

Stoffmonographie für Glykolether, die zu Methoxyessigsäure verstoffwechselt werden – Referenz- und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für Methoxyessigsäure im Urin

Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

1 Einleitung

Glykole sind zweiwertige Alkohole (Di-ole) mit den Grundstrukturen Ethylenglykol (synonymer Begriff: Glykol) und Propylenglykol. Aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften werden Glykole und ihre Derivate in zahlreichen industriellen Prozessen verwendet und finden sich als Lösungsmittel und als Emulgierhilfen in Farben, Lacken und Reinigern. Durch die Verbreitung in Produkten des täglichen Bedarfs wie Haushaltsprodukten und Kosmetika ist auch die Allgemeinbevölkerung exponiert.

Glykolether, die eine primäre Hydroxylgruppe tragen und zur entsprechenden Carbonsäure (Methoxy-, Ethoxy- oder Butoxyessigsäure) metabolisiert werden, stellen wegen repro-, hämato- und auch neurotoxischer Wirkungen eine potenzielle Gesundheitsgefährdung dar. Methoxyethanol gehört zu den besonders besorgniserregenden Stoffen (SVHC – Substances of Very High Concern) und wird in der entsprechenden Kandidatenliste der ECHA (European Chemicals Agency) aufgeführt. Zur quantitativen Erfassung einer Glykoletherexposition ist ein Biomonitoring auf Alkoxyessigsäuren allgemein anerkannt.

Dies gilt wegen der guten Hautresorption besonders für die Exposition am Arbeitsplatz [1, 2].

Für die Bevölkerung sind die Inhalation in Innenräumen und die dermale Aufnahme relevante Expositionspfade. Wegen der Toxizität der Glykolether und ihres Vorkommens in der Innenraumluft und damit der Exposition der Allgemeinbevölkerung hat sich die „Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte“ (ad-hoc AG) der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) beim Umweltbundesamt und der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) kürzlich mit der Substanzgruppe befasst und für einzelne besonders bedeutsame Verbindungen Einzelstoffbewertungen erstellt [3].

In dieser Monographie werden ein HBM-I- und ein HBM-II-Wert für den toxikologisch relevanten Metaboliten 2-Methoxyessigsäure (MAA) abgeleitet. Alle Glykoletherverbindungen, neben Ethylenglykolmonomethylether (EGME) auch Ethylenglykolmonomethyletheracetat (EGMEA), Ethylenglykoldimethylether (EGdME), die zu MAA metabolisiert werden, werden von dem HBM-Wert erfasst.

Von der MAK-Kommission der DFG wurde 2009 die aus dem Jahr 1983 stam-

mende toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung für die 2-Methoxyethanolkonzentration in der Luft aktualisiert [4]. Für den toxischen Metaboliten 2-Methoxyessigsäure wurde ein BAT-Wert abgeleitet [5]. Zur weiteren vertieften Befassung wird auf die ausführliche MAK-Begründung [4] verwiesen sowie auf eine umfangreiche ECETOC-Dokumentation [6, 7], eine Übersichtsarbeit von Johanson [8] und die Ableitungen von Arbeitsplatzrichtwerten [9, 10, 11]. Vom BGFA [12] wurde zudem eine umfangreiche Literaturstudie zur Toxizität der Glykolether veröffentlicht.

In dieser Stoffbewertung wird anstelle der IUPAC-Namen eine Nomenklatur verwendet, die der Ethylen- bzw. Propylen-Grundstruktur folgt. Unter den hier verwendeten Bezeichnungen sind die Glykolether auch bei ECETOC und im Gefahrstoffinformationssystem der gewerblichen Berufsgenossenschaften aufgeführt [13]. In diesem Zusammenhang weist die Kommission auf die Problematik der unterschiedlichen Bezeichnungen (Synonyma) für Glykolverbindungen hin und empfiehlt, für Messungen und Ergebnismitteilungen im umweltmedizinischen Zusammenhang immer die CAS-Nr. anzugeben, um Verwechslungen und Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Tab. 1 Stoffeigenschaften				
Verbindung	Ethylenglykolmonomethylether	Ethylenglykolmonomethyletheracetat	Ethylenglykoldimethylether	2-Methoxyessigsäure
Abkürzung	EGME	EGMEA	EGDME	MAA
IUPAC-Name	2-Methoxyethanol	2-Methoxyethylacetat	1,2-Dimethoxyethan	Methoxyessigsäure
CAS	109-86-4	110-49-6	110-71-4	625-45-6
Molmasse g/mol	76,06	118,13	90,1	90,08
Dampfdruck mbar	8,1	9,3	78	1,8
Siedepunkt °C	124,6	144	82	202
Umrechnung ppm in mg/m ³	3,16	4,91	3,75	3,7
log Kow	-0,77	-	-0,21	-
Umrechnung mmol/mol Krea				0,8 mg/g Krea
Farbe, Geruch	Farblos, fruchtig	Farblos, esterartig	Farblos, etherisch	Farblos, stechend
CMR-Einstufung ^a	R _F 2 R _E 2	R _F 2 R _E 2	R _F 2 R _E 2	R _F 2 R _E 2
Wasserlöslichkeit	Löslich	Löslich	Löslich	Löslich

^aEinstufung: fortpflanzungsgefährdend Kategorie 2 (EU) = vermutlich reproduktionstoxischer Stoff, R_F fruchtschädigend (entwicklungsschädigend), R_E Fruchtbarkeitsgefährdend (Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit).

Tab. 2 EGME in der Innenraumluft (µg/m ³)						
Wohnraum	n	% > BG	Median	95. Perz.	Max.	Referenz
AGÖF-Messungen			0,5	0,9		[18]
Kinderzimmer Deutschland 2003–2006	555	5	<1	1,2	14,1	[19]
Schulen und Kindergärten Schleswig-Holstein 2005–2007	285	31	<1	7	59	[20]

Tab. 3 EGME in der Innenraumluft (µg/m ³ i.N.) von öffentlichen Gebäuden bei anlassbezogenen Messungen in Schleswig-Holstein (LASD, pers. Mitteilung)						
Zeitraum	n	> NWG	Median	p90	p95	Max
2005–2010	1829	544 (30%)	0	13	20	144
2005–2010 ^a	544	100	9,2 ^a	27 ^a	40 ^a	144

^aPerzentilberechnung aus den Proben mit EGME-Nachweis (544 von 1829).

2 Stoffeigenschaften

Ethylenglykolmonomethylether (EGME), Ethylenglykolmonomethyletheracetat (EGMEA) und Ethylenglykoldimethylether (EGdME) verbinden die Stoffeigenschaften von Ethern und Alkoholen, sodass sie imstande sind, sich sowohl in Wasser wie in unpolaren organischen Lösungsmitteln zu lösen. In der **Tab. 1**

sind die Stoffeigenschaften der Verbindungen zusammengefasst (Quelle: [13]).

3 Verwendung und Vorkommen, Verbreitung in der Umwelt, relevante Expositionspfade

Glykolether werden in vielen Industriezweigen als Lösungsmittel und Emulgierhilfen oder als Ersatz für halogenierte

Kohlenwasserstoffe eingesetzt. Etwa ein Drittel aller flüssigen Reinigungsmittel enthält Glykolether. Während in Innenräumen die Konzentration der Summe der Glykolether im Allgemeinen unter 100 µg/m³ liegt, steigt die Konzentration unmittelbar nach Verwendung eines glykoletherhaltigen Reinigungsmittels an. In Abhängigkeit von den Lüftungsbedingungen kann die Rückkehr der Konzentration zum Normalniveau mehrere Stunden dauern. In ungelüfteten Räumen, in denen Reinigungsmittel gelagert werden – typischen Putzkammern – beträgt die Glykoletherkonzentration mehrere hundert µg/m³. Arbeitsplatzmessungen bestätigten, dass Reinigungspersonal höheren Glykoletherkonzentrationen ausgesetzt ist als andere Beschäftigte, die im selben Gebäude arbeiten [14].

3.1 Verwendung im industriellen Bereich

EGME hat nie zu den bedeutenden Lösemitteln gehört. EGME und dessen Acetat wurden 1985 in Mengen zwischen 1000 und 10.000 Tonnen pro Jahr hergestellt. Es wurde überwiegend in der chemischen Industrie eingesetzt, daneben in der Kunststoffindustrie und Beschichtungsindustrie. Auch in der Druckfarbenindustrie fand ein Einsatz als Lösemittel für dort verwendete Harze statt. Wegen der fruchtschädigenden Eigenschaften wird die Substanz im Lacksektor und in Konsumprodukten heute nicht mehr eingesetzt, und die Verwendung im Industrielacksektor wird pro Jahr auf wenige Tonnen geschätzt. In welchem Umfang eine Substitution stattgefunden hat, lässt sich mangels genauerer Information nicht beurteilen [15].

3.2 Verwendung und Verbreitung im häuslichen Bereich

Im Jahr 1990 hat Schweden bestimmte Glykolether verboten. Seit 1993 hat die Europäische Union zahlreiche Verbindungen dieser Gruppe als fortpflanzungsschädigend eingestuft und bei 4 davon (EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA) eine Vermarktung für die breite Öffentlichkeit untersagt [16]. Spätestens seit 1999 sollte EGME wegen der Verwendungs-

beschränkungen innerhalb der EU [17] nicht in Verbraucherprodukten (consumer products) vorkommen. Zudem ist die industrielle Verwendung von EGME rückläufig, da es durch andere, weniger toxische Substanzen ersetzt wurde. EGME wird aber immer noch bei Innenraumlufmessungen gefunden, und MAA ist auch im Urin der Allgemeinbevölkerung nachweisbar.

3.2.1 Innenraumluft

Daten zum Vorkommen von EGME sind in den **Tab. 2 und 3** zusammengestellt, danach wird EGME nur gelegentlich (30%) und in geringen Konzentrationen gefunden. Allerdings können in Einzelfällen auch höhere Belastungen vorkommen, wie eine Sonderauswertung des Landesamtes für soziale Dienste Schleswig-Holstein für die Jahre 2005 bis 2010 zeigt (**Tab. 3**). Eine ausführliche Zusammenstellung von Luftmessungen findet sich in der Bekanntmachung des UBA [3].

3.2.2 Kosmetika

Bereits im August 1997 hat COLIPA, der Dachverband der europäischen Kosmetikindustrie, eine Empfehlung zum Verzicht auf den Einsatz dieser Substanzen abgegeben, der sich auch der Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel und die anderen nationalen Verbände der Kosmetikerhersteller in der EU angeschlossen haben. Eine Verwendung dieser Substanzen blieb aber grundsätzlich möglich, dennoch war ein Vorkommen in Produkten des allgemeinen Bedarfs (consumer products) eher unwahrscheinlich [21]. Nach Inkrafttreten der Reach-Verordnung in 2009 gelten für im Annex XVII als „toxic to reproduction category 2“ gelistete Glykolether Beschränkungen hinsichtlich Herstellung, Inverkehrbringen und Gebrauch.

4 Aufnahme und Stoffwechsel

Die Aufnahme von dampfförmigem EGME aus der Luft erfolgt sowohl inhalativ als auch dermal. EGME wird nach inhalativer, oraler und dermalen Exposition gut resorbiert und wegen der guten Wasserlöslichkeit schnell in alle Gewebe verteilt, mit einer etwa gleichen Verteilung

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:244–257 DOI 10.1007/s00103-013-1901-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Stoffmonographie für Glykolether, die zu Methoxyessigsäure verstoffwechselt werden – Referenz- und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für Methoxyessigsäure im Urin. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

Zusammenfassung

Glykolether, die zu Alkoxyessigsäuren verstoffwechselt werden, stellen wegen repro-, hämato- und auch neurotoxischer Wirkungen eine potenzielle Gesundheitsgefährdung dar und zählen zu den besonders besorgniserregenden Stoffen (SVHC – Substances of Very High Concern). Zur quantitativen Erfassung einer Exposition mit Ethylenglykolmonomethylether (EGME), Ethylenglykolmonomethyletheracetat (EGMEA) und Ethylenglykoldimethylether (EGDME) ist ein Biomonitoring auf 2-Methoxyessigsäure (MAA) allgemein anerkannt. Für die Exposition der Bevölkerung sind die Inhalation in Innenräumen und die dermale Aufnahme relevant. Als provisorischer Referenzwert für die unbelastete Allgemeinbevölkerung wird ein Gehalt von 0,3 mg MAA/l Harn vorgeschlagen. Die Ergebnisse der verschiedenen Ableitungswege für HBM-Werte werden gegenübergestellt und zeigen vergleichbare Resultate. Die Kommission wählt eine Benchmarkberechnung auf

der Basis teratogener Wirkungen am Kaninchen als den konservativsten Ansatz zur Ableitung eines HBM-I- und HBM-II-Wertes. Der HBM-I-Wert wird mit 0,4 mg MAA/g Kreatinin und der HBM-II-Wert mit 1,6 mg MAA/g Kreatinin festgelegt. Bei Überschreitung der HBM-Werte ist zunächst eine Kontrolluntersuchung zu veranlassen. Bei Messwerten oberhalb des HBM-II-Wertes besteht für Schwangere Grund zur Besorgnis. Luftmessungen zur Ermittlung der Expositionsquelle können sinnvoll sein. Anamnestisch ist auch der möglichen Hautresorption durch Fragen zur Verwendung von Reinigungs- und Pflegemitteln sowie Bauprodukten nachzugehen.

Schlüsselwörter

Glykolether · Methoxyethanol · Methoxyessigsäure · Urin · HBM-Werte · Referenzwerte · Human-Biomonitoring · HBM-Kommission

Substance monograph for glycol ethers metabolized to methoxy acetic acid – reference and human biomonitoring (HBM) values for MAA in urine. Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency (UBA)

Abstract

Glycol ethers, which are metabolized to alkoxyacetic acids, are substances of very high concern because of their repro-, hemato-, and neurotoxic effects. The biological monitoring of 2-methoxy acetic acid (MAA) is generally accepted for the quantitative detection of exposure to ethylene glycol monomethyl ether (EGME), ethylene glycol monomethyl ether acetate (EGMEA), and ethylene glycol dimethyl ether (EGDME). For exposure of the general population, inhalation and dermal absorption are relevant. As a provisional reference value for the general population, 0.3 mg MAA/l urine is proposed. The results of different procedures for the derivation of human biomonitoring (HBM) values are presented, and show comparable results. The Human Biomonitoring Commission used a benchmark calculation on the basis of teratogenic effects in rabbits as the

most conservative approach for the derivation of the HBM I and HBM II values. HBM I is set at 0.4 mg MAA/g creatinine and HBM II at 1.6 mg MAA/g creatinine. If the HBM values are exceeded, a check-up will be necessary at first. For pregnant women, measurements above the HBM II value give cause for concern. Air measurements to determine the source of exposure can be useful. The possibility of skin absorption should also be considered, and the use of cleaning supplies and cosmetic products as well as building material should be traced.

Keywords

Glycol ether · Methoxyethanol · Methoxy acetic acid · Urine · HBM values · Reference values · Human biomonitoring · HBM commission

im Blut und anderen Kompartimenten, mit Ausnahme des Fettgewebes.

Die pulmonale Retention von EGME ist mit 76% vergleichsweise hoch, etwa 55% davon werden in 120 h als MAA ausgeschieden, die gesamte im Harn ausgeschiedene Menge wurde mit 85,5% berechnet. Die Halbwertszeit von MAA beträgt $77,1 \pm 9,5$ h [22].

In einer Studie zur dermalen und inhalativen Aufnahme [23] an freiwilligen Versuchspersonen wurde für EGME-Dampf (10-fach unterhalb der Sättigungskonzentration, ca. 5000 mg/m^3) eine dermale Aufnahmerate von 36 cm/h ermittelt. Aus den Daten wurde für eine Ganzkörperexposition gegenüber dem Arbeitsplatzgrenzwert die dermale Absorption mit 55% im Vergleich zur inhalativen Aufnahme mit 45% geschätzt. Um ein Vielfaches höher ist allerdings die dermale Aufnahme nach direktem Kontakt mit flüssigem EGME. Der Kontakt mit flüssigem EGME unter Okklusion führte zu einer Absorptionsrate von $2,9 \text{ mg/cm}^2$ und Stunde, ein ähnlicher Wert wurde an isolierter Epidermis mit einer Penetrationsrate von $2,8 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ ermittelt [24].

EGME wird zu seiner korrespondierenden Alkoxyessigsäure, Methoxyessigsäure, der potentesten Alkoxyessigsäure metabolisiert. EGMEA wird nach Resorption durch unspezifische Esterasen zu EGME hydrolysiert. EGME selbst wird oxidativ zu Methoxyessigsäure metabolisiert bzw. in geringerem Ausmaß zu Ethylenglycol gespalten, das zu Glycolsäure, Oxalsäure bzw. CO_2 oxidiert werden kann. Ein Stoffwechselschema findet sich bei Drexler und Hartwig [5] und ECETOC [7].

Durch Ethanolgabe kann die Oxidation von EGME durch die Alkoholdehydrogenase kompetitiv gehemmt werden [10]. Methoxyessigsäure kann prinzipiell auch aus EGDME, DEGME und DEGDME gebildet werden [5, 25].

Wegen der langen Halbwertszeiten kumulieren MAA und auch EAA beim Menschen [5, 14].

5 Interne Belastung

5.1 Zusammenhang zwischen externer und interner Belastung am Arbeitsplatz

Ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell (PBPK) [26, 27] wurde von Sweeney et al. [28] für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (ohne dermalen Kontakt) verwendet. Danach entspricht eine Exposition von 12 ppm über 8 h und 5 Tage einer renalen Elimination von $75 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$. Wegen der Ganzkörperexposition in den Tierversuchen und der im Vergleich zum Menschen meist besseren Hautabsorption ist der Expositionspfad Hautresorption von Dämpfen in den Berechnungen enthalten [28].

Eine toxikokinetische Einkompartiment-Modellierung mit den Parametern von Groeseneken [22] führt zu dem Ergebnis, dass 1 ppm im Gleichgewicht nach 4 Wochen zum Schichtende einer renalen Ausscheidung von $8\text{--}12 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ entspricht [10].

Chang et al. [29] kommen zu dem Ergebnis, dass unter besonderen Arbeitsbedingungen („special operations“) mit Schutzkleidung eine mittlere Exposition von $8,1 \text{ ppm}$ über 8 h pro Tag am Schichtende nach 5 Tagen etwa $73 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ entspricht. Kritisch zu dieser Arbeit ist anzumerken, dass die Ergebnisse unzureichend dokumentiert werden und auch nicht in einer Grafik mit den Einzelwerten dargestellt werden. Ähnlich unzureichend ist von derselben Arbeitsgruppe eine Studie mit samt PBPK-Modellierung dokumentiert, in der bei 5 ppm nach einer Woche am Schichtende $35 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ gemessen wurden [30]. Aus den Messwerten der Uringehalte von MAA am Ende einer Arbeitswoche und den mittleren Konzentrationen der äußeren Exposition unter der Arbeitswoche (5 Tage, 8 h/Tag) berechneten Shih und Mitarbeiter [31] in einer Regression einen Zusammenhang nach der Gleichung:

$$\text{Log MAA [mg / gKreatinin]} = 0,089(\text{EGME ppm}) + 1,14$$

Anhand der linearen Regression wurde ein biologischer Expositionswert (biological exposure index, BEI) von $40 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ bei einer Exposition von 5 ppm (5 d, 8 h) empfohlen.

Für die Ableitung des MAK-Wertes wurde aus der Zusammenstellung von 8 Studien eine Korrelation von Arbeitsplatzkonzentrationen von EGME und der MAA-Ausscheidung im Harn mit der Gleichung:

$$\text{MAA} - \text{U [mg / gKreatinin]} = 5,9 \cdot \text{EGME [ppm]} + 5,03$$

ermittelt, nach der $15 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ einer Exposition von $1,69 \text{ ppm EGME}$ am Arbeitsplatz über 8 h entsprechen würden. Der MAK-Wert wurde mit 1 ppm festgelegt [4].

Wegen der hohen Hautresorption bei direktem dermale Kontakt sind Studien kritisch zu hinterfragen, die Gesundheitseffekte am Arbeitsplatz direkt mit Luftgehalten in Beziehung setzen. Auch unter Verwendung von Schutzmaßnahmen ist noch eine dermale Resorption anzunehmen, sodass Luftmessungen die wahre Exposition unterschätzen könnten [29]. Daher ist nicht sicher auszuschließen, dass die Korrelation der Biomonitoring-ergebnisse mit den Luftkonzentrationen aus Arbeitsplatzmessungen durch eine gleichzeitige dermale Exposition zu einer Überschätzung der inhalativen Aufnahme führt. Sowohl die Formel von Shih et al. [31] als auch die der MAK-Kommission [4] weisen ein hohes Interzept auf, welches einer Grundbelastung (ohne inhalative Exposition) von 14 bzw. $5 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ entspricht.

Die Übertragbarkeit auf Expositionen im Niedrigdosisbereich unterhalb von 1 ppm anhand der arbeitsplatzbezogenen Regressionsgleichungen wird von der HBM-Kommission als schwierig angesehen.

5.2 PBPK-basierte Umrechnung für eine ganztägige Exposition (Allgemeinbevölkerung)

Für die folgenden Betrachtungen wird deshalb der Zusammenhang zwischen inhalativer Aufnahme und MAA-Ausscheidung im Harn bei dauerhafter Exposition

im Umweltbereich mittels pharmakokinetischer Modellierung abgeschätzt. Mit einem PBPK-Modell wurde die MAA-Ausscheidung bei ganztägiger Exposition berechnet (von Kleist 2009, persönliche Mitteilung). Danach würde sich bei einer kontinuierlichen Luftbelastung (24 h an 7 Tagen) von 2,8 ppm im kumulativen Gleichgewicht eine MAA Ausscheidung von 75 mg ergeben.

1 ppm (3,16 mg/m³) EGME entsprechen demnach [75 mg/2,8 ppm] = 27 mg MAA/Tag, oder:

$1 \text{ mg/m}^3 \sim 8,5 \text{ mg MAA/Tag}$ [PBPK-term 1],

was umgerechnet auf eine tägliche Kreatininausscheidung¹ von 1,3 g/d wiederum eine MAA-Konzentration im Harn von 20 mg/g Kreatinin ergeben würde.

Zur Umrechnung von ganztägiger inhalativer Exposition auf die innere Belastung ergibt sich rechnerisch:

$1 \text{ mg/m}^3 \sim 6,5 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ [PBPK-term 2]

6 Toxizität

6.1 Tier

Bei den Ethern und Estern des Ethylenglykols ist der Grad der Toxizität abhängig vom Metabolismus und hier insbesondere von den wirkungsrelevanten Alkoxyessigsäuren. So zeigen Glykolderivate, bei denen Alkoxyessigsäuren gebildet werden, im Tierexperiment eine ausgeprägte Wirkung auf proliferierendes Gewebe, Thymus, Hoden, Knochenmark und die fetale Entwicklung. In einer Studie des NTP [32] erwies sich für die Zufuhr mit dem Trinkwasser die Toxizität am höchsten für Ethylenglykolmethylether > Ethylenglykolethylether > Ethylenglykolbutylether. Histopathologische Veränderungen betrafen Testes (Keimepithel des Tubulus seminiferus), Thymus und hämatopoietisches Gewebe (Knochenmark, Milz, Leber). Eine progressive Anämie ging einher mit der Depletion der blutbildenden Zellen im Knochenmark. Ratten waren empfindlicher als Mäuse.

¹ Tägliche Kreatininausscheidung 1,3 g (default) für Frauen.

Eine subchronische Inhalationsstudie mit EGME (13 Wochen, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche 0; 30; 100; 300 ppm) von Miller et al. [33, 34] an Ratten, Mäusen und Kaninchen ergab für Kaninchen als die empfindlichere Spezies toxische Effekte auf das Keimepithel der Testes als kritischen Effekt bei 30 ppm. „*There was bilateral, severe degeneration of testicular germinal epithelium, as well as lymphoid tissue atrophy and decreased liver glycogen in rabbits in the 300 ppm group. Similar but less severe testicular changes were found in three of five rabbits exposed to 100 ppm EGME, and slight degenerative changes were found in one of five rabbits in the 30 ppm group. A follow-up study (Chemical Manufacturers Association, unpublished data) with larger numbers of animals resulted in no testicular effects in rabbits exposed to 3, 10 or 30 ppm EGME vapors for 13 weeks. Hence, 30 ppm is a virtual no-adverse-effect level for testicular effects in rabbits* [34]“. Für Ratten wurden für den gleichen Endpunkt Effekte erst bei 300 ppm ermittelt.

In einer Inhalationsstudie zur Wirkung von EGME während der Embryonalzeit exponierten Hanley et al. [35, 36] trächtige Fisher-Ratten, CF-1-Mäuse und Kaninchen gegenüber 0, 3, 10 oder 50 ppm für 6 h/Tag von Tag 6 bis 15 bzw. 6 bis 18. Bei 50 ppm wurde für die Kaninchen eine signifikante Häufung von Fehlbildungen und Resorptionen neben einem verminderten Geburtsgewicht gefunden. Bei Ratten und Mäusen wurden bei dieser Konzentration nur fetotoxische, aber keine teratogenen Effekte festgestellt. Keine Effekte auf die Fetalentwicklung wurden bei 10 ppm EGME oder darunter festgestellt. Der NOAEL (Embryo- und Fetotoxizität, Teratogenität) für den inhalativen Pfad wurde mit 10 ppm angenommen, da die bei dieser Dosis signifikant erhöhten Resorptionen und die verzögerte Ossifikation nicht auf die Exposition zurückgeführt wurden, da in historischen Kontrollen ebenfalls hohe Raten an Resorptionen gefunden wurden.

Es liegen keine aussagefähigen Langzeitstudien zur Kanzerogenität vor, in vitro und im Tierversuch sind genotoxische oder keimzellverändernde Wirkungen in der Mehrzahl nicht beobachtet worden

[13]. Allgemein wird kein genotoxisches oder kanzerogenes Potenzial angenommen [7, 37].

6.2 Mensch

Systemische Gesundheitseffekte für EGME, EGMEA und EGDME am Menschen sind in Einzelfallbeschreibungen und Untersuchungen an Arbeitnehmerkollektiven belegt. Allerdings lag in diesen Studien und Kasuistiken oft eine hohe Mischexposition mit ungenauen Expositionsbedingungen vor, wobei vermutlich einer dermalen Exposition eine wesentliche Rolle zukam.

Für die Gruppe der Ethylenglykolmethylverbindungen mit dem Hauptmetaboliten MAA ist eine reproduktionstoxische Wirkung auf die Fertilität (Hodenatrophie) und den Fetus (Fetotoxizität, Teratogenität) anzunehmen. Eine verminderte Fertilität und eine erhöhte Anzahl von Fehlgeburten in der Halbleiterindustrie wurde mit der Exposition gegenüber Glykolethern/EGME, EGEE und deren Acetaten in Verbindung gebracht [38, 39, 40]. Zwei Fälle von Hypospadie wurden im Kausalzusammenhang mit einer hohen Exposition (inhalativ und dermal) gegenüber EGMEA während der Schwangerschaft beschrieben [41]. Hohe Exposition am Arbeitsplatz gegenüber EGME während der Schwangerschaft ist mit bleibenden zytogenetischen Veränderungen und Fehlbildungen assoziiert, was eine Einstufung als humanes Teratogen rechtfertigt. Saavedra et al. [42] berichten über angeborene Missbildungen mit unterschiedlichen Graden der geistigen Behinderung bei 44 Nachkommen, deren Mütter während der Schwangerschaft in einer mexikanischen Fabrik beruflich gegenüber EGME und Ethylenglykol exponiert worden waren.

El-Zein et al. [43] untersuchten 41 Nachkommen von 28 gegenüber EGME im Durchschnitt 4,6 Jahre beruflich exponierten Frauen, Luftkonzentrationen und Umfang der dermalen Exposition wurden nicht angegeben. Sechs Kinder von 5 während der Schwangerschaft exponierten Frauen wiesen diverse Fehlbildungen auf, die unter 35 Kindern von 23 unbelasteten Frauen nicht beobachtet wurden. Außerdem hatten alle 6 betrof-

Tab. 4 Vergleich hämatologischer Parameter bei Kontrollpersonen und EGME-exponierten männlichen Arbeitern in einer Leiterplattenfabrik [51] mit rückläufiger Exposition im Verlauf von 6 Monaten (Februar bis August)

Exposition/Zeitpunkt (1997)	Kontrollen (II) n=90	Exponierte (II) n=24	Exponierte (IV)	Exponierte (VIII)
EGME (ppm)	0,19±0,3	35,7±77,9	2,65±1,53	0,55±0,73
MAA mg/g Krea	1,02±1,25	57,7±31,8	24,6±14,7	13,5±10,6
Hb (µg/dl) Cut-off: 13,5–17	15,5±11,0	13,7±18,5 ^a	15,2±7,5 ^a	15,5±8,8 ^a
Hkt (%) Cut-off: 40–52	48,1±3,22	41,8±5,6 ^a	45,2±2,2 ^a	48,2±2,43 ^a
Erythr. Mio/µl Cut-off: 4,5–5,7	5,47±0,56	4,54±0,72 ^a	4,93±0,4 ^a	5,26±0,36 ^a
Thrombozyten Cut-off: 150 (10 ³ pro Mikroliter)	248±59,1	305±60,6 ^a	254±57,2 ^a	237±64,8 ^a
MCV (fl) #Norm: 85–95	88,8±7,79	92,6±6,79	92±6,1	91,8±6,23
MCH (pg) #Norm: 28–33	28,6±2,95	30,5±2,27 ^a	30,9±2,28 ^a	29,5±2,2 ^a
MCHC (g/dl) #Norm: 33–36	32,2±1,08	32,9±0,81 ^a	33,5±0,78 ^a	32,1±0,8 ^a

Cut-off-Werte (fett gedruckt) von Shih et al. ergänzt durch #Normwerte nach Deutschem Internistenverband.
^aSignifikant für multivariate Varianzanalyse MANOVA für wiederholte Messungen.

Tab. 5 Abgeleitete Luft-Richtwerte und die verwendeten Assessmentfaktoren (AF)

Ableitung Richtwert	US-EPA [53] RfC	OEHHA [54] REL-chron	Sweeney et al. [28] OEL	Ad-hoc-AG [3] RW II und RW I
Kritische Studie	Miller [33]	Miller [33]	Hanley [35]	Miller [34]
Studientyp	Inhalation s.c.	Inhalation s.c.	Inhalation (Gestation)	Inhalation s.c.
Spezies	Kaninchen	Kaninchen	Ratte	Kaninchen
Dosis EGME	0, 30, 100, 300 ppm	0, 30, 100, 300 ppm	0, 3, 10, 50 ppm	0, 30, 100, 300 ppm
Dosierung	6 h/d, 5 d/w, 13 Wochen	6 h/d, 5 d/w, 13 Wochen	Für 6 h/d an den Tagen 6–15 der Gestation	6 h/d, 5 d/w, 13 Wochen
POD	NOAEL 30 ppm Hodentoxizität	NOAEL 30 ppm Hodentoxizität	NOAEL 10 ppm Reproduktionstoxizität, Fetus	LOAEL 30 ppm =95 mg/m ³ Hodentoxizität
Extrapolationen (Assessmentfaktoren, AF)				
Datenqualität + Studiendauer	10	10		2
Expositionszeit	5,6 [24/6×7/5] (5,4 ppm ~17 mg/m ³)	5,6 [24/6×7/5] (5,4 ppm ~17 mg/m ³)	PBPK von MAA 12 ppm [8 h/d, 5 d/w über 8 Wochen]	5,6 [24/6×7/5]
Interspezies	10	3	2,5	2,5
Intraspezies	10	10	3,2 (Dynamik) 1,8 (Kinetik)	10 2 (Kinderfaktor)
Gesamtfaktor	1000	300	14	580
Ergebnis (mg EGME/m³)	0,02 mg/m ³	0,06 mg/m ³	3 mg/m ³ (0,9 ppm)	0,2 mg/m ³ (RW II) (gerundet) (95/560=0,17)/10 → 0,02 mg/m ³ (RW I)

fenen Kinder Chromosomenaberrationen, Strangbrüche, Polyploidie, aber keine Translokationen oder Inversionen.

Eine Absenkung des intrazellulären pH-Wertes durch die sauren Alkoxyessigsäure-Metaboliten der Glykolether wird als Mechanismus der Embryotoxizität ähnlich der Wirkung von Valproinsäure und Acetazolamid von Lousse et al. [44] vermutet.

Sollte dieser Wirkungsmechanismus ultimal sein, könnten Kombinationswirkungen mit diesen ebenfalls teratogenen Arzneimitteln von Bedeutung sein.

Glykolether können auch eine schädigende Wirkung auf männliches Sperma haben [45]. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde in 11 britischen Städten die Spermienqualität von insgesamt 2118 Männern untersucht. Dabei wurden die Daten von Männern mit wenig beweglichen Spermien mit denen von Männern verglichen, die die Einrichtungen aufgrund anderer Fruchtbarkeitsstörungen aufgesucht hatten. Die Analyse ergab, dass Männer, die mit Lösungsmitteln wie Glykolethern (nicht spezifiziert) arbeiteten, ein 2,5-fach höheres Risiko für unbewegliches Sperma hatten als solche, die diesen Chemikalien nicht ausgesetzt waren. Sparer et al. [46], Welch und Cullen [47] und Welch et al. [48, 49] untersuchten die Wirkung von EGME und EGEE auf die männliche Fortpflanzung und auf das Blutbild bei 153 Schiffswerft-Malern. Es zeigten sich ein gehäuftes Vorkommen von Oligo- und Azoospermie und eine erhöhte Odds Ratio für niedrigere Spermazahlen, Anämie und Granulozytopenie. Keiner dieser Effekte kam in 55 Kontrollpersonen vor. Wegen multipler Exposition gegenüber anderen hämatotoxischen Verbindungen (u. a. Blei und Benzol) eignen sich die Ergebnisse nicht zur alleinigen Bewertung von EGME.

Shih et al. [31, 50, 51] untersuchten mehrfach hämatologische Parameter und spermatotoxische Effekte bei Arbeitern in 2 Leiterplattenfabriken, die gegenüber EGME exponiert waren. Die EGME Exposition am Arbeitsplatz betrug für die exponierten Arbeitnehmer 4,0 ppm (n=55) und 4,3 ppm (n=11), während die Kontrollgruppe zwischen nicht nachweisbar und 0,28 ppm exponiert war. Die Urinergehalte der exponierten Arbeiter

Tab. 6 Datenbasis für die Benchmarkmodellierung nach DECOS [11] New Zealand white rabbits, Effekt: verzögerte Ossifikation des Sternum, log-logistische Regression, US EPA BMDS 2.12, Daten nach Hanley [35, 36]

Effekt/Dosis	0 ppm	3 ppm	10 ppm	50 ppm
Feten mit verzögerter Ossifikation d. Brustbeins	82/173	93/172	123/187*	127/145*

1 ppm = 3,16 mg/m³.
*p < 0,05.

Tab. 7 Ergebnisse der Modellierung als Benchmarkdosis (BMD) und Benchmarkdosis lower bound (BMDL)

Benchmark (ppm)	Log-logistisch
BMD10	2,41 (7,6 mg/m ³)
BMDL10	1,31
BMD5	1,23
BMDL5	0,62 (1,96 mg/m ³)

Tab. 8 Mittelwerte und Messwertbereiche der untersuchten Alkoxyessigsäuren (mg/g Kreatinin) bei Arbeitnehmern. (Nach [56])

	Lackherstellung	Baumaler	Maurer	Büro
MAA	3,8 (< NWG – 38)	9,5 (< NWG – 92)	10,1 (< NWG – 127)	10,9 (< NWG – 32)
BAA	82,0 (< NWG – 434)	9,1 (< NWG – 521)	18,9 (< NWG – 406)	7,4 (< NWG – 32)
EAA	3,9 (< NWG – 100)	0,5 (< NWG – 24)	0,1 (< NWG – 6)	0,6 (< NWG – 20)

N=88 Beschäftigte aus der Lackindustrie, N=337 Baumaler, N=187 Maurer und N=10x5 Büroangestellte.

betragen im Mittel 19,95 bzw. 20,89 mg MAA/g Kreatinin (Bereich n.n. bis 65,88 mg MAA/g Kreatinin). In der exponierten Gruppe waren nur bei Männern Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl signifikant häufiger unterhalb der Cut-off-Werte auffällig, während sich bei den Leukozyten und Thrombozyten keine Veränderungen zeigten. In Bezug auf Spermienzahl und -morphologie wurden keine Unterschiede gefunden. Eine auch in anderen Studien [47, 52] und im Tierexperiment [33] beobachtete normozytäre normochrome Anämie scheint typisch zu sein.

Der empfindlichste klinisch-chemische Parameter einer Wirkung von 2-Methoxyethanol beim Menschen ist dessen Einfluss auf das erythropoetische System (Hämatotoxizität). Die Studie von Shih et al. [51] zeigt einen dosisabhängigen Effekt mit negativem Regressionskoeffizienten zwischen der Ausscheidung von Methoxyessigsäure im Urin und den Parametern des Hämoglobins, des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl (Tab. 4). Deutliche hämatologische Effekte wurden bei einer mittleren arithmetischen Konzen-

tration von 57,7±31,8 mg MAA/g Kreatinin gefunden. In einer weiteren Studie konnten bei einer mittleren arithmetischen Konzentration von 24,6±14,7 mg MAA/g Kreatinin schwache hämatologische Effekte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Keine hämatologischen Effekte wurden bei einer Konzentration von 13,5±10,6 mg MAA/g Kreatinin beobachtet. Anhand der genannten Ergebnisse und Schlussfolgerungen wurde von der MAK-Kommission ein biologischer Arbeitsplatz-Toleranzwert (BAT-Wert) von 15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin festgelegt mit dem Zusatz Schwangerschaft: Gruppe B [5]. Nach dem vorliegenden Informationsmaterial muss ein Risiko der Fruchtschädigung als wahrscheinlich unterstellt werden. Bei Exposition Schwangerer kann eine solche Schädigung auch bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht ausgeschlossen werden.

In einer multiplen Regressionsanalyse zeigten sich signifikante dosisabhängige negative Zusammenhänge ebenfalls für oben genannte 3 Parameter. Es bleibt aber unklar, warum in der einen Studie

[50] die Autoren noch bei 20 mg MAA/g Kreatinin von einer hämatotoxischen Wirkung sprechen, andererseits in der Folgestudie [51] mit Interventionen bei Werten von 24,6 und 13,5 mg keine signifikanten Effekte mehr auftraten.

Nach den Ergebnissen der Studien von Shih [50, 51] ist anzunehmen, dass erst bei einer Belastung unterhalb von 13,5±10,6 mg MAA/g Kreatinin sicher keine hämatologischen Effekte mehr auftraten [5]. 20 mg MAA/g Kreatinin werden daher von der HBM-Kommission noch als LOAEC angesehen.

Nur bei sehr hohen und in der Praxis nicht vorkommenden Belastungen können auch eine ZNS-Symptomatik (Benommenheit) sowie eine Leber- und Nierentoxizität auftreten. Reizwirkungen am Auge und der Haut werden bei luftgetragener Exposition nicht beobachtet [7].

7 Existierende Richtwerte

Bislang wurden nur zur inhalativen Exposition Richtwerte (Tab. 5) veröffentlicht, zur oralen Aufnahme existieren keine Ableitungen (ADI oder TDI-Werte).

7.1 Inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung

Ausgehend von einer subchronischen Studie an Ratten und Kaninchen von Miller [33] mit einem NOAEL von 30 ppm für reprotoxische Effekte am Kaninchen, einer Anpassung auf Dauerexposition [5,4 ppm ~17 mg/m³ als human equivalent concentration (HEC)] und Unsicherheitsfaktoren von 10 (Intraspezies) +10 (sc → c) +10 (Interspezies und Datenqualität) wurde von der US-EPA eine Referenzkonzentration (RfC) von 0,02 mg/m³ abgeleitet (Gesamt-Unsicherheitsfaktor UF =1000) [53].

Von dem OEHHA [54] wurde ebenfalls auf der Basis des NOAEL von 30 ppm beim Kaninchen aus der Studie von Miller et al. [33] ein *chronischer REL* (risk exposure level) von 0,06 mg/m³ (~20 ppb) abgeleitet. Der Gesamtunsicherheitsfaktor von 300 setzt sich zusammen aus 10 (sc → c) ×10 (Intraspezies) ×3 (Interspezies).

Für die Ableitung des *akuten REL* bezieht sich das OEHHA [55] auf eine Stu-

Tab. 9 Glykoetherbelastung der Allgemeinbevölkerung in Form der Alkoxyessigsäuren im Harn (mg/l). (Nach [14])

	% > BG	Median	95. Perz.	Max
MAA	100	0,11	0,30	0,55
EAA	45	<0,01	0,09	0,22
BAA	52	0,01	0,12	0,93

die zur Fetotoxizität von Hanley et al. [35, 36] mit einer 6-stündigen Exposition von Kaninchen während der Gestation (Tag 6–18). Diese ergab abweichend von der Einschätzung der Autoren selbst (s. oben 6.1) nach Auffassung des OEHHA für den kritischen Endpunkt Anzahl der Resorptionen einen LOAEL von 10 ppm und einen NOAEL von 3 ppm. Ohne Anpassung an die Exposition wurde für 6 h Mittelungszeit mit einem Gesamt-UF von 100 (UF Interspecies 10 × UF Intraspecies 10) ein akuter REL von 30 ppb (~0,09 mg/m³) benannt [55].

Von der Ad-hoc-AG Innenraumrichtwerte wurde 2012 für EGME ein Richtwert II von 0,2 mg/m³ abgeleitet. Sie begründet dies mit den für EGME vorliegenden Untersuchungen mit mehreren Spezies einschließlich des Menschen, die zeigen, dass Unterschiede in der Empfindlichkeit bestehen, aber die Zielorgane sich meist ähneln. Auf Basis der Inhalationsstudie von Miller mit Kaninchen [33] ergibt sich danach für den Endpunkt Hodentoxizität ein Richtwert II von 0,05 ppm (entspricht aufgerundet 0,2 mg/m³, s. **Tab. 5**). Für den Endpunkt Teratogenität [35, 36] mit einem LOAEL von 50 ppm wurden höhere Werte erhalten [3].

7.2 Inhalative Exposition am Arbeitsplatz

Der vom wissenschaftlichen Komitee für Arbeitsplatzgrenzwerte der EU [10] empfohlene Arbeitsplatzgrenzwert (Occupational Exposure Limit, OEL) beträgt 1 ppm EGME und wurde auf der Basis der Arbeiten von Shih et al. [31, 50, 51] abgeleitet. Als korrespondierender Biologischer Grenzwert (BLV) wurden 8 mg MAA/g Kreatinin vorgeschlagen.

Der gemeinsame MAK-Wert für EGME und EGMEA wurde 2008 von 5 auf 1 ppm (3,2 mg/m³) abgesenkt mit Bezug auf die Arbeiten von Shih und den End-

punkt Hämatotoxizität des Metaboliten MAA. Der MAK-Wert für EGME wurde anhand der Korrelation zwischen der Luftbelastung und der Gehalte von MAA im Urin bei Arbeitnehmern auf den BAT-Wert [5] bezogen, der mit 15 mg/g Kreatinin [normal konzentrierter Urin (0,5–2,5 g Kreatinin/l)] festgesetzt worden war.

Der BAT-Wert selbst wird mit der dosisabhängigen hämatotoxischen Wirkung von MAA begründet, die noch bei Konzentrationen von 20 mg MAA/g Kreatinin berichtet wurde [50, 51]. Im Vergleich zu anderen Endpunkten erweist sich bei Männern die Hämatotoxizität als empfindlichster Endpunkt. In der BAT-Begründung wird der Schluss gezogen, dass erst bei einer mittleren Konzentration von 13,5±10,6 mg MAA/g Kreatinin keine hämatotoxischen Effekte auftraten [5]. Wegen des nur geringen Abstandes des MAK-Wertes zur NOAEC für entwicklungstoxische und fetotoxische Effekte erfolgte eine Einstufung in die Schwangerschaftsgruppe B² [4].

Kritisch ist zu den Studien zur Hämatotoxizität von Shih et al. [51] anzumerken, dass für den Zusammenhang zwischen Blutparametern und MAA im Urin keine Einzelwerte gezeigt werden und keine Korrelationsberechnungen anhand der Einzelwerte oder ROC-Analysen durchgeführt wurden. Das ist insofern bemerkenswert, als die Autoren in einer früheren Studie durchaus Darstellungen von Einzelwerten für den Zusammenhang zwischen innerer und äußerer Exposition sowie Blutparameter und Uringehalten präsentieren [29, 31].

Eine weitere Begründung zur Festsetzung eines Arbeitsplatzrichtwertes

² Schwangerschaft: Gruppe B (DFG): Nach dem vorliegenden Informationsmaterial muss ein Risiko der Fruchtschädigung als wahrscheinlich unterstellt werden. Bei Exposition Schwangerer kann eine solche Schädigung auch bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht ausgeschlossen werden.

wurde kürzlich von DECOS [11] vorgestellt, das die epidemiologischen Studien an Arbeitnehmern als nicht ausreichend ansieht. Als kritische Studie wurde die Inhalationsstudie von Hanley et al. [35, 36] herangezogen. Für teratogene Effekte am Kaninchen (Resorptionen und Ossifikationsstörungen, **Tab. 6**) wurden für unterschiedliche Effekthöhen („benchmark response“, BMR) die „Benchmark Dose“ (BMD) und als untere 95%-Vertrauensgrenze der BMD die BMDL (Benchmark dose lower bound) berechnet (**Tab. 7**). Bezugspunkt für die Ableitung (quantale Daten) ist dann eine BMDL₁₀ von 1,3 ppm (4,1 mg/m³), und mit jeweils einem Faktor von 3 für Inter- und Intraspezies-Unterschiede wurde ein Arbeitsplatzrichtwert von 0,5 mg EGME/m³ (0,16 ppm) abgeleitet.

Sweeney [28] bezieht sich in seiner Ableitung eines Luft-Richtwertes für den Arbeitsplatz (OEL, s. **Tab. 5**) ebenfalls auf die Studie von Hanley et al. [35], jedoch auf den Endpunkt Fetotoxizität bei der Ratte und einen NOAEL von 10 ppm (~32 mg/m³) während der Gestationstage 6–15.

Da die Toxizität von EGME auf der Konzentration des Metaboliten Methoxyessigsäure beruht und die Fetotoxizität den empfindlichsten Endpunkt darstellt, kann die Gleichgewichtskonzentration von MAA im Blut als entscheidende Größe verwendet werden. Mittels eines pharmakokinetischen Modells [26] errechnet sich für den Menschen und 8 h Exposition bei einer Luftkonzentration von 12 ppm EGME (an 5 Arbeitstagen) eine entsprechende Ausscheidung von MAA im Urin von 75 mg/Tag: Der OEL von 0,9 ppm (~3 mg/m³) wurde daraus mit einem Unsicherheitsfaktor (UF) von 14 abgeleitet, da sich in der pharmakokinetischen Modellierung zeigte, dass sowohl die Interspezies- wie auch die Intraspeziesvariabilität geringer ist, als mit den üblichen Default-Werten angenommen wird. In der **Tab. 5** sind die Ableitungen mit den entsprechenden Ausgangswerten und Unsicherheitsfaktoren (UF) zusammengefasst.

Tab. 10 Ableitungswege für einen HBM und verwendete Assessmentfaktoren (AF)

Ableitung	Entspr. Abschn. 10.1	Entspr. Abschn. 10.2.a)	Entspr. Abschn. 10.2.b)	Entspr. Abschn. 10.1	Entspr. Abschn. 10.3
Quelle	[5, 50]	[34]	[35, 36]	[5, 50]	[33]
Studientyp	Arbeitsplatzstudie	Inhalation s.c.	Inhalation	Arbeitsplatzstudie	Inhalation s.c.
Spezies	Männer	Kaninchen	Kaninchen	Mensch	Kaninchen
Kritischer Endpunkt	Hämatotoxizität	Hodentoxizität	Teratogenität	Hämatotoxizität	Hodentoxizität
LOAEL	20 mg MAA/g Kreatinin	30 ppm EGME ~95 mg/m ³	7,62 mg EGME/m ³ BMD ₁₀ (BMR 10%)	20 mg MAA/g Kreatinin	–
NOAEL	LOAEL/3	LOAEL/3	1,96 mg EGME/m ³ BMDL ₅ (BMR 5%)	BAT 15 mg MAA/g Kreatinin	30 ppm EGME (~95 mg/m ³)
Datenqualität + Studiendauer AF	2	2	1	2	10
Expositionszeit AF	Entfällt	5,6	4	Entfällt	5,6
Interspezies AF	Entfällt	2,5	2,5	Entfällt	10
Intraspezies AF Dynamik Kinetik	2	10	3,2	2	3
Gesamtfaktor (TAF)	4 (2×2)	280 (2×5,6×2,5×10)	32 (3,2×4×2,5)	4	300 (lt. Tab. 5 wird hier die Umrechnung der Expositionszeit nicht mitgerechnet)
PBPK-Term 1 ^a	1 mg/m ³ ~8,5 mgMAA/d	1 mg/m ³ ~8,5 mgMAA/d	1 mg/m ³ ~8,5 mgMAA/d		1 mg/m ³ ~8,5 mgMAA/d
PBPK-Term 2 ^a	1 mg/m ³ ~6,5 mgMAA/g Krea	1 mg/m ³ ~6,5 mgMAA/g Krea	1 mg/m ³ ~6,5 mgMAA/g Krea		1 mg/m ³ ~6,5 mg MAA/g Krea
Rechenweg HBM II (gerundet)	LOAEL/TAF (20/4) 5 mg MAA/g Krea	LOAEL/TAF (95/280) =0,34 mg/m ³ PBPK 1 → ~2,8 mg MAA/d PBPK 2 → ~2,2 mg MAA/g Krea	BMD ₁₀ /Gesamt-AF (7,62/32)=0,24 mg/m ³ PBPK 1 → ~2,0 mg MAA/d PBPK 2 → ~1,6 mg MAA/g Krea	15/4=3,75 mg/g Kreatinin	NOAEC/(300×5,6) =56,5, TDI ~60 µg/m ³ × IF (√(3×10)) ~330 µg/m ³ PBPK 1 → ~2,8 mg/d PBPK 2 → ~2,2 mg MAA/g Krea
Rechenweg HBMI I	HBM II/3=1,7 mg MAA/g Kreatinin	HBMII/3=0,7 mg MAA/g Kreatinin	BMDL ₅ (1,9632)/Gesamt-AF=0,06 mg/m ³ PBPK → ~0,4 mg MAA/g Kreatinin	HBM II/3=1,25 mg MAA/g Kreatinin	NOAEC/(300×5,6) =56,5, TDI ~60 µg/m ³ PBPK 1 → ~0,5 mg MAA/d PBPK 2 → ~0,4 mg MAA/g Kreatinin

Der Umrechnungsfaktor von mg/Tag auf mg/g Kreatinin beträgt 1,3 und weiter auf mg/Liter 1,2.

^aSiehe Abschn. 5.2.

8 Human-Biomonitoring

Für die adversen Effekte auf die Reproduktion, die Entwicklung und auf proliferierende Gewebe ist die Bildung von MAA ausschlaggebend. Da Glykolethermetaboliten hauptsächlich renal ausgeschieden werden, eignen sich die Alkoxyessigsäuren im Urin als Indikatoren der internen Belastung [56]. Die MAK-Kommission hat eine für den arbeitsmedizinischen Konzentrationsbereich geeignete Analysenmethode publiziert [57]. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber EGME und den im Urin gemessenen

nen MAA-Konzentrationen [5]. Für umweltmedizinische Fragestellungen wurde das von der MAK-Kommission veröffentlichte Analysenverfahren weiter entwickelt und eingesetzt [14].

8.1 Blut und Blutkompartimente

Sowohl von einer amerikanischen Arbeitsgruppe [1] als auch im Rahmen einer Dissertation [58] wurden Verfahren zur Bestimmung des unveränderten 2-Methoxyethanols in Blut erarbeitet. Allerdings gibt es keine Erfahrungsberichte über den Einsatz dieser Biomonitoringverfahren in der Praxis.

8.2 Urin

In seiner Dissertation untersuchte Weiler [56] über 600 unterschiedlich exponierte und nicht exponierte Arbeitnehmer. Butoxyessigsäure (BAA) wurde am häufigsten und in den höchsten Konzentrationen in allen Kollektiven nachgewiesen. Ethoxyessigsäure (EAA) war nur in wenigen Proben nachweisbar und nur in Ausnahmefällen in arbeitsmedizinisch-toxikologisch relevanten Konzentrationen. Der Nachweis von Methoxyessigsäure gelang in allen Kollektiven, auch an Büroarbeitsplätzen. Die Ursache der gefundenen Belastung war daher nicht in allen

Fällen aus einer Lack-/Lösemittelexposition plausibel zu erklären, sodass dafür auch andere Quellen (Weichmacher und Körperpflegemittel) angenommen wurden. Die Ergebnisse sind in **Tab. 8** dargestellt.

In einer neueren Studie [14] wurden in einer Bevölkerungsstichprobe mit 44 Probanden niedrigere Gehalte gefunden, wobei für MAA das 95. Perzentil 0,3 mg/l beträgt. Dabei weisen die von Fromme und Kollegen ermittelten MAA-Konzentrationen eine hohe Übereinstimmung mit den Werten aus anderen aktuellen Studien auf [14]. Vermutlich sind die niedrigeren Gehalte im Vergleich zu den Untersuchungen von Weiler auf eine spezifischere Analytik und auch auf den Verzicht der toxikologisch problematischeren Glykolether und die inzwischen erfolgten Verwendungsverbote zurückzuführen. Eine gleichmäßige Exposition der Bevölkerung ohne besondere Belastungsspitzen ist anzunehmen, da der Maximalwert nur um den Faktor 5 höher als der Median liegt (**Tab. 9**).

8.3 HBM-Analytik

Das von Fromme et al. [14] eingesetzte Biomonitoringverfahren beruht auf einer zweistufigen Extraktion der MAA, einer Derivatisierung mit einem Silylierungsmittel und einer gaschromatographisch-massenspektrometrischen Bestimmung (GC-MS). Die erste Extraktion erfolgte an einem stark basischen Anionenaustauscher-Harz. Nach der Elimination von der Festphase erfolgte als Weiteres eine Flüssig-Flüssig-Extraktion mit Ethylacetat. Anschließend wurde die Carboxylfunktion der MAA unter Einsatz von N-tert.-Butyldimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamid (MTBSTFA) derivatisiert. Die so aufbereitete Analysenprobe wurde der GC-MS-Bestimmung zugeführt, wobei die Analyten mittels Elektronenstoß ionisiert und im Single-Ion-Monitoring-Modus detektiert wurden. Zur Absicherung der Analyseergebnisse wurden 2 Fragmentionen des MAA-Derivates detektiert. Die Kalibrierung erfolgte durch Kalibrierlösungen auf der Basis humanen Poolurins im Konzentrationsbereich von 0,01 bis 5 mg/l, die wie die Probandenurine aufgearbeitet und

analysiert wurden. Zur Optimierung der Zuverlässigkeit wurde 2,3,4,5,6-Pentafluorphenoxyessigsäure als interner Standard vor der Aufarbeitung jeder Probe zugesetzt und ebenfalls detektiert. Für die MAA wurde eine Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/l angegeben.

9 Referenzwerte

In Ermangelung repräsentativer Daten für die Bundesrepublik aus dem Umweltsurvey werden die Ergebnisse von Fromme et al. [14] zur Orientierung herangezogen. Als provisorischer Referenzwert für die unbelastete Allgemeinbevölkerung wird ein Gehalt von 0,3 mg MAA/l Harn vorgeschlagen.

10 Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte)

Da sowohl arbeitsplatzbezogene als auch tierexperimentelle Daten vorliegen, sind mehrere Ableitungswege für einen HBM-Wert möglich. Wegen der Exposition der Allgemeinbevölkerung mit Frauen im gebärfähigen Alter muss vor allem der Schutz vor den irreversiblen teratogenen Wirkungen der Methoxyessigsäure gewährleistet sein.

Im Folgenden werden für EGME sowohl anhand von Humandaten (arbeitsmedizinische Studien) als auch auf der Basis von tierexperimentellen Befunden HBM-II- und HBM-I-Werte nach den im Grundsatzpapier der HBM-Kommission [59] dargestellten Verfahren abgeleitet. Das Verfahren beinhaltet die Benennung einer Schlüsselstudie und eines kritischen Effekts (POD), die Anwendung von Assessmentfaktoren (AFs) sowie anschließend eine pharmakokinetische Modellrechnung (PBPK). Die jeweils abgeleiteten HBM-II- und HBM-I-Werte werden einander gegenübergestellt (**Tab. 10**).

10.1 HBM-Wert-Ableitung anhand von Humandaten mit dem Endpunkt Hämatotoxizität als Ausgangspunkt

Arbeitsmedizinisch begründete BAT-Werte bzw. deren Begründung können grundsätzlich zur Ableitung von HBM-Werten herangezogen werden.

Die aktuelle Begründung des BAT- und MAK-Wertes für EGME basiert auf einer NOAEC für den Metaboliten Methoxyessigsäure (MAA). Der BAT-Wert von 15 mg/g Kreatinin wurde aus dem Zusammenhang von hämatologischen Parametern und MAA im Urin beim Menschen aus den Daten von Shih und Mitarbeitern abgeleitet [5].

Für die Ableitung der HBM-Werte können ebenfalls die in den Studien von Shih et al. [50] erhobenen Daten mit einer dann etwas konservativeren Extrapolation herangezogen werden:

Als POD für einen HBM-II-Wert („als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich“) kann nach Auffassung der Kommission Human-Biomonitoring bereits eine MAA-Ausscheidung im Urin von 20 mg/g Kreatinin angesehen werden (s. Abschn. 6.2), bei der erste Effekte auf das Blutbild beobachtet wurden.

Ausgehend von diesen 20 mg MAA/g Kreatinin sind folgende Assessmentfaktoren einzusetzen:

Intraspezies (Dynamik) Faktor 2 für besonders empfindliche Personen, da gesunde Arbeitnehmer exponiert waren, und ein Faktor von 2 wegen Unsicherheiten in der Datenbasis und der Expositions-dauer.

$20 \text{ mg MAA/g Kreatinin} / 4 = 5 \text{ mg MAA/g Kreatinin (HBM II)}$

Für den HBM-I-Wert („nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen“) wird eine Extrapolation vom HBM-II-Wert durch den Faktor 3 als ausreichend konservativ angesehen, da bei einer mittleren Konzentration von $13,5 \pm 10,6 \text{ mg/g Kreatinin}$ bei männlichen Arbeitern keine hämatotoxischen Effekte mehr auftraten (MAK-Kommission BAT-Begründung). Der HBM-I-Wert beträgt dann aufgerundet $1,7 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$.

10.2. HBM-Wert-Ableitung anhand tierexperimenteller Daten

Als kritische Studien wurden die Veröffentlichungen von Miller [34] und von Hanley [35, 36] identifiziert mit dem Kaninchen als empfindlichste Spezies.

10.2.a) Verwendung einer LOAEC für den Endpunkt Hodentoxizität als Ausgangspunkt

Hodentoxizität beim Kaninchen wird als empfindlicher Endpunkt herangezogen. Die HBM-Kommission interpretiert die Beobachtung von Miller: „*Although exposure to 30 ppm resulted in testicular effects in 1 of 5 rabbits in this study, no effects were found in testes of rabbits exposed to 30 ppm EGME in a subsequent study. Hence, exposure of male rabbits to 30 ppm EGME apparently results in testicular effects in only a small percentage of animals*“ konservativ als eine relevante gesundheitliche Beeinträchtigung und sieht die bei 30 ppm beobachteten Effekte als einen geeigneten Ausgangspunkt für die Ableitung eines HBM-II-Wertes an. Der Kommission ist bewusst, dass andere Gremien diese Exposition eher als NOAEC eingestuft haben. Der HBM-II-Wert wird ausgehend von 30 ppm ($\sim 95 \text{ mg/m}^3$) abgeleitet (= POD). Des Weiteren werden Assessmentfaktoren für die Studiendauer von 2 (subchronisch \rightarrow chronisch), für die Expositionszeit von 5,6 (6 h/Tag an 5 Wochentagen \rightarrow 24 h täglich), für die Interspeziesunterschiede (Dynamik) von 2,5 und für die Intraspeziesvariabilität (Dynamik) von 10 eingerechnet (Gesamtfaktor 280). Wird diese ganztägige Exposition von $0,34 \text{ mg/m}^3$ auf der Grundlage des Modells von Gargas [26] pharmakokinetisch in die resultierende Urinausscheidung pro Tag umgerechnet (s. Abschn. 5.2, von Kleist, pers. Mitteilung), ergibt sich ein PBPK-term von $1 \text{ mg/m}^3 \sim 6,5 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$.

Eine ganztägige Exposition gegenüber $0,34 \text{ mg/m}^3$ würde somit [$0,34 \text{ mg/m}^3 \times 6,5 \text{ mg MAA/g Kreatinin} =$] $2,2 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ ergeben und zu einer Ausscheidung von $2,8 \text{ mg MAA/Tag}$ führen. Diese Ableitung führt zu einem konservativeren Wert als der aus der Arbeitsplatzstudie von Shih abgeleitete HBM-II-Wert (■ Tab. 10).

Der HBM-I-Wert von $0,7 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$ ergibt sich wieder durch Extrapolation dieses HBM-II-Wertes ($2,2 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$) mit dem Faktor 3. Da 30 ppm in der subchronischen Studie von Miller [33] als niedrigste Konzentration eingesetzt wurde, wird für die Ableitung eines HBM-I-Wertes dieser Default-An-

satz gewählt. Der Faktor wird mit Bezug auf das Zitat von Miller [34] (s. oben) als ausreichend angesehen.

10.2.b) Verwendung einer Benchmarkdosis für den Endpunkt Teratogenität als Ausgangspunkt

Als Schlüsselstudie wurde die Inhalationsstudie von Hanley [35, 36] mit Teratogenität als kritischem Effekt identifiziert. Als Ausgangspunkt wird wegen der disputablen Identifikation des LOAEL und NOAEL durch die Autoren, die signifikante Effekte wegen historischer Kontrollen unberücksichtigt lassen, einer Benchmarkmodellierung der Vorzug gegeben. Eine Ableitung unter Berücksichtigung teratogener Effekte als POD kann analog der Begründung von DECOS [11] erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass es sich um quantale Daten handelt. Entsprechend der Definition des HBM-II-Wertes nach dem Grundsatzpapier [59] besteht beim HBM-II-Wert eine gewisse Wahrscheinlichkeit des Effekteintritts. Als POD erfolgt die jeweilige Zuordnung zu einer bestimmten BMD im definitiven Sinne der HBM-Werte [60]. Unter Verwendung der Benchmark-Modellierung von DECOS mit einer BMD_{10} (im Sinne einer als relevant anzusehenden gesundheitlichen Beeinträchtigung) von $7,6 \text{ mg/m}^3$ erhält man mit Zeitanpassung (6 h/24 h-Tag) und Extrapolationsfaktoren (Interspezies- und Intraspezies-AF) einen Gesamtfaktor von 32 und somit einen Wert von $0,24 \text{ mg EGME/m}^3$ für eine ganztägige Exposition (s. ■ Tab. 10). Mit der PBPK-Umrechnung (PBPK-term 1 und 2) der inhalativen Exposition entspricht diese einer renalen Ausscheidung von 2 mg MAA/Tag und $1,6 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$.

Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Effekteintritts besteht für die BMDL definitiv eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Effekten in der Höhe der BMR, und somit wird diese analog zu ADI/TDI und HBM-I-Wert gesehen. Der HBM-I-Wert wird wegen der flachen Dosis-Wirkungs-Beziehung und wegen der Schwere des Effektes auf die BMDL_5 von $1,96 \text{ mg/m}^3$ bezogen. Es ergibt sich analog der HBM-II-Wert-Ableitung $1,96/32=0,06 \text{ mg EGME/m}^3$ und mithilfe der PBPK-Modellierung ein

HBM-I-Wert von $0,5 \text{ mg MAA/Tag}$ und von $0,4 \text{ mg MAA/g Kreatinin}$.

Dieser Wert bezieht sich auf den Endpunkt Teratogenität und gilt daher für die empfindliche Gruppe der Frauen im gebärfähigen Alter.

10.3 HBM-Wert-Ableitung anhand eines TDI und der Interpolationsmethode

Nach der Methode der „Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen“ [61] wird nachstehend ein HBM-I-Wert begründet. Für die Ableitung eines dazugehörigen HBM-II-Wertes wird die Interpolationsmethode angewandt.

10.3.a) Bestimmung einer TDI- oder HBM-I-analogen Luftkonzentration

■ Tab. 5 zeigt die Ergebnisse der Ableitungen TDI-analoger Luftkonzentrationen verschiedener Institutionen. Im Folgenden soll das Bewertungsergebnis des kalifornischen OEHHHA als ein konservatives, aber nicht das konservativste Ergebnis und somit plausible Grundlage für die weitere Ableitung eines HBM-I-Wertes, bei dem „nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen“ ist, zugrunde gelegt werden. Das OEHHHA ermittelte eine TDI-analoge Luftkonzentration von $60 \mu\text{g EGME/m}^3$.

10.3.b) Bestimmung einer HBM-II-analogen Luftkonzentration

Eine HBM-II-analoge Luftkonzentration muss in einer Höhe liegen, bei der definitionsgemäß eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist. Nach der Interpolationsmethode [62, 63] kann aus der Bewertung einer tolerablen Luftkonzentration des OEHHHA auf eine solche Konzentration interpoliert werden. Dabei ist die oben genannte (Abschn. 10.3.a) TDI-analoge Luftkonzentration von $60 \mu\text{g/m}^3$ mit einem „Interpolationsfaktor“ (IF) zu multiplizieren, der sich als das geometrische Mittel aus den humanbezogenen Assessmentfaktoren (■ Tab. 5) errechnet. Bei der OEHHHA-Bewertung sind die humanbezogenen Assessment-

faktoren der Interspezies- und der Intraspeziesfaktor. Es ergibt sich damit eine HBM-II-analoge Luftkonzentration von $60 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \sqrt{(3 \times 10)} = 60 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 5,477 = 328,62 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Die weitere Ableitung eines HBM-II-Wertes kann somit auf einer Luftkonzentration von $330 \mu\text{g EGME}/\text{m}^3$ gründen.

10.3.c) Ableitung korrespondierender HBM-Werte

Wieder auf Grundlage des kinetischen Modells nach Gargas [26] und der Umrechnung gemäß Abschn. 5.2 können die in Abschn. 10.3.a und 10.3.b erhaltenen Ergebnisse in Urinkonzentrationen umgerechnet werden.

Entsprechend [PBPK-term 1] ergibt sich aus der Luftkonzentration von $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ein HBM-I-Wert (Urin) von $0,51 \text{ mg MAA}/\text{d}$ und aus der Luftkonzentration von $330 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ein HBM-II-Wert (Urin) von $2,8 \text{ mg MAA}/\text{d}$. Entsprechend [PBPK-term 2] sind dies als HBM-I-Wert $0,39 \text{ mg MAA}/\text{g Kreatinin}$ und als HBM-II-Wert $2,15 \text{ mg MAA}/\text{g Kreatinin}$.

11 Empfehlung der Kommission

Die verschiedenen Ableitungen (■ **Tab. 10**) kommen zu vergleichbaren Ergebnissen, die Verwendung der Arbeit von Hanley [35, 36] als Schlüsselstudie mit einer Benchmarkdosis als POD ergibt den niedrigsten HBM-II-Wert. Der toxikologische Endpunkt Teratogenität mit Ossifikationsstörungen beim Kaninchen ist auch für den Menschen relevant, da Einzelberichte über Fehlbildungen bei Arbeiterinnen existieren und Teratogenität auch für andere Glykolether und andere Spezies gut belegt ist. Da dieser sensible Endpunkt in den Humanstudien [51] und dem darauf basierenden BAT-Wert der DFG nicht berücksichtigt ist, wird der Ableitung anhand der Teratogenitätsstudie an Kaninchen gegenüber den Humanstudien der Vorzug gegeben. Für die konservativere Ableitung spricht auch, dass für strukturell verwandte Ethylen-Glykolether mit EAA als Metaboliten begründet anzunehmen ist, dass diese vergleichbar bzw. etwas schwächer teratogen wirken. Zudem ist nicht ausreichend sicher, ob synergistische Wechselwirkungen mit anderen teratogenen Stoffen

(z. B. Valproinsäure) ausgeschlossen werden können.

Wegen der geringen Unterschiede der Ergebnisse der HBM-Wert-Ableitungen mit den Endpunkten Hodentoxizität bzw. Reproduktionstoxizität wird kein eigener HBM-Wert für Männer und Kinder vorgeschlagen.

Der HBM-II-Wert wird mit $1,6 \text{ mg MAA}/\text{g Kreatinin}$,

der HBM-I-Wert mit $0,4 \text{ mg MAA}/\text{g Kreatinin}$ festgelegt.

Bei Überschreitungen der HBM-Werte ist zunächst eine Kontrolluntersuchung zu veranlassen. Bei Messwerten oberhalb des HBM-II-Wertes besteht Grund zur Besorgnis, da gesundheitliche Beeinträchtigungen grundsätzlich möglich sind. Es muss aber nicht unbedingt bei solchen Konzentrationen zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung kommen. In diesem Fall sollte deshalb eine umweltmedizinische Betreuung bzw. Beratung, ggf. auch eine längerfristige Beobachtung mit Überprüfung des Messwertes, angeboten werden. Eine bestätigte erhöhte Belastung sollte durch Beseitigung von spezifischen Expositionsquellen, soweit diese erkennbar sind, umgehend vermindert werden. Dazu können auch Raumluftuntersuchungen sinnvoll sein, um eine inhalative Exposition festzustellen. Anamnestisch ist gezielt auch der möglichen Hautresorption durch Fragen zur Verwendung von Reinigungs- und Pflegemitteln sowie Bauprodukten und Auswertung der Sicherheitsdatenblätter nachzugehen.

Anmerkung

Diese Stoffmonographie wurde von Birger Heinzow (Federführung), Rainer Konietzka, Thomas Goen, Wolfgang Heger und Jürgen Angerer mit einem Beitrag von H. v. Kleist (FU Berlin Fachbereich Mathematik und Informatik, Computational Pharmacometrics) erstellt und im Juni 2013 von der Kommission Human-Biomonitoring verabschiedet.

Literatur

1. Smallwood AW, DeBord KE, Lowry LK (1984) Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers and their proposed metabolites in blood and urine. *Environ Health Perspect* 57:249–253. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568298/>
2. Lin YS, Kupper LL, Rappaport SM (2005) Air samples versus biomarkers for epidemiology. *Occup Environ Med* 62(11):750–760. <http://oem.bmj.com/content/62/11/750.full.pdf+html>
3. Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Bekanntmachung des Umweltbundesamtes (2013) Richtwerte für Glykolether und Glykolester in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 56(2):286–320. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-012-1597-x>
4. Hartwig A (2009) 2-Methoxyethanol. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten und Einstufungen*. 47. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
5. Drexler H, Hartwig A (2009) 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR); Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen*, 16. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
6. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) (1995) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. *Technical Report 64*. Brussels, ISSN-0773-8072-64. <http://www.ecetoc.org/technical-reports>
7. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, 4. Aufl. *Technical Report 95*, Bd 1 and 2. Brussels. <http://www.ecetoc.org/technical-reports>
8. Johanson G (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. *Crit Rev Toxicol* 30(3):307–345. <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/10408440091159220>
9. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®) (2001) INC: documentation of the Threshold Limit Values (TLV®) and Biological Exposure Indices (BEI®), 7. Aufl. *Amer Conf of Governmental*, Cincinnati, ISBN: 978-1-882417-43-8 (Date published: 2001-09-01)
10. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyethyl Acetate SCOEL/SUM/120, September 2006. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:1BuaqVqtDJYJ:ec.europa.eu/social/BlobServlet%3FdocId%3D3865%26langId%3Den+&cd=2&hl=de&ct=clnk>
11. Dutch Expert Committee on Occupational Safety A Committee of the Health Council of the Netherlands (DECOS) (2011) Ethyleneglycol monomethyl ether (EGME) and ethyleneglycol monomethyl ether acetate (EGMEA). Health-based recommended occupational exposure limits to: the State Secretary of Social Affairs and Employment No. 2011/10, The Hague, June 24, 2011, ISBN: 978-90-5549-843-7. <http://www.gr.nl/en/publications/healthy-working-conditions/ethylene-glycol-monomethyl-ether-egme-and-ethylene-glycol-mo-0>

12. Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA) (2001/2002) Toxizität von Glykolethern. Projekt-Nr.: Tox 6, Welge P, Brüning Th, Wilhelm M, Käfferlein H. <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/pdf/tox6.pdf>
13. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (GESTIS-Stoffdatenbank). <http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>
14. Fromme H, Nitschke L, Boehmer S et al (2013) Exposure of German residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. *Chemosphere* 90(11):2714–2721. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653512014567>
15. Bundesarbeitsblatt (BARbBl) (1992) TRGS 609 – Ersatzstoffe, Ersatzverfahren und Verwendungsbeschränkungen für Methyl- und Ethylglykol sowie deren Acetate Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) Ausgabe Juni 1992 (BARbBl. 6/92 S. 41). <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-609.html>
16. Musu T (2005) REACH am Arbeitsplatz. Die potenziellen Vorteile der neuen europäischen Chemikalienpolitik für die Arbeitnehmer. ETUI-REHS, Europäisches Gewerkschaftsinstitut für Forschung, Bildung und Arbeits- und Gesundheitsschutz. <http://www.etui.org/>. <http://www.etui.org/Publications2/Guides/REACHing-the-workplace>
17. EU Richtlinie 97/56 (1997) Richtlinie 97/56/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Oktober 1997 zur sechzehnten Änderung der Richtlinie 76/769/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen
18. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Umweltbundesamt Forschungsbericht 205 61 234, UBA-FB 001131, WaBoLu-Hefte 05/2008, ISSN 1862–4340. <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/36333.pdf>. <http://opus.kobv.de/zlb/volltexte/2008/6696/pdf/3637.pdf>
19. Bekanntmachung des Umweltbundesamtes (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Ergebnisse des repräsentativen Kinder-Umwelt-Surveys (KUS) des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 51(1):109–112. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00103-008-0425-9>
20. Ostendorp G, Riemer D, Harmel K, Heinzow B (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. *Umweltmed Forsch Prax* 14(3):135–152. <http://www.ecomed-medizin.de/sj/ufp/Pdf/ald/10894>
21. Schumann R (2001) Kosmetik-Kommission des BgVV Bericht über die 62. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) am 16. Mai 2001 in Berlin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 44(10):1015–1017. <http://link.springer.com/article/10.1007/s001030100264>
22. Groeseneken D, Veulemans H, Massschelèin R, Van Vlem E (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 61(4):243–247. <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00381421>
23. Kezic S, Mahieu K, Monster AC, Wolff FA de (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 54(1):38–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1128633/>
24. Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 57:193–197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568269/pdf/envhper00451-0189.pdf>
25. Yokota K, Ikeda N, Johyama Y et al (2005) Urinary methoxyacetic acid as an indicator of occupational exposure to ethylene glycol dimethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 78:650–654
26. 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(1):53–62. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X00989282>
27. Hays SM, Elswick BA, Blumenthal GM, Welsch F, Conolly RB, Gargas ML (2000) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid disposition in pregnant rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 163(1):67–74. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X99988361>
28. 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(1):124–139. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/62/1/124.long>
29. Chang HY, Lin CC, Shih TS et al (2004) Evaluation of the protective effectiveness of gloves from occupational exposure to 2-methoxyethanol using the biomarkers of 2-methoxyacetic acid levels in the urine and plasma. *Occup Environ Med* 61(8):697–702. <http://oem.bmj.com/content/61/8/697.full>
30. Chang HY, Chia WC, Chou JS, Shih TS (2001) Using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to estimate the contribution of skin absorption resulting from exposure to 2-methoxyethanol (ME) vapor in the occupational environment. In: Hagberg M, Knave B, Lillienberg L, Westberg H (Hrsg) Exposure Assessment in Epidemiology and Practice Conference. June 11–15, 2001 in Epidemiology and Practice nr 2001:10 x2001. Göteborg, S 116–118. ISBN 91-7045-607-0. http://gupea.ub.gu.se/dspace/bitstream/2077/4264/1/ah2001_10.pdf
31. Shih TS, Liou SH, Chen CY, Chou JS (1999) Correlation between urinary 2-methoxyacetic acid and exposure of 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 56(10):674–678. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1757659/>
32. National Toxicology Program Toxicity Report Series (NTP) (1993) Technical Report on Toxicity Studies of Ethylene Glycol Ethers 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, 2-Butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) Administered in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3FX Mice. NIH Publication 93-3349 Number 26 July 1993 United States Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox026.pdf
33. Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 3(1):49–54. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/3/1/49.abstract>
34. Miller RR, Hermann EA, Young JT et al (1984) Ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether: metabolism, disposition, and subchronic inhalation toxicity studies. *Environ Health Perspect* 57:233–239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568305/pdf/envhper00451-0226.pdf>
35. Hanley TR Jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA (1984) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 75(3):409–422. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X84901789>
36. Hanley TR Jr, Young JT, John JA, Rao KS (1984) Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environ Health Perspect* 57:7–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568312/pdf/envhper00451-0015.pdf>
37. McGregor DB (1984) Genotoxicity of glycol ethers. *Environ Health Perspect* 57:97–103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568302/pdf/envhper00451-0102.pdf>
38. Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK et al (1995) Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the Semiconductor Health Study: agent-level analysis. *Am J Ind Med* 28(6):751–769. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700280610/pdf>
39. Eskenazi B, Gold EB, Lasley BL et al (1995) Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 28(6):833–846. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700280615/pdf>
40. Eskenazi B, Gold EB, Samuels SJ et al (1995) Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 28(6):817–831. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700280614/pdf>
41. Bolt HM, Golka K (1990) Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring: a case report. *Br J Ind Med* 47(5):352–353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1035173/>
42. Saavedra D, Artega M, Tena M (1997) Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 837:126–137. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1997.tb56870.x/pdf>
43. El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Morris DL, Legator MS (2002) Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: clinical and cytogenetic findings. *Arch Environ Health* 57(4):371–376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12530607>
44. Louise J, Bai Y, Verwei M et al (2010) Decrease of intracellular pH as possible mechanism of embryotoxicity of glycol ether alkoxyacetic acid metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 245(2):236–243. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X10000918>
45. Cherry N, Moore H, McNamee R et al (2008) Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med* 65(10):708–714. <http://oem.bmj.com/content/65/10/708.long>

46. Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: I. Evaluation of exposure. *Am J Ind Med* 14(5):497–507. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700140502/pdf>
47. Welch LS, Cullen MR (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 14(5):527–536. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700140504/pdf>
48. Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 14(5):509–526. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700140503/pdf>
49. Welch LS, Plotkin E, Schrader S (1991) Indirect fertility analysis in painters exposed to ethylene glycol ethers: sensitivity and specificity. *Am J Ind Med* 20(2):229–240. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700200209/pdf>
50. 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. <http://oem.bmj.com/content/57/5/348.long>
51. 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. <http://oem.bmj.com/content/60/2/130.long>
52. Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC et al (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health* 37(6):346–351. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00039896.1982.10667589#.UkQyn1O8euN>
53. Integrated Risk Information System (IRIS) (1991) 2-Methoxyethanol (CASRN 109-86-4) I.B. Reference Concentration for Chronic Inhalation Exposure (RfC). <http://www.epa.gov/iris/subst/0525.htm>
54. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) (2000) Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels CHRONIC TOXICITY SUMMARY ETHYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER. March 2000. http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=253
55. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) (2008) TSD for Noncancer RELs. ACUTE TOXICITY SUMMARY ETHYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER. June 2008. http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=107
56. Weiler S (2001) Dissertation: Zur arbeitsmedizinischen Bedeutung der Glykolether in Lacken und Farben – Entwicklung und Anwendung einer Methode zum Biomonitoring. <http://www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/2204>
57. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Analysen in biologischem Material. Bearbeitet von der Arbeitsgruppe „Analytische Chemie“ der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band X (Greim2006)
58. Söhnlein B (1996) Analytische Verfahren zur Bestimmung von Ethylenglykol, seinen Alkylethern und der Stoffwechselprodukte dieser Verbindungen in Körperflüssigkeiten zur Abschätzung eines berufsbedingten Gesundheitsrisikos, Erlangen, Nürnberg, Univ., Dissertation, 1–141. <https://getinfo.de/app/Analytische-Verfahren-zur-Bestimmung-von-Ethylenglykol/id/TIB-KAT%3A236132458>
59. Kommission Human-Biomonitoring, Bekanntmachung des Umweltbundesamtes, Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten (im Druck)
60. Schneider K, Kaiser E (2012) Anwendung des Benchmark-Verfahrens bei der Ableitung von HBM-Werten FKZ 363 01 383 Im Auftrag des Umweltbundesamtes, Freiburg
61. Kommission Human-Biomonitoring (2007) Bekanntmachung des Umweltbundesamtes Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50(2):251–254. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/Ableitung-HBM-Werte-Teil-II.pdf>
62. Empfehlung des Umweltbundesamtes (2003) Maßnahmewerte (MW) für Stoffe im Trinkwasser während befristeter Grenzwert-Überschreitungen gem. § 9 Abs. 6–8 TrinkwV 2001. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung beim Umweltbundesamt. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 46(8):707–710. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/mw_stoffe_im_tw.pdf
63. Dieter HH, Henseling M (2003) Kommentar zur Empfehlung: Maßnahmewerte (MW) für Stoffe im Trinkwasser während befristeter Grenzwert-Überschreitungen gem. § 9 Abs. 6–8 TrinkwV 2001. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 46(8):701–706. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-003-0680-8>