

Deckblatt zu 2-Methoxyethanol [109-86-4] und 2-Methoxyethylacetat [110-49-6]

BAT (2008)

15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

*Veröffentlichungen
in der MAK- und
BAT-Werte-Liste:*

2008

Festlegung eines BAT-Wertes (s. o.)

	2-Methoxyethanol	2-Methoxyethylacetat
MAK-Werte (2008)	1 mL/m³ ≙ 3,2 mg/m³	1 mL/m³ ≙ 4,9 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungs-faktor 8	Kategorie II, Überschreitungs-faktor 8
Hautresorption (1980)	H	H
Sensibilisierende Wirkung	–	–
Krebserzeugende Wirkung	–	–
Fruchtschädigende Wirkung (1985)	Gruppe B	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–	–
Synonyma	2-Methoxyethanol Ethylenglykolmono-methylether EGME	2-Methoxyethylacetat Ethylenglykolmono-methyletheracetat Methylglykolacetat 3-Oxabutylacetat



Deckblatt zu 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat

Bd. 1, Seite D 2

Grenzwerte in biologischem Material

Summenformel	$C_3H_8O_2$	$C_5H_{10}O_3$
	$H_3C-O-CH_2-CH_2-OH$	$H_3C-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$
Molekulargewicht	76,09 g/mol	118,13 g/mol
Schmelzpunkt	-85,1 °C	-65 °C
Siedepunkt	124,5 °C	145 °C
Dampfdruck bei 20 °C	11 hPa	4 hPa
Dichte bei 20 °C	0,965 g/cm ³	1,0009 g/cm ³

2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat

BAT (2008)

15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

	2-Methoxyethanol	2-Methoxyethylacetat
Synonyma	Ethylenglykolmono- methylether EGME	Ethylenglykolmono- methyletheracetat Methylglykolacetat 3-Oxabutylacetat
CAS-Nr.	109-86-4	110-49-6
Summenformel	$C_3H_8O_2$ $H_3CO-CH_2-CH_2OH$	$C_5H_{10}O_3$ $H_3CO-CH_2-CH_2OOC-CH_3$
Molekulargewicht	76,09 g/mol	118,13 g/mol
Schmelzpunkt	-85,1 °C	-65 °C
Siedepunkt	124,5 °C	145 °C
Dampfdruck bei 20 °C	11 hPa	4 hPa
Dichte bei 20 °C	0,965 g/cm ³	1,0009 g/cm ³
MAK-Werte (2008)	1 mL/m³ \triangleq 3,2 mg/m³	1 mL/m³ \triangleq 4,9 mg/m³
Hautresorption	H	H
Krebserzeugende Wirkung	-	-

Sowohl für 2-Methoxyethanol als auch 2-Methoxyethylacetat wurde bisher kein BAT-Wert abgeleitet. Die MAK-Werte für 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat wurden im Jahre 2008 von jeweils 5 mL/m³ (Henschler 1983, 1984) auf 1 mL/m³ abgesenkt (Hartwig 2009 a, b). Sowohl 2-Methoxyethanol als auch 2-Methoxyethylacetat sind mit „H“ markiert und der Schwangerschaftsgruppe „B“ zugeordnet. Seit 1994 sind beide Substanzen seitens der EU als reproduktionstoxisch eingestuft und dürfen in Konsumgütern nicht mehr verwendet werden (EU 1994). In den folgenden Ausführungen zur Ableitung eines BAT-Wertes werden in erster Linie diejenigen arbeitsmedizinischen, toxikologischen und epidemiologi-

schen Studien beschrieben, die sich mit der Wirkung von 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat am Menschen befassen und in denen gleichzeitig valide Aussagen zur Exposition vorliegen (Luftmessungen und/oder Messungen im biologischen Material). Zusätzlich finden In-vitro-Studien und Tierversuche Berücksichtigung, deren Ergebnisse direkte Rückschlüsse auf die Wirkung von 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat beim Menschen erlauben.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

1.1 Aufnahme

Neben der Aufnahme über die Lunge wird 2-Methoxyethanol vor allem über die Haut resorbiert. Speziell zur dermalen Resorption von 2-Methoxyethanol liegt eine Vielzahl von Untersuchungen vor. Im Gegensatz dazu wurden in der Literatur keine Studien zur inhalativen und dermalen Exposition von 2-Methoxyethylacetat gefunden.

Groeseneken et al. (1989) untersuchten die inhalative Aufnahme von 2-Methoxyethanol über Mund und Nase an fünf männlichen Freiwilligen nach Exposition gegenüber $15,9 \pm 0,9 \text{ mg/m}^3$ (ca. 5 mL/m^3) über einen Zeitraum von vier Stunden (jeweils 50 Minuten Exposition und 10 Minuten Pause). Dabei stellten die Autoren eine im Vergleich zu anderen Glykolethern hohe alveoläre Retentionsrate fest (definiert als Quotient zwischen retinierter und inhalierter Menge: $0,76 \pm 0,04$), die über den gesamten Expositionszeitraum konstant war ($F=0,97$). Die Autoren gehen daher von einer niedrigen alveolären Konzentration und von einer nahezu vollständigen Resorption desjenigen 2-Methoxyethanols in das Blut aus, welches den alveolaren Raum erreicht. Insgesamt wurde unter den experimentellen Bedingungen eine absolute Menge von $19,4 \pm 2,1 \text{ mg}$ 2-Methoxyethanol über vier Stunden mit einer Aufnahmerate von $97,1 \pm 7,9 \text{ } \mu\text{g/min}$ inhaliert. Dies entspricht einer Dosis von $0,25 \pm 0,03 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht.

Wesentlich umfangreichere In-vitro- und In-vivo-Studienergebnisse liegen zur Hautpenetration von 2-Methoxyethanol beim Menschen vor. In einer Studie von Dugard et al. (1984) an isolierter menschlicher Haut des Unterbauches (abdominale Epidermis) in vitro wurde eine Penetrationsgeschwindigkeit von $2,8 \pm 2,6 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ für 2-Methoxyethanol mit einer Penetrationsverzögerung von 1–3 Stunden bestimmt. Die Untersuchungen wurden in einer Glasdiffusionszelle unter direktem Kontakt der Haut mit 2-Methoxyethanol durchgeführt ($n=20$). 2-Methoxyethanol zeigte die höchste Permeabilität aller untersuchten Glykolether. Diese nahm mit höherem Molekulargewicht ab. Die Exposition rief eine leichte irreversible Schädigung der Barrierefunktion der Haut hervor, die von den Autoren anhand des Verhältnisses der Hautgängigkeit von tritiummarkiertem Wasser jeweils vor und nach

der Exposition gemessen wurde. Das Verhältnis der Hautpermeabilität von tritiummarkiertem Wasser wurde vor und nach Exposition gegen 2-Methoxyethanol zu 3,5 bestimmt (Wasser 1,5). Chemikalien, die bekanntermaßen einen stärkeren Hautschaden hervorrufen, wiesen jedoch wesentlich höhere Werte zwischen 13 (Chlorbenzol) und >1000 (Benzylamin) in den Versuchen auf. Insgesamt hielten es die Autoren daher für unwahrscheinlich, dass die leichte irreversible Schädigung der Haut durch 2-Methoxyethanol deren Permeabilität entscheidend beeinflusste. Die Studien standen im Einklang mit vorangegangenen Beobachtungen am Menschen, in denen eine um den Faktor 10 höhere Aufnahme von 2-Methoxyethanol im Vergleich zu Ethanol, Aceton oder Methylacetat beobachtet wurde (Nakaaki et al. 1980).

Die Permeationsgeschwindigkeit von 2-Methoxyethanol wurde in einer neueren Studie von Kežić et al. (1997) an fünf Freiwilligen ermittelt, die gegenüber flüssigem und dampfförmigem 2-Methoxyethanol exponiert wurden, und stimmte mit der von Dugard et al. (1984) gemessenen Permeationsgeschwindigkeit überein. Die aufgenommene Menge an 2-Methoxyethanol wurde mittels eines biologischen Monitorings von Methoxyessigsäure (Sammelurin über 48 Stunden) abgeschätzt. Die durchschnittliche Penetrationsrate von flüssigem 2-Methoxyethanol für 15 Minuten auf dem Vorderarm und der Hand betrug $2,9 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$. Die durchschnittliche Penetrationsrate von dampfförmigem 2-Methoxyethanol für 45 Minuten durch den Vorderarm und die Hand bei einer Konzentration von $4854 \pm 1307 \text{ mg/m}^3$ (10fach unterhalb der Sättigungskonzentration) wurde zu $36 \pm 14 \text{ cm/h}$ bestimmt. Die Ergebnisse wurden vergleichend denjenigen gegenübergestellt, die nach Inhalation gegenüber $42 \pm 2,2 \text{ mg/m}^3$ ermittelt wurden. Beim Vergleich der Expositionen über die Luft mit denjenigen über die Haut fanden die Autoren heraus, dass ca. 55% der Dosis über die Haut und 45% über die Lunge aufgenommen werden. Die aufgenommene Dosis bei einer Exposition der Hände und Vorderarme gegenüber flüssigem 2-Methoxyethanol für 60 Minuten ist dabei ca. 100fach höher als die entsprechend aufgenommene Dosis über die Lunge bei einer Exposition für acht Stunden gegenüber 5 mL/m^3 (16 mg/m^3). Die Berechnungen beruhen auf der vereinfachenden Annahme, dass die Hautpenetration auf Vorderarmen und Händen mit derjenigen des restlichen Körpers vergleichbar ist und Kleidung sowie höhere Körpertemperatur (37°C im Vergleich zu 20°C im Rahmen der Untersuchungen) keinen Einfluss auf die dermale Aufnahme besitzt. Insgesamt folgern die Autoren, dass – auch unter Berücksichtigung der vorangegangenen Veröffentlichungen von Dugard et al. (1984) und Groeseneken et al. (1989 b) – die dermale Resorption von 2-Methoxyethanol von herausragender Bedeutung am Arbeitsplatz ist und ein biologisches Monitoring durchgeführt werden sollte.

Shih et al. (2000 a) untersuchten die Aufnahme von dampfförmigem 2-Methoxyethanol an der Hand und am Vorderarm von Freiwilligen, die für vier Stunden gegenüber 25 mL/m^3 ($n=1$) und 300 mL/m^3 ($n=6$) exponiert wurden. Dabei wurden



insgesamt 7,0 und $65,3 \pm 25,0$ mg an 2-Methoxyethanol aufgenommen. Die entsprechenden Aufnahmeraten wurden zu $1,36 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ und $13,2 \pm 5,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ bestimmt. Die Permeationskonstante für 2-Methoxyethanol ($14,0 \pm 5,3 \text{ cm}/\text{h}$) war im Vergleich zu denjenigen anderer Lösungsmittel (Vergleich mit Literaturdaten) wesentlich höher, so dass die Autoren insgesamt der Hautgängigkeit von 2-Methoxyethanol eine große Bedeutung beimaßen. Die Ergebnisse von Shih et al. (2000 a) können nicht ohne Weiteres mit vorangegangenen Studien verglichen werden, da für die Bestimmung der Hautgängigkeit ein eigenes, selbst entwickeltes Kammerdesign entwickelt wurde. Dementsprechend lag die ermittelte Permeationskonstante von ca. $14 \text{ cm}/\text{h}$ wesentlich niedriger als diejenige in der Studie von Kežić et al. (1997; ca. $36 \text{ cm}/\text{h}$). Insgesamt kann jedoch aus den vorhandenen Studien geschlossen werden, dass die Aufnahme von 2-Methoxyethanol nicht nur in flüssiger Form über die Haut geschieht, sondern auch durch dermale Resorption nach Exposition gegenüber Dämpfen. Nach identischen Dosen ist dabei die dermal aufgenommene Menge an 2-Methoxyethanol über die Dampfphase mit der inhalativ aufgenommenen Menge an 2-Methoxyethanol vergleichbar (Groeseneken et al. 1986; Kežić et al. 1997; Shih et al. 2000 a). Hierbei wurde ein protektiver Faktor von 25% durch das Tragen von Kleidung bereits mit in die Berechnung der dermal aufgenommenen Menge einbezogen. Bei 2-Methoxyethanol handelt es sich damit um eine Substanz, bei der ein bedeutender Teil der Exposition (ca. 50%) über die dermale Aufnahme von dampfförmigem 2-Methoxyethanol bestimmt wird. Insgesamt kommt damit der dermalen Resorption von 2-Methoxyethanol eine – im Vergleich zu anderen hautgängigen Substanzen (z. B. N,N-Dimethylformamid) – noch wesentlich höhere Bedeutung zu und erfordert entsprechende Schutzmaßnahmen an Arbeitsplätzen, an denen mit 2-Methoxyethanol bzw. Lösungsmittelgemischen, die 2-Methoxyethanol enthalten, umgegangen wird.

1.2 Verteilung

Der Wasser/Blut-Verteilungskoeffizient als Maß für die Verteilung in wässrigen Kompartimenten des Körpers bzw. der Öl/Blut-Verteilungskoeffizient als Maß für eine Speicherung im Fettgewebe wurden beim Menschen mit 1,1 und 0,02 angegeben (Johanson und Dynesius 1988). Mit Ausnahme von Fettgewebe besitzt 2-Methoxyethanol das Potenzial, nach der Aufnahme schnell und gleichmäßig über den Körper verteilt zu werden. Weitere Daten zur Verteilung beim Menschen wurden nicht gefunden.

1.3 Metabolismus und Ausscheidung

Der Metabolismus von 2-Methoxyethylacetat und 2-Methoxyethanol beim Menschen und beim Tier ist in Abbildung 1 zusammenfassend gezeigt. Hinsichtlich des Metabolismus sind 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat nahezu identisch zu behandeln, da 2-Methoxyethylacetat schnell und quantitativ durch Carboxylesterasen zu 2-Methoxyethanol hydrolysiert wird (Groeseneken et al. 1989; Johanson und Dynesius 1988). 2-Methoxyethanol wird durch die Alkoholdehydrogenase zu 2-Methoxyacetaldehyd und dieses durch die Aldehyddehydrogenase weiter zu Methoxyessigsäure oxidiert.

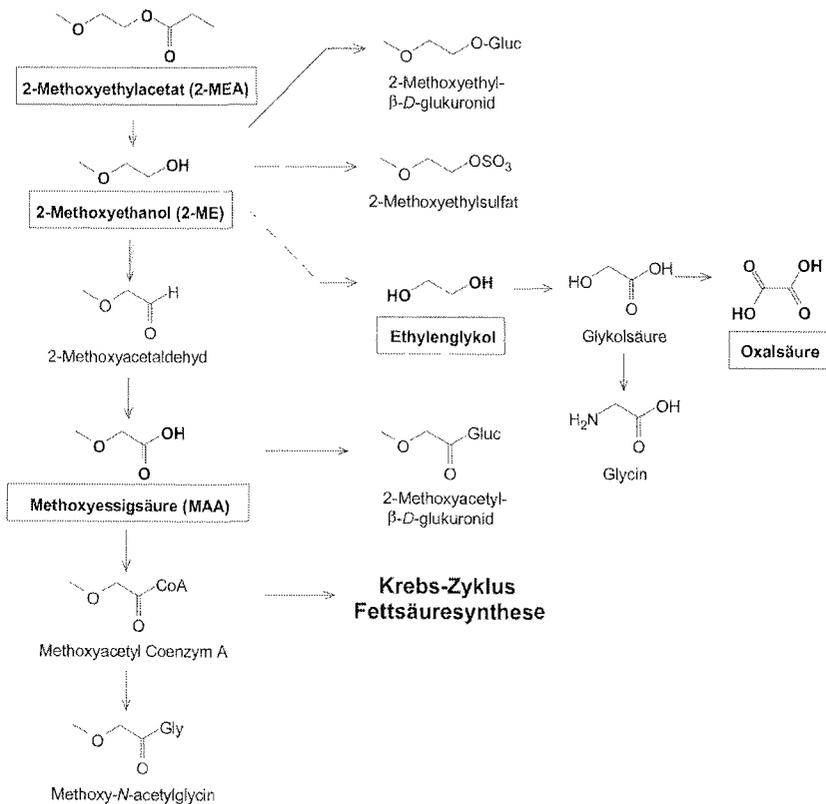


Abb. 1: Metabolismus von 2-Methoxyethylacetat (2-MEA) und 2-Methoxyethanol (2-ME) in tierexperimentellen Studien sowie der potenzielle Einfluss der entstehenden Stoffwechselprodukte auf verschiedene biochemische Prozesse (modifiziert nach Johanson 2000). Die Ausgangsverbindungen und bekannte Stoffwechselprodukte beim Menschen sind fett gedruckt und umrandet dargestellt.



2 Kritische Toxizität

Übersichten zur Toxikologie von 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat wurden durch die Kommission (Hartwig 2009 a, b; Henschler 1983, 1984) sowie von ECETOC (2005), Johanson (2000) und NIOSH (1991) publiziert.

Die einmalige orale Exposition (ca. 250 mL) führte zu toxischen Effekten an Leber, Niere und Pankreas und schließlich zum Tod aufgrund von Magenblutungen (Johanson 2000). Bei niedrigeren Aufnahmen (ca. 100 mL) wurden verzögerte toxische Effekte auf das Nervensystem im Sinne von Verwirrtheit, Schwäche, Übelkeit, Azidose, Hyperventilation, Herzrhythmusstörungen und – in einem Fall – von Nierenversagen beobachtet (Nitter-Hauge 1970). Allgemein wird angeraten, eine akute 2-Methoxyethanol-Intoxikation mit Ethanol zu behandeln, wobei Tierexperimente zeigen, dass zumindest die testikuläre Toxizität damit nicht unterdrückt werden kann (Morel et al. 1996).

Die Toxizität von 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat wird durch deren Metabolismus zu Methoxyessigsäure verursacht. Nach wiederholter chronischer Aufnahme werden beim Menschen primär Effekte auf das hämatopoetische System, bei Männern reduzierte Spermienzahlen sowie bei Frauen Aborte mit Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol in Verbindung gebracht. Quantitative Angaben zu den entsprechenden Expositionssituationen sind jedoch zumeist nicht vorhanden bzw. lückenhaft und die entsprechenden Personen waren zusätzlich gegenüber mehreren Lösungsmitteln gleichzeitig bzw. gegenüber weiteren Verbindungen aus der Substanzklasse der Glykolether exponiert. Ähnlich stellt sich die Situation bei den potenziell teratogenen Eigenschaften von Glykolethern dar. In den publizierten Einzelfallberichten bzw. Fall-Kontroll- und Kohortenstudien fehlen quantitative Angaben und damit valide und nachvollziehbare Angaben zur Exposition (ECETOC 2005; Hartwig 2009 a). Trotz dieser quantitativen Erkenntnislücken wurde durch Schenker et al. (1995) kritisch angemerkt, dass zumindest bei Frauen konsistente und qualitativ nachvollziehbare Berichte über eine positive Assoziation zwischen Aborten und einer Exposition gegenüber Glykolethern in der Halbleiterindustrie vorliegen. Dies würde sowohl für unterschiedliche Kohorten, publiziert von unterschiedlichen Autorengruppen, als auch für retrospektive und prospektive Studien sowie für Einzelfallberichte gelten. Gleichzeitig waren Glykolether unter der Vielzahl von unterschiedlichen Substanzen am Arbeitsplatz die einzigen Verbindungen, für die ein eindeutiges embryotoxisches Potenzial aus Tierversuchen bekannt ist. Neben den beschriebenen hämatotoxischen, reproduktionstoxischen und potenziell embryotoxischen Effekten beim Menschen zeigt die Mehrzahl der In-vitro-Untersuchungen und tierexperimentellen Studien weder für 2-Methoxyethanol noch für 2-Methoxyethylacetat genotoxische oder keimzellverändernde Eigenschaften (ECETOC 2005; Hartwig 2009 a). Zur Kanzerogenität von 2-Meth-

oxyethanol und 2-Methoxyethylacetat liegen keine aussagekräftigen Studien vor (Hartwig 2009 a, b).

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

Aufgrund der guten Hautresorption von 2-Methoxyethanol kann davon ausgegangen werden, dass eine dermale Aufnahme von 2-Methoxyethanol selbst unter optimalen Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz nicht zu vermeiden ist. Die Situation wird dadurch erschwert, dass für 2-Methoxyethanol auch eine Aufnahme aus der Gasphase über die Haut nachgewiesen wurde (Groeseneken et al. 1986; Kežić et al. 1997; Shih et al. 2000 a) und eine Kontamination der Haut mit flüssigem 2-Methoxyethanol nicht zwingend voraussetzend ist. Weiterhin wurden kurze Durchbruchraten sowohl für reines als auch in Lösungsmittelgemischen enthaltenes 2-Methoxyethanol für gängige Schutzhandschuhmaterialien nachgewiesen (Chang et al. 2004). Dies kann trotz der Verwendung von Handschuhen oder anderer persönlicher Schutzmaßnahmen zu einer Unterschätzung der tatsächlichen dermalen Aufnahme am Arbeitsplatz führen. Insgesamt sind damit Ergebnisse aus Studien zur Assoziation zwischen äußerer Belastung und innerer Dosis als unzuverlässig anzusehen und nicht für die Ableitung eines BAT-Wertes geeignet. In den folgenden Ausführungen werden sie deshalb lediglich kurz zusammengefasst.

Vincent et al. (1996) untersuchten die Zusammenhänge zwischen äußerer und innerer Exposition für 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat in unterschiedlichen Arbeitsbereichen auf Gruppenebene. Die höchsten inneren Expositionen wurden bei der Herstellung von Schaltkreiselementen gemessen. Diese wurden hauptsächlich durch die Verwendung von 2-Methoxyethanol verursacht (s. Tabelle 1). Individuelle Assoziationen zur Erstellung einer Regressionsgeraden bzw. Daten zum Probenahmetag (Beginn oder Ende der Arbeitswoche) liegen nicht vor. Die Untersuchungen stimmen mit den übrigen Daten aus der Literatur zur Verwendung von 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat in unterschiedlichen Industriebereichen überein.

Laitinen (1998) untersuchte den Zusammenhang zwischen der personenbezogenen äußeren und inneren Exposition von 2-Methoxyethylacetat in der Luft und Methoxyessigsäure im Urin von acht Beschäftigten in der Druckstoffzeichnung (Serigraphie). Die Daten zur äußeren Exposition wurden auf eine 8-stündige Expositionszeit normiert. Gleichzeitig wurden Urinproben der Vor- und Nachschicht bei den Beschäftigten (n=51) während der gesamten Arbeitswoche auf die Ausscheidung von Methoxyessigsäure untersucht. Fünf Personen wurden bis einschließlich Sonntag mittels Biomonitoring nachuntersucht. Aufgrund der langen Halbwertszeit



Tab. 1. Zusammenhang zwischen der Konzentration an 2-Methoxyethanol (2-ME) oder 2-Methoxyethylacetat (2-MA) in der Luft und der Ausscheidung an Methoxyessigsäure (MAA) im Urin in unterschiedlichen Arbeitsbereichen und Industriezweigen (Vincent et al. 1996)

Arbeitsbereich	äußere Belastung (mL/m ³) ¹	innere Belastung (mg/g Kreatinin) ²
	2-ME	MAA
PKW-Lackierung	<0,1 (<0,1–0,2)	<2,0
Farbenherstellung	<0,1	2,3 (<2,0–3,6)
Herstellung bedruckter Schaltkreiselemente	2,2 (<0,1–18,4)	39,2 (<2,0–121,4)
	2-MEA	
Farbenherstellung	<0,1 (<0,1–0,4)	2,3 (<2,0–3,6)
Herstellung bedruckter Schaltkreiselemente	<0,1 (<0,1–0,5)	39,2 (<2,0–121,4)
Möbellackierung	<0,1	2,3 (2,0–15,0)

¹ Mittelwerte und Bereiche von 2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat in der Luft

² Mittelwerte und Bereiche von Methoxyessigsäure in Urinproben der Nachschicht

von Methoxyessigsäure von mehr als 70 Stunden akkumuliert Methoxyessigsäure während der Arbeitswoche und wurde daher in dieser Studie auch am Wochenende noch in Konzentrationen von 3,6±7,7 mmol/mol Kreatinin (2,8±6,1 mg/g Kreatinin) ausgeschieden. Der Autor empfahl die Probenahme für ein biologisches Monitoring am Ende der Arbeitswoche. Gleichzeitig wies er darauf hin, dass eine Assoziation zwischen 2-Methoxyethanol oder 2-Methoxyethylacetat in der Luft (x in cm³/m³) und der Ausscheidung von Methoxyessigsäure im Urin (y in mmol/mol Kreatinin) nur nach 14–16 Stunden existiert. Die Regressionsgleichung lautet: $y=4,141x+0,6005$ ($R^2=0,5775$).

Shih et al. (1999 a, 2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Exposition bei 27 Arbeitern in der Herstellung von kupferlaminierten Schaltkreiselementen. Hierzu wurden zwei Gruppen, bestehend aus 18 regulär tätigen Beschäftigten und neun Beschäftigten mit Spezialarbeiten, gebildet (u. a. Mischen der Ausgangsmaterialien, Reinigen der Maschinen). Im Gegensatz zu der Studie von Laitinen (1998) waren die Arbeiter direkt gegenüber 2-Methoxyethanol exponiert, das in einem verwendeten Deck- bzw. Streichkleber („coating glue“) enthalten war (~70% 2-Methoxyethanol und 30% Aceton). Als Kontrollkollektiv wurde von den Autoren eine Gruppe von 20 Personen aus dem administrativen Bereich der Firma sowie von 10 Personen aus einem Produktionsprozess ohne Umgang mit 2-Methoxyethanol herangezogen. Die durchschnittliche personenbezogene äußere Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol während einer Arbeitswoche lag bei 4,46±2,56 mL/m³ für die regulär Beschäftigten, während sie für die Spezialarbeiten

81,6±111,7 mL/m³ betrug. Kein 2-Methoxyethanol konnte bei den Kontrollen nachgewiesen werden. Im Urin wurde ein konstanter Anstieg an Methoxyessigsäure während der Arbeitswoche sowohl bei den regulär Beschäftigten (von 10,6±5,9 auf 46,5±33,5 mg/g Kreatinin) als auch bei den Spezialarbeitern (von 10,2±9,0 auf 29,6±17,7 mg/g Kreatinin) beobachtet. Die relativ niedrige Ausscheidung bei den Spezialarbeitern wurde von den Autoren mit der nahezu ständigen Verwendung von Gummihandschuhen, Spritzschutz und Atemschutz (Kohlefiltermasken) begründet. Keine Methoxyessigsäure konnte in Urinproben der Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Werden die Spezialarbeiter bei der Berechnung der Regressionsgeraden aufgrund ihrer Schutzmaßnahmen ausgeschlossen, zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der mittleren äußeren Exposition während der Arbeitswoche und der inneren Exposition am Ende der Arbeitswoche ($\log [\text{Methoxyessigsäure (mg/g Kreatinin)}] = 0,0894 [\text{2-Methoxyethanol (mg/m}^3\text{)}] + 1,142$; $P=0,001$; $r_s=0,70$). Von den Autoren wurden weder Regressionsgeraden auf Basis individueller Werte erstellt, noch wurde eine Auswertung in Form doppelt linearer oder doppelt logarithmischer Daten präsentiert. Die Autoren schließen, dass Methoxyessigsäure ein sensitiver und valider Biomarker zur Bestimmung einer Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol ist.

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Hämatotoxische Effekte

Aus ersten Einzelfallberichten zur Hämatotoxizität liegen nur ungenügende bzw. keine quantitativen Angaben zur Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol vor.

Ohi und Wegman (1978) gaben bei zwei Arbeitern aus einem Textildruckbetrieb, die Knochenmarksdepression sowie toxische Enzephalopathie aufwiesen, eine ungefährte Exposition von 8 mL/m³ an, wobei am Arbeitsplatz zusätzlich eine Koexposition zu Monochlorbenzol (ca. 15 mL/m³) vorlag.

Cullen et al. (1983) beschrieben insgesamt sieben Personen (beschäftigt im Offsetdruck), von denen alle pathologisch auffällige Ergebnisse in Knochenmarksbiopsien aufwiesen. Es wurden jedoch keine quantitativen Aussagen zur Exposition gegenüber Glykolethern getroffen. Aufgrund qualitativer Recherchen zu den verwendeten Chemikalien am Arbeitsplatz wurde die Exposition gegenüber Glykolethern von den Autoren als ursächlich für die Effekte angesehen, vor allem, da Arbeitsstoffe mit bekannter Knochenmarkstoxizität, wie Benzol, nicht ermittelt werden konnten.

Cohen (1984) beschrieb erstmals in einer Kasuistik die hämatologischen Effekte von 2-Methoxyethanol während der Produktion von Mikrofilmen unter genaueren Angaben der Expositionsverhältnisse. Bei einer 32-jährigen männlichen Person wurden wenige Wochen nach Beginn der Arbeiten beim Zubereiten und der An-



wendung von 2-Methoxyethanol-haltigen Beschichtungsmaterialien klinische Anzeichen von Hämatoxizität im Rahmen von Routineuntersuchungen festgestellt. Gleichzeitig klagte der Beschäftigte über zunehmende Müdigkeit, reduzierte sportliche Fitness und Apathie. Die Leberfunktionswerte waren unauffällig. Die Autoren führten personenbezogene Luftmessungen am Arbeitsplatz mit vier Beschäftigten und jeweils 14 Einzelmessungen durch ($n=56$) und ermittelten eine mittlere Konzentration von 35 mL/m^3 ($18,2\text{--}57,8 \text{ mL/m}^3$) für 2-Methoxyethanol, von $1\text{--}5 \text{ mL/m}^3$ für Methylethylketon und zwischen $4,2$ und $12,8 \text{ mL/m}^3$ für Propylenglykolmonomethylether. Aufgrund der Vielzahl der Messungen kann die äußere Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol in diesem Einzelfallbericht als repräsentativ und valide für diesen Arbeitsplatz angesehen werden. Aufgrund der guten Hautgängigkeit von 2-Methoxyethanol ist jedoch anzunehmen, dass der Beschäftigte insgesamt einer sehr hohen inneren Dosis gegen 2-Methoxyethanol ausgesetzt war. Die Blutwerte normalisierten sich bei dem Beschäftigten nach seiner Versetzung in einen anderen Arbeitsbereich.

Hämatologische Effekte bei ansonsten unauffälligen Laborparametern für Leber und Niere wurden ebenfalls durch Lares et al. (1992) bei drei weiblichen Beschäftigten beim Verkleben von Celluloidglasrahmen mittels eines 2-Methoxyethanol-haltigen Klebers beschrieben. Dieser enthielt zu 70% 2-Methoxyethanol und zu 30% Aceton. Aufgrund des Ersatzes des 2-Methoxyethanol-haltigen Klebers durch einen neuen Klebstoff konnten keine Expositionsmessungen mehr durchgeführt werden. Jedoch betonen die Autoren, dass eine hohe dermale Exposition vorgelegen hat (Arbeiten ohne Handschuhe mit direktem Kontakt zu 2-Methoxyethanol) und dass sich die Blutwerte nach Einführung des neuen Klebmaterials normalisierten. Zusammen mit der Studie von Cohen (1984) sind die beobachteten hämatologischen Effekte nach Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol daher insgesamt als reversibel einzustufen.

Welch und Cullen (1988) untersuchten potenzielle hämatologische Effekte bei Malern auf Schiffswerften. Hierzu wurden von den Autoren die Hämoglobinwerte (Hb), das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV), das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH), dessen Konzentration (MCHC) sowie polymorphkernige Leukozyten (PML) und die Blutplättchen (BP) bei insgesamt 149 Personen untersucht (94 Schiffsmaler und 55 Kontrollen). Die Exposition wurde bei den Exponierten semiquantitativ, bei den Kontrollen rein qualitativ abgeschätzt. Basis waren sowohl personengebundene Luftmessungen als auch rein subjektive Einschätzungen zur Exposition aus der Vergangenheit unter Berücksichtigung der verwendeten Substanzen am Arbeitsplatz. Die Expositionsdaten wurden in einer separaten Publikation dargestellt (Sparer et al. 1988). Die äußere Belastung wurde bei den Exponierten zu ca. $1,4 \text{ mg 2-Methoxyethanol/m}^3$ ($0,5 \text{ mL/m}^3$) abgeschätzt. Aufgrund der unklaren Auswertung, der unvollständigen Beschreibung der angewandten Analyseverfahren sowie der Tatsache, dass in den Rückstellproben der angewendeten Far-

ben kein 2-Methoxyethanol nachgewiesen werden konnte, lassen die von den Autoren gelieferten Expositionsangaben keine Rückschlüsse auf die tatsächlichen Expositionsverhältnisse zu. Die Autoren führten auf Basis ihrer eigenen Angaben auch Analysen auf Methoxyessigsäure im Urin der potenziell exponierten Personen durch, jedoch wurden weder durch Welch und Cullen (1988) noch durch Sparer et al. (1988) entsprechende Werte genannt oder publiziert. Insgesamt fanden die Autoren für alle hämatologischen Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den exponierten Beschäftigten und den Kontrollen. Bei den Exponierten wurde lediglich ein Trend zu niedrigeren Hämoglobinwerten gefunden ($P=0,02$), während alle anderen fünf Parameter keine Veränderung zeigten. Die exponierten Beschäftigten und Kontrollen stimmten weder hinsichtlich ihrer Altersstruktur noch ihrer ethnischen Zusammensetzung, ihres Rauchverhaltens oder ihrer Beschäftigungsdauer überein. Gleichzeitig waren sie einer Reihe von anderen Verbindungen ausgesetzt inkl. den hämatotoxischen Verbindungen Blei und Benzol sowie 2-Ethoxyethanol. 54 der 94 exponierten Beschäftigten wurden regelmäßig einer Kontrolle von Blei im Blut unterzogen, da sie zusätzlich als potenziell bleiexponiert galten. Diese Informationen relativieren den von den Autoren gefundenen Trend zu niedrigeren Hämoglobinwerten. Die Autoren interpretieren ihre Daten dennoch im Sinne von hämatotoxischen Effekten, hervorgerufen durch Exposition gegenüber „Glykolethern“.

Shih et al. (2000 b) untersuchten in einem Kollektiv 51 Beschäftigte (46 Männer, 5 Frauen) aus zwei Betrieben zur Herstellung von kupferkaschierten Verbundmaterialien hinsichtlich hämatologischer Effekte des 2-Methoxyethanols. Letzteres wurde mit einem Anteil von 70% in einem Lösungsmittel-Kleber-Gemisch (Rest: 30% Aceton) am Arbeitsplatz eingesetzt. 121 Beschäftigte (93 Männer, 28 Frauen) aus einem nicht näher definierten weiteren Betrieb mit Laminierarbeiten, die lediglich „indirekt“ gegenüber 2-Methoxyethanol exponiert waren, dienten als Kontrollkollektiv. Die Kontrollgruppe war identisch mit den Exponierten hinsichtlich Alter und Rauchstatus, besaß jedoch einen höheren Anteil an Frauen und einen niedrigeren Body-Mass-Index. Die Ergebnisse wurden dementsprechend durch die Autoren hinsichtlich des Geschlechts stratifiziert. Die geometrische mittlere Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz wurde in den beiden Betrieben bei den exponierten Beschäftigten zu $4,0 \pm 2,9 \text{ mL/m}^3$ (Bereich: $0,65\text{--}30,0 \text{ mL/m}^3$, $n=55$) und $4,3 \pm 2,2 \text{ mL/m}^3$ (Bereich: $1,7\text{--}20,0 \text{ mL/m}^3$, $n=11$) bestimmt. Im Kontrollkollektiv wurden Expositionen zwischen der Nachweisgrenze und $0,28 \text{ mL/m}^3$ ermittelt. Die entsprechenden geometrischen mittleren Konzentrationen von Methoxyessigsäure im Urin wurden bei den Exponierten in den beiden Betrieben zu jeweils $20,0 \pm 2,2 \text{ mg/g}$ Kreatinin ($n=30$) und zu $20,9 \pm 2,2 \text{ mg/g}$ Kreatinin ($n=15$) bestimmt (Sakai et al. 1993). Die Werte lagen dabei insgesamt zwischen der Nachweisgrenze und $65,9 \text{ mg/g}$ Kreatinin. Bei den Kontrollen lagen die Werte bei $1,26 \text{ mg/g}$ Kreatinin (Bereich: Nachweisgrenze– $4,22 \text{ mg/g}$ Kreatinin). Die Autoren untersuchten die fol-



genden hämatologischen Parameter: Hämoglobin, Hämatokrit sowie die Zahl der Erythrozyten, Leukozyten und Blutplättchen. Für alle gemessenen Parameter waren die Effekte ausschließlich auf die exponierten männlichen Beschäftigten beschränkt. Sowohl für Hämoglobin und Hämatokrit als auch für die Erythrozytenzahl wurden bei den exponierten Männern signifikant niedrigere Werte als bei den männlichen Kontrollpersonen nachgewiesen. Auf Basis der von den Autoren gesetzten Abschneidekriterien von 135 g Hämoglobin/L Blut, 40% Hämatokrit und $4,5 \cdot 10^6$ Erythrozyten/ μL Blut wiesen 26%, 22% und 28% der exponierten männlichen Beschäftigten niedrigere Werte auf. Die entsprechenden Anteile im Kontrollkollektiv wurden zu 3%, 0% und 3% bestimmt. Keine signifikanten Unterschiede wurden bei der Anzahl der weißen Blutzellen und den Blutplättchen gefunden. Eine mit den Daten von Shih et al. (2000 b) durchgeführte multiple Regressionsanalyse (Shih et al. 2003) ergab eine statistisch signifikante Assoziation mit negativen Regressionskoeffizienten zwischen personenbezogener Methoxyessigsäure im Urin und den Werten von Hämoglobin ($P=0,005$; $r=-1,07 \pm 0,36$), Hämatokrit ($P < 0,001$; $r=-4,23 \pm 1,03$) und Erythrozytenzahl ($P < 0,001$; $r=-0,63 \pm 0,13$). Mit zunehmender Konzentration von Methoxyessigsäure im Urin nahmen die Werte der hämatologischen Parameter ab. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass 2-Methoxyethanol bei den hier vorliegenden Expositionen und damit einer mittleren Ausscheidung von ca. 20 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin (Bereich: $<\text{NWG} -65,9$ mg/g) als hämatotoxisch angesehen werden kann. Von den Autoren lagen keine Angaben zu den 95. Perzentilen der beiden Expositionsgruppen vor.

In einer Folgestudie (Shih et al. 2003) wurden 29 exponierte Beschäftigte und 90 nicht exponierte Kontrollpersonen aus dem oben genannten Betrieb 2½ und 6 Monate nach der ersten Untersuchung nachuntersucht. Die mittlere Exposition betrug in der Ausgangsuntersuchung bei den Exponierten $35,7 \pm 77,9$ mL/ m^3 (Bereich: 0,75–320 mL/ m^3 , $n=29$), während die mittlere Konzentration von Methoxyessigsäure im Urin zu $57,7 \pm 31,8$ mg/g Kreatinin bestimmt wurde (Bereich: 24,3–139,0 mg/g Kreatinin, $n=29$). Die entsprechenden Werte der Kontrollen im Betrieb lagen bei $0,2 \pm 0,3$ mL/ m^3 (Bereich: $<\text{NWG} -0,8$ mL/ m^3 , $n=9$) und $1,0 \pm 1,3$ mg/g Kreatinin (Bereich: $<\text{NWG} -4,2$ mg/g Kreatinin, $n=32$). Für die Kontrollen wurden im Gegensatz zu den Exponierten nicht alle Personen hinsichtlich ihrer äußeren und inneren Exposition untersucht und teilweise auch stationäre Luftmessungen durchgeführt. Ähnlich wie in der ersten Studie wurden ausschließlich bei den männlichen Beschäftigten ($n=24$) hämatologische Effekte in Form einer Erniedrigung des Hämoglobinwertes, des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl gefunden (42% gegenüber 3% in den Kontrollen). Die Anzahl der Blutplättchen, der weißen Blutzellen, Lymphozyten und Neutrophilen war unverändert. Nach dieser ersten Untersuchung wurden die Arbeitsschutzmaßnahmen verbessert, u.a. wurden die Arbeiter auf den Gebrauch von Gummihandschuhen bzw. Atemschutzmasken hingewiesen. In den Nachfolgeuntersuchungen nach 2½ und 6 Monaten wurden im

Gegensatz zur Ausgangsuntersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den exponierten Beschäftigten und Kontrollen gefunden. Es sank jedoch die mittlere äußere Exposition am Arbeitsplatz nach 2½ Monaten auf $2,7 \pm 1,5 \text{ mL/m}^3$ (Bereich: 0,2–10 mL/m^3 , $n=29$) und nach sechs Monaten auf $0,6 \pm 0,7 \text{ mL/m}^3$ (Bereich: 0,1–3,5 mL/m^3 , $n=29$). Die entsprechenden mittleren Konzentrationen von Methoxyessigsäure im Urin gingen ebenfalls auf $24,6 \pm 14,7 \text{ mg/g}$ Kreatinin (Bereich: 4,6–54,9 mg/g Kreatinin, $n=29$) und $13,5 \pm 10,6 \text{ mg/g}$ Kreatinin (Bereich: 1,0–25,2 mg/g Kreatinin, $n=29$) zurück. Auf Basis dieser Ergebnisse zogen die Autoren den Schluss, dass unter den herrschenden niedrigeren Expositionsbedingungen (d. h. den gemessenen 24,6 mg und 13,5 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin) keine hämatologischen Effekte des 2-Methoxyethanol zu beobachten sind und die durch 2-Methoxyethanol hervorgerufenen hämatologischen Effekte im Blut reversibel bzw. nur von kurzer Dauer sind. Diese Schlussfolgerungen stehen in gewissem Gegensatz zur Studie von Shih et al. (2000 b), bei der hämatologische Effekte bei einer mittleren geometrischen Konzentration von ca. 20 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin nachgewiesen wurden. Andererseits zeigen die Ergebnisse der Blutanalysen in der Interventionsstudie von Shih et al. (2003) eine weitere Verbesserung der Blutwerte nach 6 Monaten im Vergleich zu der Untersuchung nach 2½ Monaten, wobei nach 2½ Monaten möglicherweise noch vorhandene hämatologische Effekte durch Kompensationsreaktionen überdeckt worden sein könnten. Damit kann erst nach 6 Monaten und bei einer mittleren Konzentration von $13,5 \pm 10,6 \text{ mg/g}$ Kreatinin sicher davon ausgegangen werden, dass keine hämatologischen Effekte auftreten.

Hepatotoxische Effekte

Insgesamt liegt nur eine größere Studie zu hepatotoxischen Effekten beim Menschen nach Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol in der Literatur vor.

Loh et al. (2004) untersuchten dazu in dem bereits zuvor beschriebenen exponierten Kollektiv von Shih et al. (2000 b) bei 51 Beschäftigten in der Herstellung von kupferkaschierten Verbundmaterialien und 121 Kontrollpersonen auch die hepatotoxischen Effekte des 2-Methoxyethanols. Dazu wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten ca. 9 Blutproben je Beschäftigtem auf die folgenden Leberfunktionsparameter untersucht: Alanin- und Asparaginaminotransferase (ALT, AST), γ -Glutaminttransferase (γ -GT), alkalische Phosphatase (ALP), Albumin, Bilirubin, Glucose, Cholesterin und Triglyceride. Es wurde weder für die äußere noch die innere Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol eine positive Assoziation mit den gemessenen Leberfunktionswerten gefunden. Weiterhin wurden von den Autoren keine Unterschiede zwischen den exponierten Beschäftigten und den Kontrollpersonen hinsichtlich einer Leberfunktionsstörung bei den beschriebenen Expositions-



verhältnissen (ca. 20 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin) festgestellt. Die Ergebnisse stimmen überein mit Einzelfallberichten, in denen zwar hämatologische und neurotoxische Effekte nach Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol festgestellt wurden, aber gleichzeitige Messungen von Leberparametern Werte im jeweiligen Normbereich lieferten (Cohen 1984; Cullen et al. 1983; Larese et al. 1992; Ohi und Wegman 1978).

Reproduktionstoxische Effekte

In der Literatur finden sich nur wenige Studien am Menschen zu reproduktionstoxischen Eigenschaften mit gleichzeitigen semiquantitativen oder quantitativen Angaben zur Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol.

Welch et al. (1988) untersuchten 73 Maler einer Schiffswerft und 40 Kontrollpersonen aus dem Bürobereich dieser Werft hinsichtlich toxischer Effekte auf die Spermien. Die Anzahl der Personen variierte dabei je nach Parameter. Die mittlere Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol wurde zu 0,8 mL/m³ (2,6 mg/m³) bestimmt (Bereich: 0–5,6 mL/m³, 0–17,7 mg/m³). Gleichzeitig waren die Beschäftigten gegenüber 2-Ethoxyethanol und einer Vielzahl weiterer Verbindungen wie Blei oder Benzol exponiert (Sparer et al. 1988). Diese Exposition trat dabei wesentlich häufiger als diejenige gegenüber 2-Methoxyethanol auf. Da die Arbeiter jedoch ihre Arbeitsplätze während der Woche wechselten und 2-Methoxyethanol als der potentere Gefahrstoff hinsichtlich seiner reproduktionstoxischen Eigenschaften angesehen werden kann, wiesen die Autoren darauf hin, dass eine Unterscheidung zwischen von 2-Methoxyethanol und 2-Ethoxyethanol verursachten Effekten in ihrer Studie nicht möglich ist. Zusätzlich ergab die Arbeitsplatzbegehung ein hohes Potenzial einer dermalen Resorption. Die exponierten Beschäftigten und die Kontrollen unterschieden sich hinsichtlich ihres Alters, ihres Alkoholkonsums und ihrer Rauchgewohnheiten. Die Kontrollen waren älter und konsumierten mehr Alkohol, während der Anteil an Rauchern bei den exponierten Beschäftigten größer war. Unter Berücksichtigung dieser Unterschiede wurden zwischen den Exponierten und den Kontrollen keine Unterschiede hinsichtlich ihrer Fertilität nachgewiesen. Es wurden ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Viabilität, Mobilität und Morphologie der Spermien gefunden. Die Autoren stellten bei den Exponierten jedoch einen signifikant höheren pH-Wert des Samens und eine Zunahme an Oligospermie (13,5% bzw. 5% gegenüber 5% bzw. 1% in der Kontrolle) fest. Oligospermie wurde durch die Autoren als Spermienanzahl ≤ 100 Millionen/Ejakulat definiert. Sie wurde vor allem bei den Nichtrauchern beobachtet. Die Autoren folgerten, dass eine Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol und 2-Ethoxyethanol zu einer Reduktion der Spermienzahl unter den hier ermittelten Arbeitsplatz- und Expositionsbedingungen führt.

Veulemans et al. (1993) befragten und untersuchten 1019 Personen einer andrologischen Klinik, die anamnestisch in- bzw. subfertil diagnostiziert wurden, hinsichtlich einer möglichen Exposition gegenüber Glykolethern. Dabei bestimmten die Autoren die Konzentrationen von Methoxyessigsäure und Ethoxyessigsäure, einem Stoffwechselprodukt des 2-Ethoxyethanols, im Urin. Die Ergebnisse wurden mit den Angaben und Messwerten von 475 gesunden Kontrollen verglichen. Methoxyessigsäure wurde in der Urinprobe eines Patienten (3,2 mg/L) und in zwei Urinproben von Kontrollpersonen (2,1 und 2,3 mg/L) gefunden. Die Autoren zogen den Schluss, dass aufgrund der Latenzzeit zwischen Exposition und den unterschiedlichen Effekten auf die Spermienqualität sowie der niedrigen Anzahl an positiv getesteten Proben keine Rückschlüsse auf reproduktionstoxische Effekte von 2-Methoxyethanol gezogen werden können.

Shih et al. (2000 b) untersuchten Spermienproben von 14 exponierten Arbeitern und 13 Kontrollpersonen hinsichtlich der Anzahl der Spermien und ihrer Morphologie. Die Exposition lag bei ca. 20 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin. Mit Ausnahme des pH-Wertes, welcher signifikant niedriger in der Kontrollgruppe war, wurden keine weiteren Unterschiede in der Spermienanzahl oder Morphologie zwischen den exponierten Beschäftigten und den Kontrollpersonen unter den beschriebenen Expositionsbedingungen festgestellt. Das Ergebnis des signifikant erniedrigten pH-Wertes des Samens steht dabei im direkten Gegensatz zum Ergebnis der Studie von Welch et al. (1988) und zeigt, dass es sich bei der Messung des pH-Wertes nicht um einen diagnostisch validen Parameter handeln dürfte. Insgesamt sind bei einer Konzentration von 20 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin im Urin keine Effekte auf die Spermien erkennbar.

4 Auswahl der Indikatoren

Bei einer potenziellen Exposition gegenüber 2-Methoxyethanol ist grundsätzlich ein biologisches Monitoring zur Überwachung der Exposition erforderlich. Hierzu wird die Konzentration von Methoxyessigsäure im Urin der Nachschicht am Ende einer Arbeitswoche gemessen. Dafür sind folgende Gründe maßgeblich:

- (a) der an vielen Arbeitsplätzen vorhandene und unvermeidbare dermale Kontakt zu flüssigem 2-Methoxyethanol;
- (b) der im Vergleich zu anderen hautgängigen Substanzen (z. B. N,N-Dimethylformamid) wesentlich höhere Beitrag der dermalen Resorption von dampfförmigem 2-Methoxyethanol (s. Abschnitt 1.1). Dieser Anteil beträgt bis zu 50% der Gesamtexposition und



(c) die Akkumulation von Methoxyessigsäure während der Arbeitswoche aufgrund der langen Halbwertszeit von mehr als 70 Stunden beim Menschen (s. Abschnitt 3.1).

Die Anwendung eines biologischen Monitorings wird zusätzlich dadurch unterstützt, dass durch die nahezu quantitative Retention von 2-Methoxyethanol in der Lunge auch die pulmonale Ventilationsrate und damit die Schwere der Arbeit die tatsächlich aufgenommene Dosis von 2-Methoxyethanol direkt beeinflusst (Johanson 1988).

5 Untersuchungsmethoden

Die Bestimmung von Methoxyessigsäure und anderer Alkoxykarbonsäuren im Urin mittels Gaschromatographie wurde als zuverlässige und geprüfte Methode publiziert (Angerer und Schaller 2006). Bei einer alleinigen Analyse von Methoxyessigsäure im Urin kann auf die saure Hydrolyse verzichtet werden, da Methoxyessigsäure größtenteils unkonjugiert im Urin vorliegt. Die Analyse erfolgt mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS). Eine Methode auf Basis von GC-MS, jedoch ohne Derivatisation, wurde von Shih et al. (1999 b) beschrieben.

6 Hintergrundbelastung

Daten zur Hintergrundbelastung liegen nicht vor.

7 Evaluierung

Der empfindlichste Parameter einer Wirkung von 2-Methoxyethanol beim Menschen ist dessen Einfluss auf das erythropoetische System (Hämatotoxizität). Die Studie von Shih et al. (2003) zeigt einen dosisabhängigen Effekt mit negativem Regressionskoeffizienten zwischen der Ausscheidung von Methoxyessigsäure im Urin und den Parametern des Hämoglobins, des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl. Deutliche hämatologische Effekte wurden bei einer mittleren arithmetischen Konzentration von $57,7 \pm 31,8$ mg/g Kreatinin gefunden. In einer weiteren Studie konnten bei einer mittleren arithmetischen Konzentration von $24,6 \pm 14,7$ mg/g Kreatinin schwache hämatologische Effekte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Keine hämatologischen Effekte wurden bei einer Konzentration von $13,5 \pm 10,6$ mg/g beobachtet. In einer vorangegangenen Studie (Shih et al. 2000 b)

wurden bei einer mittleren geometrischen Exposition von $20,0 \pm 2,2$ mg/g Kreatinin und $20,9 \pm 2,2$ mg/g Kreatinin im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe hämatologische Effekte gefunden.

Aufgrund der genannten Ergebnisse und Schlussfolgerungen wird ein biologischer Arbeitsplatz-Toleranzwert (BAT-Wert) von

15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin

festgelegt.

8 Interpretation

Untersuchungen zur Einhaltung des BAT-Wertes von 2-Methoxyethanol müssen die lange Halbwertszeit von 2-Methoxyethanol bzw. Methoxyessigsäure im Körper von ca. 70 Stunden und die damit verbundene Akkumulation während der Arbeitswoche berücksichtigen. Bei potenziell gegen 2-Methoxyethanol exponierten Beschäftigten findet dementsprechend ein biologisches Monitoring im Abstand von mindestens einer Woche und zu den vorgegebenen Probenahmezeitpunkten (nach der Schicht am Ende der Arbeitswoche) statt. Der BAT-Wert für 2-Methoxyethanol gilt dann als eingehalten, wenn bei mehreren Untersuchungen einer Person die mittlere Konzentration von Methoxyessigsäure unterhalb des BAT-Wertes liegt. Durch die Definition des BAT-Wertes als Mittelwert mehrerer Biomonitoringuntersuchungen an einer Person weisen Einzelwerte oberhalb des BAT-Wertes nicht unbedingt auf eine Überschreitung des Grenzwertes hin. Dabei ist allerdings zu beachten, dass diese Überschreitungen keine Werte erreichen, die akut toxische Effekte befürchten lassen.

Bei der Arbeitsplatzbeschreibung und Beurteilung der Messergebnisse ist ebenfalls eine potentielle Koexposition gegen Ethylenglykoldimethylether (EGDME) zu berücksichtigen, dessen Metabolit Methoxyessigsäure ist (Yokota et al. 2005). Hier wurden bis zu 40 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin in Urinproben von zehn Beschäftigten gemessen, die bei der Herstellung von Lithiumbatterien gegen Ethylenglykoldimethylether exponiert waren (Yokota et al. 2007).

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,5–2,5 g/L liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.



9 Literatur

- Angerer J, Schaller KH (2006) Alkoxy-carbonsäuren im Urin als Metabolite von Glykolethern mit primärer Alkoholgruppe. In: Greim H (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 17. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Chang HY, Lin CC, Shih TS, Chan H, Chou JS, Huang YS (2004) Evaluation of the protective effectiveness of gloves from occupational exposure to 2-methoxyethanol using the biomarkers of 2-methoxyacetic acid levels in urine and plasma. *Occup Environ Med* 61: 697–702
- Cohen R (1984) Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production: a case report. *Am J Ind Med* 6: 441–446
- Cullen MR, Rado T, Waldron JA, Sparer J, Welch LS (1983) Bone marrow injury in lithographers exposed to glycol ethers and organic solvents used in multicolor offset and ultraviolet curing printing processes. *Arch Environ Health* 38: 347–354
- 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
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2005) Technical Report 95: The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, 4th Edition, Volume I and II, Substance Profiles, ECETOC, Brüssel
- EU (Europäische Union) (1994) Richtlinie 94/60/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 1994 zur vierzehnten Änderung der Richtlinie 76/769/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen, <http://eur-lex.europa.eu>
- Groeseneken D, van Vlem E, Veulemans H, Masschelein R (1986) Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *Br J Ind Med* 43: 62–65
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, van Vlem E (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 61: 243–247
- Hartwig A (2009 a) 2-Methoxyethanol. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 47. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hartwig A (2009 b) 2-Methoxyethylacetat. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 47. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Henschler D (1983) 2-Methoxyethanol. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 9. Lieferung, VCH, Weinheim
- Henschler D (1984) 2-Methoxyethylacetat. *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 10. Lieferung, VCH, Weinheim
- Johanson G (1988) Aspects of biological monitoring of exposure to glycol ethers. *Toxicol Lett* 43: 5–21
- Johanson G (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. *Crit Rev Toxicol* 30: 307–345
- Johanson G, Dynesius B (1988) Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br J Ind Med* 45: 561–564
- Kežić S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 54: 38–43
- Laitinen J (1998) Correspondence between occupational exposure limit and biological action level values for alkoxyethanols and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 117–124

- Larese F, Fiorito A, Zotti RD (1992) The possible haematological effects of glycol monomethyl ether in a frame factory. *Br J Ind Med* 49: 131–133
- Loh CH, Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, Liao GD, Liou SH (2004) Hepatic effects in workers exposed to 2-methoxy ethanol. *J Occup Environ Med* 46: 707–713
- Morel G, Lambert AM, Rieger B, Subra I (1996) Interactive effect of combined exposure to glycol ethers and alcohols on toxicodynamic and toxicokinetic parameters. *Arch Toxicol* 70: 519–525
- Nakaaki K, Fukabori S, Tada O (1980) An experimental study on percutaneous absorption of some organic solvents. *J Sci Labour* 12: 1–9
- NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) (1991) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether and their acetates. DHHS, CDC, NIOSH, Cincinnati, Ohio
- Nitter-Hauge S (1970) Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether. Report of two cases. *Acta Med Scand* 188: 277–280
- Ohi G, Wegman DH (1978) Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting. *J Occup Med* 20: 675–676
- Sakai T, Araki T, Masuyama Y (1993) Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 495–498
- Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels SJ, Saiki CL, Swan SH (1995) Association of spontaneous and other reproductive effects with work in semiconductor industry. *Am J Ind Med* 28: 639–659
- Shih TS, Liou SH, Chen CY, Chou JS (1999 a) Correlation between urinary 2-methoxy acetic acid and exposure of 2-methoxy ethanol. *Occup Environ Med* 56: 674–678
- Shih TS, Chou JS, Chen CY, Smith TJ (1999 b) Improved method to measure urinary alkoxyacetic acids. *Occup Environ Med* 56: 460–467
- Shih TS, Wang PY, Chen CY, Smith TJ, Hu YP (2000 a) Measurement of percutaneous uptake of 2-methoxy ethanol vapor in humans. *J Occup Environ Med* 42: 475–482
- Shih TS, Hsieh AT, Liao GD, Chen YH, Liou SH (2000 b) Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories. *Occup Environ Med* 57: 348–352
- Shih TS, Liou SH, Chen CY, Smith TJ (2001) Urinary 2-methoxy acetic acid accumulation in response to 2-methoxy ethanol exposure. *Arch Environ Health* 56: 20–25
- Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, Liao GD, Chen CY, Chou JS, Liou SH (2003) Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 60: 130–135
- Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene ethers on shipyard painters: I. evaluation of exposure. *Am J Ind Med* 14: 497–507
- Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med* 50: 71–78
- Vincent R, Rieger B, Subra I, Poirot P (1996) Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occup Hyg* 2: 79–90
- Welch LS, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 14: 527–536
- 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: 509–526
- Yokota K, Ikeda N, Johyama Y, Michitsuji H, Yamada S (2005) Urinary methoxyacetic acid as an indicator of occupational exposure to ethylene glycol dimethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 650–654

2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat

Bd. 1, Seite 20

Grenzwerte in biologischem Material

Yokota K, Ueno H, Ikeda N, Johyama Y, Michitsuji H, Yamada S (2007) Correlation between urinary methoxyacetic acid and exposure of ethylene glycol dimethyl ether in a lithium battery plant. *Int Arch Occup Environ Health* 81: 123–126

Autor: H. Käfferlein

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 27. Februar 2009