluftqualität in Schulen – Belastungen von Klassenräumen mit Kohlendioxid (CO2), flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), Aldehyden, Endotoxinen und Katzenallergenen. Gesundheitswesen 70:88–97
19. Ostendorp G, Riemer D, Harmel K et al (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. Umweltmed Forsch Prax 14:135–152
20. Wensing M, Bauhof H (1999) Luftverunreinigungen in Pkw-Innenräumen. In: Moriske HJ, Turowski I (Hrsg) Handbuch für Bioklima und Lufthygiene. Ecomed, Landsberg, S 1–11
21. Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE et al (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. Toxicol Appl Pharmacol 102:443–455
22. WHO (2002) Diethylene glycol dimethyl ether. IPCS, World Health Organisation, Geneva. Concise International Chemical Assessment Document. CICAD 41:33
23. Welsch F (2005) The mechanism of ethylene glycol reproductive and developmental toxicity and evidence for adverse effects in humans. Toxicol Lett 156(1):13–28
24. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R et al (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. Int Arch Occup Environ Health 61:243–247
25. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986) Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. Br J Ind Med 43(9):615–619
26. Groeseneken D, Veulmans H, Masschelein R et al (1987) Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. Br J Ind Med 44:488–493
27. Kežic S, Mahieu K, Monster AC et al (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. Occup Environ Med 54(1):38–43

28. Smyth HF, Seaton J, Fischer L (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. J Ind Hyg Toxicol 23:259–268
29. Bitsch A, Jacobi S, Melber C et al (2006) REPDOSE: A database on repeated dose toxicity studies of commercial chemicals –A multifunctional tool. Regul Toxicol Pharmacol 46:202–210
30. Ghanayem BI (1996) An overview of the hematotoxicity of ethylene glycol ethers. Occup Hyg 2:253–268
31. Starek A, Szymczak W, Zapor L (2008) Hematological effects of four ethylene glycol monoalkyl ethers in short-term repeated exposure in rats. Arch Toxicol 82(2):125–136
32. Shih TS, Pan RN, Chou JS et al (2001) Gas chromatographic-mass spectrometric assay for 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid in human plasma and its application to pharmacokinetic studies. Chromatographia 54:389–393
33. Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE et al (1989) Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. Br J Ind Med 46:488–493
34. Hartwig A, Drexler J (2009) 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat. Grenzwerte in biologischem Material, Bd 1, 16.Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim S 20
35. Cherry N, Moore H, McNamee R et al (2008) Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. Occup Environ Med 65:708–714
36. Multigner L, Brik EB, Arnaud I et al (2007) Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris municipality. Occup Environ Med 64(7):467–473
37. Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ J et al (2005) Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. Occup Environ Med 62(8):510–516
38. Maldonado G, Delzell E, Tyl R et al (2003) Occupational exposure to glycol ethers and human congenital malformations. Int Arch Occup Environ Health 76(6):405–423
39. Ernstgard L, Löf A, Wieslander G et al (2007) Acute effects of some volatile organic compounds emitted from water-based paints. J Occup Environ Med 49(8):880–889
40. Wieslander G, Norbäck D (2010) Ocular symptoms, tear film stability, nasal patency, and biomarkers in nasal lavage in indoor painters in relation to emissions from water-based paint. Int Arch Occup Environ Health 83(7):733–741
41. Choi H, Schmidbauer N, Sundell J et al (2010) Common household chemicals and the allergy risk in pre-school age children. PLoS One 5(10):e13423
42. WHO (2011) Selected 2-Alkoxyethanols. IPCS, World Health Organisation, Geneva. Concise International Chemical Assessment Document. CICAD 67
43. DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety) (2011) Ethyleneglycol monomethyl ether (EGME) and ethyleneglycol monomethyl ether acetate (EGMEA) healt-based recommended occupational exposure limits. The State Secretary of Social Affairs and Employment, The Hague, June 24, No 2011/10
44. MAK (2009) 2-Methoxyethanol – CAS 109-86-4. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 47. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
45. SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. CAS 109-86-4, SCOEL/SUM/120, September 2006
46. Miller RR, Ayres JA, Young JT et al (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation with rats and rabbits. Fundam Appl Toxicol 3(1):49–54
47. Hanley TR, Yano BL, Nitschke KD et al (1984) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. Toxicol Appl Pharmacol 75(3):409–422
48. Nielson GD, Hansen LF, Nexö BA et al. (1998) Indoor air guideline values for organic acids, phenols, and glycol ethers. Indoor Air Suppl 5/1998: 37–54
49. Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM et al (2000) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. Toxicol Appl Pharmacol 165:53–62
50. Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR et al (2001) Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. Toxicol Sci 62:124–139
51. SCOEL (2005) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. CAS 109-86-4, SCOEL/SUM/120C, March 2005
52. Shih TS, Liou SH, Chen CY et al (1999) Correlation between urinary 2-methoxy acetic acid and exposure of 2-methoxy ethanol. Occup Environ Med 56(10):674–678
53. Shih TS, Hsieh AT, Liao GD et al (2000) Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories. Occup Environ Med 57(5):348–352
54. Shih TS, Hsieh AT, Chen YH et al (2003) Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. Occup Environ Med 60(2):130–135
55. SCOEL (2001) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for aerosol of 2-(2-methoxyethoxy)ethanol. CAS 111-7-3, SCOEL/SUM/99, September 2001
56. Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1986) Developmental toxicity of diethlene glycol monomethyl ether (diEGME). Fundam Appl Toxicol 6:430–439
57. Miller RR, Eisenbrandt DL, Gushow TS et al (1985) Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. Fundam Appl Toxicol 5:1174–1179
58. MAK (1994) Diethylenglykodimethylether – CAS 11-6-6. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 20. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
59. Du Pont (1988) Teratogenicity study of diglyme in the rat. Unpublished data. Report HLR 515–87. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware. Du Pont de Nemours, Wilmington
60. Lee KP, Kinney IA, Valentine R (1989) Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl) ether and 2-methoxyethanol in rats. Toxicology 59:239–258
61. Du Pont (1989) Subchronic inhalation study with diglyme. Unpublished data. Report No 562-88. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington
62. Hardin BD (1983) Reproductive toxicity of the glycol ethers. Toxicology 27:91–102
63. McGregor DB, Willins MJ, McDonald P et al (1983) Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis (2-methoxy) ether. Toxicol Appl Pharmacol 70:303–316
64. Melnick RL (1984) Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. Environ Health Perspect 57:147–155
65. EU (2008) EU risk assessment report 2-ethoxyethanol, human health draft 21.11.2008. Rapporteur: Germany
66. MAK (2008) 2-Ethoxyethanol – CAS 110-80-5. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
67. Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ et al (1984) Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. Environ Health Perspect 57:157–163
68. NTP (1993) NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers: 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicity Report Series No. 26, National Toxicology Program. Research Triangle Park NC, USA
69. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986) Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. Br J Ind Med 43(8):544–549
70. Groeseneken D, Veulmans H, Masschelein R et al (1987) Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. Br J Ind Med 44:309–316
71. MAK (2008) 2-Ethoxyethylacetat – CAS 111-15-9. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
72. SCOEL (2007) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate. CAS 111-15-9, SCOEL/SUM/116, August 2007
73. Stott WT, McKenna MJ (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. Fundam Appl Toxicol 5:399–404
74. Truhaut R, Dutertre-Catella H, Nguyen PH et al (1979) Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. Toxicol Appl Pharmacol 51:117–127
75. Doe JE (1984) Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. Environ Health Perspect 57:33–41
76. Tyl RW, Pritts IM, France KA et al (1988) Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fisher 44 rats and New Zealand white rabbits. Fundam Appl Toxicol 10(1):20–39
77. Kim Y, Lee N, Sakai T et al (1999) Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. Occup Environ Med 56(6):378–382
78. Loh C-H, Liou S-H, Jiau S-S et al (2008) Hepatic effects among workers exposed to ethylene glycol monoethyl ether acetate. Ind Health 46:463–469
79. MAK (2006) Ethyldiglykol – CAS 111-90-0. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 42. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
80. Ausschuss für Gefahrstoffe, AGS (2006) Begründung zu 2-2-Ethoxyethoxy-Ethanol in TRGS 900. Dezember 2006. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund, http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html
81. BG Chemie (1995) Ethyldiglykol. Toxikologische Bewertung Nr. 61. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg, Ausgabe 12/95

82. Hardy CJ, Coombs DW, Lewis DJ, Klimisch HJ (1997) Twenty-eight-day repeated-dose inhalation exposure of rats to diethylene glycol monoethyl ether. Fundam Appl Toxicol 38:143–147
83. Morrissey RE, Lamb J, Morris R et al (1989) Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. Fundam Appl Toxicol 13:747–777
84. RTI (Research Triangle Institute) (1984) Diethylene glycol monoethyl ether: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the drinking water. Report, RTI Project No. 31U-2344(1984), NTIS/PB85–137123
85. Williams J, Reel JR, George JD et al (1990) Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. Fundam Appl Toxicol 14:622–635
86. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS et al (1982) Comparative inhalation teratogenicity of four industrial glycol ether solvents in rats. Teratol 25:64A
87. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS et al (1984) Comparative inhalation teratogenicity of three glycol ether solvents in rats. Environ Health Perspect 57:261–271
88. MAK (2007) 2-Butoxyethanol – CAS 111-76-2. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 43. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
89. ECHA (2012) Registered substances. Europäische Chemikalienagentur. http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances
90. US EPA (2010) Toxicological review of ethylene glycol monobutyl ether (EGBE) EPA/635/R-08/006F. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC
91. Ausschuss für Gefahrstoffe, AGS (2012) Begründung zu 2-Butoxyethanol in TRGS 900, Dezember 2006. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund, http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html
92. NTP (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS No. 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program Technical Report Series No. 484. National Toxicology Program. Research Triangle Park NC, USA
93. Dodd DE, Snellings WM, Maronpot RR et al (1983) Ethylen glycol monobutyl ether: acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. Toxicol Appl Pharmacol 68:405–414
94. Ghanayem B, Sullivan C (1993) Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. Hum Exp Toxicol 12(4):305–311
95. Heindel JJ, Gulati DK, Russel VS et al (1990) Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in swiss cd-1 mice. Fundam Appl Toxicol 15:683–696
96. Tyl RW, Milicovsky G, Dodd DE et al (1984) Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand wite rabbits following inhalation exposure. Environ Health Perspect 57:47–68
97. MAK (2008) 2-Butoxyethylacetat – CAS 112-07-2. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
98. MAK (2008) Butyldiglykol – CAS 112-34-5. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
99. SCOEL (2002) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for 2-(2-Butoxyethoxy)ethanol. CAS 112-34-5, SCOEL/SUM/101, December 2002
100. Johnson KA, Baker PC, Kan HL et al (2005) Diethylene glycol monobutyl ether (DGBE): two- and thirteen-week oral toxicity studies in Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 43:467–481
101. Nolen G, Gibson W, Benedict J et al (1985) Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. Fundam Appl Toxicol 5:1137–1143
102. Ema M, Itami T, Kawasaki H (1988) Teratology study of diethylene glycol mono-n-butyl ether in rats. Drug Chem Toxicol 11(2):97–111
103. BASF (1991) Study of the inhalation toxicity of butyldiglykol as a vapor in rats. 90-day test including an about 4-week post exposure observation period, Project No. 5010030/87002, Abteilung Toxicologie, Ludwigshafen, 1990. Zitiert in: MAK (2008) Butyldiglykol. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
104. Dow (1986) Submitted to U.S. EPA, April 1984, Fed. Reg. 51, 27885. Zitiert in: MAK (2008) Butyldiglykol. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
105. Klonne D, Dodd D, Pritts I et al (1987) Acute, 9-day, and 13-week vapour inhalation studies on ethylene glycol monohexyl ether. Fundam Appl Toxicol 8(2):198–206
106. Tyl R, Ballantyne B, France K et al (1989) Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol monohexyl ether vapor in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. Fundam Appl Toxicol 12(2):269–280
107. MAK (1998) 1-Methoxypropanol-2 – CAS 107-98-2. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 26. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
108. SCOEL (1999) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for 1-methoxypropan-2-ol. CAS 107-98-2, SCOEL/SUM/38, March 1999
109. Rowe VK, McCollister DD, Spencer HC et al (1954) Toxicology of mono-, di- and tripropylene glycol methyl ethers. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 9:509–525
110. Landry TD, Gushow TS, Yno BL (1983) Propylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. Fundam Appl Toxicol 3:627–630
111. Cieszlak FS, Crissman JW, Stott WT et al (1998) Propylene glycol monomethyl ether: a 2 year vapor inhalation. Dow Chemical Company (sponsored by the Chemical Manufactureres Association P-Series Glycol Ethers Panel, Arlington, VA) zitiert nach EU Risk Assessment Report Draft 1-Methoxypropan-2-ol (R406_0810_HH_Final.doc)
112. Carney EW, Crissman JW, Liberacki AB et al (1999) Two-GENERATION inhalation reproduction study with propylene glycol monomethyl ether in Sprague-Dawley rats. Toxicol Sci 50:249–258
113. Emmen HH (1997) Human volunteer study with propylene glycol monomethyl ether, potential eye irritation during vapor exposure, final report. Unpublished report V97.116. TNO Nutrition and Food Research Laboratory, Zeist, Netherlands. Oxygenated Solvent Producers Association, CEFIC, Brussels, Belgium. Dutch Ministry of Social Affairs and Employment, Den Haag, Netherlands
114. Emmen HH, Muijser H, Arts JH, Prinsen MK (2003) Human volunteer study with PGME: eye irritation during vapour exposure. Toxicol Lett 140–141:249–259
115. Landry TD, Yano BL (1984) Dipropylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. Fundam Appl Toxicol 4(4):612–617
116. MAK (1986) Dipropylenglykolmonomethylether – CAS 34590-94-8. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
117. Breslin WJ, Zablotny CL, Cieszlak FS et al (1990) Dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME): inhalation teratology study in Fischer 344 rats. Unpublished report of Dow Chemical, Midland, Michigan, USA
118. Breslin WJ, Zablotny CL, Cieszlak FS et al (1990) Dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME): inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. Unpublished report of Dow Chemical, Midland, Michigan, USA
119. MAK (2006) 1-Ethoxy-2-propanol – CAS 1569-02-4. In: DFG (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 43. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
120. BP (1986) Effects of ethoxypropanol on pregnancy of the rabbit (inhalation exposure). Huntingdon Research Centre report BPC 49/86965, 1986. BP Chemicals UK, Sunbury on Thames
121. BP (1986) Ethoxypropanol 90 day inhalation study in rats. Huntingdon Research Centre report BPC 46/851294, 25th March 1986. BP Chemicals UK, Sunbury on Thames
122. Doi A, Roycroft J, Herbert R et al (2004) Inhalation toxicology and carcinogenesis studies of propylene glycol mono-t-butyl ether in rats and mice. Toxicology 199(1):1–22
123. Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA et al (2005) Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. Environ Health Perspect 113(9):1205–1208
124. IARC (2006) Formaldehyde, 2-butoxyethaol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. IARC, Lyon, S 88
125. Fulcher (2000) Preliminary study of reproductive performance in CD rats by oral gavage. Study performed by Huntingdon Sife Sciences Ltd. On behalf of Lyondell Chemical Worldwide, 3801 West Chester Pike, Newton Square PA 19073-3260, USA. Study provide to TSCA
126. Batke M, Escher S, Hoffmann-Doerr S et al (2011) Evaluation of time extrapolation factors based on the database RepDose. Toxicol Lett 205(2):122–129
127. AGBB (2010) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC und SVOC) aus Bauprodukten. Umweltbundesamt, Berlin, http://www.umweltbundesamt.de/produkte/bauprodukte/dokumente/AgBB-Bewertungsschema_2010.pdf