

# Diethylenglykol

[111-46-6]

## Nachtrag 2012

<b>MAK-Wert (1995)</b>	<b>10 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\hat{=}</math> 44 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2002)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (1995)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–

D

Zur Übertragung einer oralen Dosis aus einem Tierversuch auf eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz zieht die Kommission seit dem Jahr 2010 ein speziesspezifisches toxikokinetisches Verfahren (DFG 2010) heran. Anhand dieses Verfahrens wird geprüft, ob der MAK-Wert und die Zuordnung von Diethylenglykol zur Schwangerschaftsgruppe C auch weiterhin gerechtfertigt sind (Begründung 1995). Eine Literaturrecherche ergab neue Studien zu Wirkungsmechanismus, Toxikokinetik und Entwicklungstoxizität. Daneben wurden auch zahlreiche Studien über akute, zum Teil letale Vergiftungen beim Menschen veröffentlicht, die nachfolgend nicht weiter beschrieben werden, da sie für die Ableitung des MAK-Werts nicht relevant sind.

## Wirkungsmechanismus

Als für die Leber- und Nierentoxizität bei der Ratte verantwortliche Metaboliten wurden 2-Hydroxyethoxyessigsäure und Diglykolsäure identifiziert (Besenhofer et al. 2010). Diethylenglykol ist im Gegensatz zu Ethylenglykol nicht teratogen, vermutlich da im Metabolismus keine Glykolsäure entsteht (Ballantyne und Snellings 2005).

## Toxikokinetik und Metabolismus

Ratten erhielten per Schlundsonde 2000 oder 10 000 mg Diethylenglykol/kg KG oder 10 000 mg Diethylenglykol/kg KG mit dem Alkoholdehydrogenase-Inhibitor Fomepi-

## 2 Diethylenglykol

zol. Der Hauptmetabolit im 48-Stunden-Urin war 2-Hydroxyethoxyessigsäure. Geringe Mengen Diglykolsäure und Ethylenglykol wurden ebenfalls im Urin gefunden, nicht jedoch Oxalsäure oder Glykolsäure. Durch Fomepizol wurde die Bildung der 2-Hydroxyethoxyessigsäure und der Diglykolsäure verhindert (Besenhofer et al. 2010).

### Akute Toxizität

Die durch 10 000 mg Diethylenglykol/kg KG bei Ratten hervorgerufene Leber- und Nierentoxizität konnte durch den Alkoholdehydrogenase-Inhibitor Fomepizol gehemmt werden (Besenhofer et al. 2010).

### Entwicklungstoxizität

Die Daten zur fruchtschädigenden Wirkung von Diethylenglykol sind in der Begründung aus dem Jahre 1995 dargestellt.

Nach Schlundsondengabe von 1118, 4472 oder 8944 mg/kg KG und Tag über einen Zeitraum vom 6. bis zum 15. Gestationstag an CD-Ratten trat ab 4472 mg/kg KG und Tag bei den Muttertieren erhöhter Wasserkonsum, reduzierter Futterkonsum sowie reduzierte Körpergewichtszunahme auf. Bei 8944 mg/kg KG und Tag wurden Mortalität, klinische Zeichen von Toxizität, reduzierte Körpergewichtszunahme, verminderte Futterraufnahme und erhöhtes relatives Leber- und Nierengewicht beobachtet. Histopathologisch wurde eine Nierenschädigung bei den überlebenden Tieren festgestellt. Bei den Feten wurden vermehrt skelettale Variationen ab 4472 mg/kg KG und Tag beobachtet, und bei 8944 mg/kg KG und Tag war das Fetengewicht vermindert. Der NOAEL für Maternaltoxizität und Entwicklungstoxizität liegt bei 1118 mg/kg KG und Tag (Neeper-Bradley et al. 1983 in Begründung 1995). Die skelettalen Variationen wurden in einer weiteren Veröffentlichung näher beschrieben: In der mittleren Dosisgruppe war die Inzidenz an zweilappigen Thoraxzentren und gespaltenen vorderen Atlasbögen erhöht, in der hohen Dosisgruppe traten als skelettale Variationen zweilappige Thoraxzentren auf, und zudem wurde eine verzögerte Ossifikation (interparietal sowie im Thoraxzentrum) festgestellt. Diese Effekte auf das Skelett wurden mit dem reduzierten Fetengewicht und der Maternaltoxizität (siehe oben) in Verbindung gebracht (Ballantyne und Snellings 2005).

Bei CD-1-Mäusen zeigte sich nach Schlundsondengabe von 1250, 5000 oder 10 000 mg/kg KG und Tag vom 6.–15. Gestationstag in den beiden oberen Dosisgruppen Maternaltoxizität in Form von erhöhten Nierengewichten. Bei 10 000 mg/kg KG und Tag wurden reduziertes Fetengewicht, aber keine Missbildungen beobachtet. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 1250 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 5000 mg/kg KG und Tag (Bates et al. 1991 in Begründung 1995).

In einer seit der Begründung 1995 veröffentlichten Studie erhielten CD-1-Mäuse täglich per Schlundsonde 0, 559, 2795 oder 11 180 mg/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Gestationstag. Ab 2795 mg/kg KG und Tag trat erhöhter Wasserverbrauch auf, bei

11 180 mg/kg KG und Tag wurde Maternaltoxizität in Form von Mortalität und klinischen Symptomen von Toxizität beobachtet. Die Zahl der Implantationen war in allen Gruppen ähnlich der der Kontrolle. Das Fetengewicht war in der hohen Dosisgruppe signifikant reduziert. Variationen oder Missbildungen traten nicht vermehrt auf. Der NOAEL für Maternaltoxizität für die Maus beträgt 559 mg/kg KG und Tag und der für Entwicklungstoxizität 2795 mg/kg KG und Tag (Ballantyne und Snellings 2005). Bei Kaninchen wurden nach Schlundsondengabe von 100, 400 oder 1000 mg Diethylenglykol/kg KG und Tag zwischen dem 7. und 19. Gestationstag keine Effekte auf die Muttertiere und die fetale Entwicklung beobachtet (BG Chemie 1989 a in Begründung 1995). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen ist somit 1000 mg/kg KG und Tag, die höchste untersuchte Dosis.

## Bewertung

**MAK-Wert.** Der bisherige MAK-Wert von 10 ml/m<sup>3</sup> (44 mg/m<sup>3</sup>), ausgehend vom NOAEL von 50 mg/kg KG und Tag einer 225-Tage-Fütterungsstudie mit Ratten (Gaunt et al. 1976 in Begründung 1995), kann beibehalten werden, denn er berücksichtigte eine etwa 10-mal höhere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich zur Ratte, belegt anhand akuter Toxizitätsdaten.

**Spitzenbegrenzung.** Die kritische Wirkung ist systemisch, daher wird die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II beibehalten. Die Halbwertszeit des entscheidenden Metaboliten 2-Hydroxyethoxyessigsäure ist nicht bekannt. Da bei der Ratte die Halbwertszeit von Diethylenglykol 3,5 Stunden beträgt, ist die Halbwertszeit des Nachfolgemetaboliten 2-Hydroxyethoxyessigsäure mindestens ebenso lang. Die Halbwertszeit von Ethoxyessigsäure beim Menschen ist länger als bei der Ratte (Nachtrag „2-Ethoxyethanol“ 2001), somit wird die Halbwertszeit von 2-Hydroxyethoxyessigsäure beim Menschen sicherlich länger als 4 Stunden sein. Damit kann der Überschreitungsfaktor 4 bestätigt werden.

**Fruchtschädigende Wirkung.** In einer Pränatalstudie an der Ratte zeigten sich ab 4472 mg/kg KG und Tag skeletale Variationen und bei 8944 mg/kg KG und Tag reduzierte Fetengewichte. In entsprechenden Studien an der Maus traten ab 10 000 mg/kg KG und Tag reduzierte Fetengewichte auf. Bei Ratte bzw. Maus war ab 4472 bzw. 5000 mg/kg KG und Tag Maternaltoxizität festzustellen. Bei Kaninchen wurden bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Muttertiere und die fetale Entwicklung beobachtet. Die NOAEL für Entwicklungstoxizität in Studien mit Schlundsondengabe betragen 1118 mg/kg KG und Tag für Ratten, 5000 mg/kg KG und Tag für Mäuse und 1000 mg/kg KG und Tag für Kaninchen. Diethylenglykol wird vollständig von Ratten nach oraler Gabe resorbiert (Begründung 1995). Ähnliches wird auch für Mäuse und Kaninchen angenommen.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieser NOAEL in eine Konzentration in der Luft müssen die spezies-spezifischen Korrekturwerte bezüglich der toxikokinetischen Unterschiede zwischen Ratte, Maus bzw. Kaninchen und Mensch von 1:4, 1:7 und 1:2,4, die angenommene orale Resorption von 100% bei allen Spezies, das Körpergewicht von 70 kg, das Atemvolumen von 10 m<sup>3</sup> in 8 Arbeitsstunden und die angenommene 100%ige inhalative Resorption für den Menschen berücksichtigt werden. Damit errechnen

## 4 Diethylenglykol

sich entsprechende Diethylenglykol-Konzentrationen von 1957, 5000 bzw. 2917 mg/m<sup>3</sup>. Da diese Konzentrationen mindestens 44-fach höher sind als der MAK-Wert, wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C für Diethylenglykol beibehalten.

## Literatur

- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2010) MAK- und BAT-Werte-Liste 2010. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 46, Wiley-VCH, Weinheim
- Ballantyne B, Snellings WM (2005) Developmental toxicity study with diethylene glycol dosed by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Food Chem Toxicol* 43: 1637–1646
- Besenhofer LM, Adegboyega PA, Bartels M, Filary MJ, Perala AW, McLaren MC, McMartin KE (2010) Inhibition of metabolism of diethylene glycol prevents target organ toxicity in rats. *Toxicol Sci* 117: 25–35

abgeschlossen am 01.12.2010