

# Diethylenglykolmonomethylether

## MAK-Begründung

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

### Keywords

Diethylenglykolmonomethylether;  
Hodenatrophie; Fertilität;  
Entwicklungstoxizität;  
Metabolismus;  
MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration;  
Spitzenbegrenzung;  
Hautresorption

## Abstract

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) summarized and evaluated the data on diethylene glycol monomethyl ether [111-77-3] to derive an occupational exposure limit value (maximum concentration at the workplace, MAK value) considering all toxicological end points. Relevant studies were identified from a literature search and also unpublished study reports were used. Diethylene glycol monomethyl ether is not irritating to the skin or eyes of rabbits. At the maximum vapour concentration of 216 ml/m<sup>3</sup>, diethylene glycol monomethyl ether induced no effects in a 13-week inhalation study in rats. The NOAEC is therefore 216 ml/m<sup>3</sup> or higher. Taking into account the longer half-life of its toxic metabolite methoxyacetic acid in humans compared to rats, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 10 ml/m<sup>3</sup> has been derived from this study. Peak Limitation Category II with an excursion factor of 8 have been assigned because of the critical systemic effect and the long half-life of methoxyacetic acid. Diethylene glycol monomethyl ether is not clastogenic or mutagenic in vitro. Studies investigating its genotoxic or carcinogenic potential in vivo are not available. However, there is no corresponding structural alert. The critical end point of diethylene glycol monomethyl ether is developmental toxicity observed in rats and rabbits independent of maternal toxicity. The malformations are thought to be caused by the metabolite methoxyacetic acid. As the margins between the derived NOAELs and the MAK value are not sufficiently large, diethylene glycol monomethyl ether has been assigned to Pregnancy Risk Group B. Based on an in vitro skin absorption study, percutaneous absorption is expected to contribute significantly to systemic toxicity and diethylene glycol monomethyl ether has been designated with an “H”. A sensitizing potential is not expected based on the available data.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Diethylenglykolmonomethylether. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2024 Mrz;9(1):Doc003. [https://doi.org/10.34865/mb11177d9\\_1or](https://doi.org/10.34865/mb11177d9_1or)

Manuskript abgeschlossen:  
29 Mrz 2023

Publikationsdatum:  
28 Mrz 2024

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



<b>MAK-Wert (2023)</b>	<b>10 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≅ 50 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2023)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8</b>
<b>Hautresorption (2023)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2023)</b>	<b>Gruppe B</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
BAT-Wert (2023)	15 mg Methoxyessigsäure/g Kreatinin
Synonyma	DEGME Diethylenglykolmethylether Diglykolmonomethylether 2-(2-Methoxyethoxy)ethan-1-ol Methyldiglykol
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol
CAS-Nr.	111-77-3
Formel	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>
Molmasse	120,15 g/mol
Schmelzpunkt	< -84 °C; -70 °C (ECHA 2020)
Siedepunkt bei 1013 hPa	192–195 °C (ECHA 2020)
Dichte bei 20 °C	1,02–1,035 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2020)
Dampfdruck bei 25 °C	0,33 hPa (ECHA 2020)
log K <sub>OW</sub>	-0,47 bei 20 °C (ECHA 2020)
Löslichkeit	1000 g/l Wasser (mischbar) (ECHA 2020)
pKs-Wert	14,87 bei 25 °C (ber.) (ECHA 2020)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≅ 4,985 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≅ 0,201 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Hydrolysestabilität	k. A.
Verwendung	Hauptanwendung: Frostschutzmittel in Flugzeugtreibstoff; weitere Anwendungen: als chemisches Zwischenprodukt in der Synthese, als Lösungsmittel in Farben und Bodenpolituren, als Komponente in hydraulischen Bremsflüssigkeiten, in Reinigungs-, Wasch- und Desinfektionsmitteln (EU 2000)

Hinweis: Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Zitierte unveröffentlichte toxikologische Studien von Firmen wurden der Kommission zur Verfügung gestellt.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Diethylenglykolmonomethylether wird von Ratten nach oraler Aufnahme innerhalb von 24 Stunden zu mehr als 95 %, hauptsächlich in Form des Säuremetaboliten 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure, mit dem Urin ausgeschieden.

Diethylenglykolmonomethylether wirkt beim Kaninchen nicht haut- oder augenreizend. In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an F344-Ratten treten bis zur Dampfsättigungskonzentration von 216 ml/m<sup>3</sup> keine Effekte auf.

Empfindlichster Endpunkt aus den vorliegenden Studien mit wiederholter oraler Gabe ist eine leichte Erhöhung des Thymusgewichtes bei 500 mg/kg KG und Tag nach 20-tägiger Schlundsondengabe an männliche Wistar-Ratten. Weibliche Tiere zeigen diesen Effekt bei kürzerer Expositionszeit von zwölf Tagen ab 2000 mg/kg KG und Tag. Bei Wistar-Ratten kommt es nach fünftägiger oraler Gabe bei 2000 mg/kg KG und bei Albino COBS CD BR-Ratten nach sechs Wochen bei 3600 mg/kg KG und Tag zu einem erniedrigten relativen Testesgewicht.

Diethylenglykolmonomethylether wirkt in Bakterien nicht mutagen und induziert in V79-Zellen keine Chromosomenaberrationen. Es gibt weder Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung in vivo noch zur Kanzerogenität. Aus der Struktur ergibt sich kein derartiger Verdacht.

Es liegen keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung von Diethylenglykolmonomethylether vor.

Diethylenglykolmonomethylether wirkt in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten nach Schlundsondengabe entwicklungstoxisch und teratogen. Ab 600 mg/kg KG und Tag kommt es ohne Maternaltoxizität bei den Feten zu erniedrigtem Körpergewicht, reduzierten Ossifikationen von Sternebrae und Wirbeln sowie viszerale Variationen (Thymusreste am Hals, erweiterte Nierenbecken). Mit zunehmender Dosis treten vermehrt skelettale Variationen und Fehlbildungen von Wirbeln und Rippen sowie viszerale Variationen und Fehlbildungen, vor allem des kardiovaskulären Systems, auf. Bei Kaninchen führt Diethylenglykolmonomethylether in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach dermal-okklusiver Verabreichung ab 250 mg/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität bei den Feten vermehrt zu skelettalen Variationen an den Halswirbeln und verzögerten Ossifikationen des Zungenbeins.

## 2 Wirkungsmechanismus

In einer Untersuchung der potenziellen endokrinen Aktivität von Diethylenglykolmonomethylether an fünf Kernrezeptoren mit Hilfe von Reporter-Gen-Assays an der endometrialen Adenokarzinom-Zelllinie (Ishikawa) betragen die IC<sub>10</sub>-Werte (mediane effektive Konzentration, die den Wert der Positivkontrolle um 10 % reduziert) etwa  $1 \times 10^{-7}$  M für anti-östrogene Wirkung,  $5 \times 10^{-5}$  M für anti-androgene und  $5 \times 10^{-5}$  M für anti-glucocorticoide Wirkung (aus Graphik abgelesen). Die agonistische bzw. antagonistische Wirkung wurde in Relation zur Positivkontrolle (17-β-Estradiol und Dihydrotestosteron) berechnet. Eine anti-thyroide oder anti-progesterone Wirkung durch Diethylenglykolmonomethylether wurde nicht beobachtet (Positivkontrollen Triiodthyronin (T3) und Progesteron). Die anti-androgene Aktivität wurde in einem Reporter-Gen-Assay in HepG2-Zellen bestätigt (Kassotis et al. 2014, 2015; ohne Verfasser:in 2015). Den Ergebnissen nach hätte Diethylenglykolmonomethylether eine schwache anti-östrogene, -androgene und -glucocorticoide Wirkung. Allerdings sind Methodenbeschreibung und Ergebnisdarstellung schwer nachzuvollziehen, Angaben zur eingesetzten Konzentration der Positivkontrolle Dexamethason widersprechen sich im Methoden- und Ergebnisteil und wurden im Corrigendum nicht berichtet. Hingegen weisen validierte Modelle in der ToxCast-Datenbank nicht auf agonistische oder antagonistische Effekte hin (US EPA 2020).

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Zur inhalativen Aufnahme von Diethylenglykolmonomethylether und zur Verteilung liegen keine Daten vor.

Diethylenglykolmonomethylether wird von Ratten nach oraler Aufnahme (siehe [Abschnitt 3.2](#)) innerhalb von 24 Stunden zu mehr als 95 % hauptsächlich in Form des Säuremetaboliten 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure mit dem Urin ausgeschieden, was zeigt, dass der Stoff vollständig resorbiert wird und eine relativ kurze Halbwertszeit hat (siehe [Tabelle 1](#)). Die Studie zeigt auch, dass die Halbwertszeit von Methoxyessigsäure bei sehr hoher Dosis signifikant ansteigt (ECHA 2020; EU 2000; Health Council of the Netherlands 2017).

**Tab. 1** Metaboliten im Urin 0–24 h und 24–48 h nach oraler Verabreichung von Diethylenglykolmonomethylether an Ratten in % der verabreichten Dosis (ECHA 2020)

	Dosis [mg/kg KG]					
	500		1000		2000	
	0–24 h	24–48 h	0–24 h	24–48 h	0–24 h	24–48 h
MEAA	93,2	1,4	89,7	1,2	86,2	1,0
MAA	1,1	0,3	0,7	0,3	0,5	0,3
DEG	2,9	0,0	2,3	0,0	2,2	0,0
DEG-Glucuronid	1,0	0,0	0,8	0,0	0,7	0,0
DEGME	3,4	0,0	3,6	0,0	4,9	0,0

DEG: Diethylenglykol; DEGME: Diethylenglykolmonomethylether; MAA: Methoxyessigsäure; MEAA: 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure

Für Methoxyessigsäure, ein Metabolit von Diethylenglykolmonomethylether, wird für den Menschen nach inhalativer Exposition gegen 16 mg 2-Methoxyethanol/m<sup>3</sup> eine Eliminationshalbwertszeit von 77 Stunden angegeben (Groeseneken et al. 1989; Hartwig 2009 a). Für männliche bzw. weibliche Ratten wird nach intraperitonealer Gabe von 100 mg 2-Methoxyethanol/kg KG eine Eliminationshalbwertszeit von 12 und 14 Stunden berichtet (Aasmoe und Aarbakke 1997; Hartwig 2009 a). Nach oraler Applikation von 2-Ethoxyessigsäure ist die Halbwertszeit bei Ratten sechsmal kürzer als beim Menschen. Daher ist anzunehmen, dass auch bei Diethylenglykolmonomethylether die Halbwertszeiten der Säuremetaboliten beim Menschen länger sind als bei Tieren (SCOEL 2001).

Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit 98 %) penetrierte die menschliche Haut *in vitro* mit einer Geschwindigkeit von 0,206 mg/cm<sup>2</sup> und h. Die Permeabilitätskonstante betrug  $2,06 \times 10^4$  cm/h (Dugard et al. 1984). Unter Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche würde dies einer Aufnahmemenge von 412 mg entsprechen.

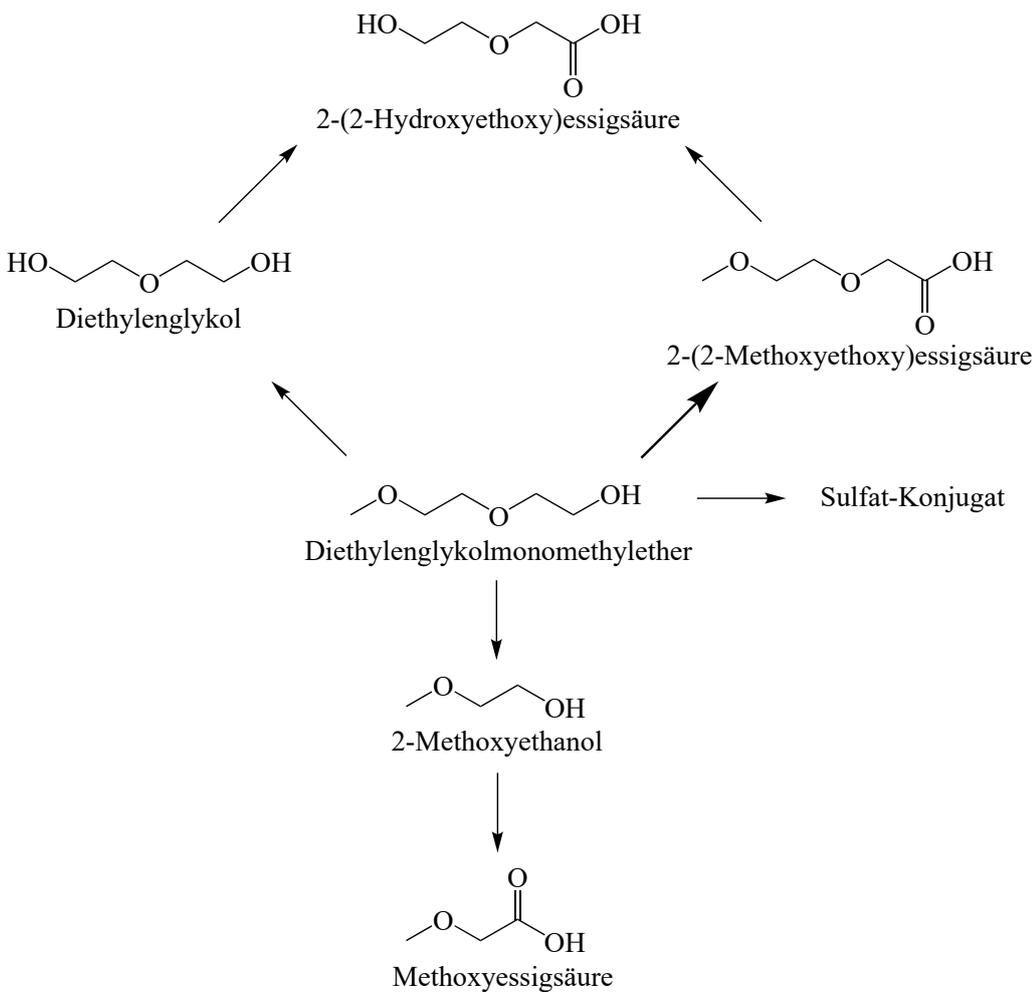
In einer *In-vitro*-Untersuchung zur Permeabilität von Rattenhaut für Diethylenglykolmonomethylether betrug die Penetrationsrate für das Stratum corneum 0,051 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde. Der Permeabilitätskoeffizient betrug  $8,0 \times 10^{-2}$  cm/h (McDougal et al. 2000).

### 3.2 Metabolismus

Jeweils vier männliche Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe erhielten via Gavage einmalig Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit 99,8 %) in Dosierungen von 500, 1000 oder 2000 mg/kg KG. Der Urin wurde zwei Tage lang jeweils 24 Stunden gesammelt (0–24 h, 24–48 h) und von jedem Tier einzeln analysiert. Die Wiederfindung betrug 95,9–103,3 %. Da bekannt war, dass praktisch alle Metaboliten von Glykolethern über den Urin ausgeschieden werden, sollte in dieser Studie in erster Linie das Vorhandensein von Methoxyessigsäure als Indikator für den Stoffwechselweg und die Bedeutung dieses Metaboliten für die potenzielle Toxizität untersucht werden. Es wurde daher ein analytischer Ansatz mit nicht radioaktiv markierten Substanzen entwickelt, um die Metaboliten im Urin zu ermitteln. Alle erwarteten Metaboliten konnten nachgewiesen werden, wobei 2-(2-Methoxyethoxy)essigsäure mit 87–95 % dominierte. Außerdem wurde 0,8–1,4 % der verabreichten Dosis von Diethylenglykolmonomethylether als Methoxyessigsäure gefunden, wobei der Anteil mit zunehmender Dosis abnahm. Dies zeigt, dass die Oxidation der Hydroxygruppe der vorherrschende Stoffwechselweg war, aber ein kleiner Teil der Substanz durch Spaltung der Etherbindung metabolisiert wurde. In geringen Mengen wurde auch nicht metabolisierter Diethylenglykolmonomethylether, das Glucuronid-Konjugat und Diethylenglykol nachgewiesen. Die wichtigsten (erwarteten) Metabolitenanteile aller drei Dosierungen und ihre Konzentrationsanteile sind in der [Tabelle 1](#) aufgelistet. Darüber hinaus zeigten sich Spuren von drei weiteren Metaboliten. Einer davon konnte als Sulfatkonjugat (ca. 0,02 %) identifiziert werden, die beiden anderen

wurden nicht identifiziert, wobei einer davon Stickstoff enthielt. Da die unbekannt Metaboliten nicht mehr als ca. 0,1% ausmachten, wurde ihre Identifizierung nicht für notwendig erachtet (ECHA 2020; EU 2000; Health Council of the Netherlands 2017). Die Daten sind aus einer unveröffentlichten Studie aus dem Jahr 2017. Nahezu identische Daten publizierten Kelsey et al. (2020), diese stammen aus demselben Labor und vermutlich aus derselben Untersuchung.

Der vermutete Metabolismus von Diethylenglykolmonomethylether ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.



**Abb. 1** Metabolismusschema von Diethylenglykolmonomethylether nach ECHA (2019) und Kelsey et al. (2020)

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur Daten zu den Endpunkten sensibilisierende Wirkung und Reproduktionstoxizität vor.

### Allergene Wirkung

Ein sekundär zitierter, unvollständig dokumentierter Maximierungstest an 25 Freiwilligen mit einer 20%igen Testzubereitung von Diethylenglykolmonomethylether in Vaseline verlief negativ (Opdyke 1974).

## Atemwegssensibilisierende Wirkung

In einer Studie zur Hintergrundbelastung in Innenräumen wurde ein Zusammenhang zwischen der Raumluftkonzentration flüchtiger organischer Verbindungen (u. a. Glykolether) in Schlafräumen und allergischen Erkrankungen sowie IgE-Sensibilisierungen bei Kindern im Vorschulalter untersucht. Flüchtige organische Verbindungen werden im Haushalt von Baustoffen, Farben, Möbeln, Teppichen, TV-Geräten etc. emittiert. Die Hintergrundbelastung durch Diethylenglykolmonomethylether in Schlafzimmern von Kindern, die keine Beschwerden hatten, lag bei  $3,91 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,59–5,90). Bei drei von 198 Kindern, die unter Asthma litten (zwei davon auch unter Rhinitis und Ekzem) wurden unter anderem statistisch signifikant höhere Raumluftkonzentrationen von Diethylenglykolmonomethylether detektiert (geometrischer Mittelwert  $7,41 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (95%-KI: 2,03–27,04)). Es wurde jedoch keine weitergehende Untersuchung durchgeführt um festzustellen, ob eine Sensibilisierung gegen Diethylenglykolmonomethylether oder andere Glykolether vorlag (Choi et al. 2010). Rückschlüsse auf eine mögliche sensibilisierende Wirkung von Diethylenglykolmonomethylether können nicht gezogen werden.

Daten zu einer beruflichen Exposition liegen nicht vor.

## Reproduktionstoxizität

In einem Fallbericht aus der Türkei wird über einen fünfjährigen Jungen mit einer angeborenen Fehlbildung, einem retrokavalen Harnleiter, sowie Anomalien des kardiovaskulären und skelettalen Systems berichtet. Die Mutter war während ihrer Schwangerschaft und davor sieben Jahre lang in einer Textilfabrik gegen Farbstoffe exponiert. Die Autoren diskutieren eine mögliche Exposition gegen Diethylenglykolmonomethylether (Karaman et al. 2002). Da es weder Messwerte noch Belege gibt, dass überhaupt eine Exposition gegen die Substanz stattgefunden hat, wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer Studie aus dem Jahr 1984 mit fünf männlichen und fünf weiblichen Wistar-Ratten, sowie einer Studie aus dem Jahr 1960 mit drei männlichen und drei weiblichen Ratten (k. A. zum Stamm) wurden die Tiere sechs bzw. acht Stunden gegen mit Diethylenglykolmonomethylether gesättigte Luft exponiert. Die geschätzte Expositionskonzentration betrug  $1200 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Es wurden keine Anzeichen von Toxizität und keine Mortalität beobachtet (ECHA 2020).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Eine Studie aus dem Jahr 1981 untersuchte die akute orale Toxizität an männlichen CD/BR-Ratten mit und ohne vorherigem Fasten (16 bis 20 Stunden). Jeweils fünf Tieren pro Dosisgruppe wurde Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit > 99,5%) ohne Vehikel mit der Schlundsonde verabreicht. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Die  $\text{LD}_{50}$  für vorab gefastete Tiere betrug  $7128 \text{ mg}/\text{kg KG}$ , für nicht gefastete  $12\,410 \text{ mg}/\text{kg KG}$ . Mortalität trat vom 1. bis 10. Tag auf, vorwiegend innerhalb der ersten drei Tage. Die klinischen Symptome waren in beiden Untersuchungen Inaktivität, Atemnot, schnelle Atmung, Anorexie, leichte bis mäßige Schwäche, Zittern und Erschöpfung. Gestorbene Tiere wiesen blutigen Urin und/oder Blut im Magen und Darm auf. Diese Zustände wurden bei Überlebenden, die am Ende der Studie einer Nekropsie unterzogen wurden, nicht festgestellt. Bei den Tieren, die der höchsten Dosis (k. A.) ausgesetzt waren, wurde Hämaturie festgestellt (ECHA 2020).

Eine ebenso angelegte Untersuchung aus dem Jahr 1981 an männlichen CD-1-Mäusen ergab  $\text{LD}_{50}$ -Werte für vorab 16 bis 20 Stunden gefastete Tiere von  $7128 \text{ mg}/\text{kg KG}$ , für nicht gefastete von  $8188 \text{ mg}/\text{kg KG}$ . Zu den Vergiftungssymptomen

gehörten Atemnot, schnelle Atmung, Anorexie, leichte bis mäßige Schwäche, Zittern und Erschöpfung. Mortalität trat vom 1. bis 10. Tag auf, vorwiegend innerhalb der ersten drei Tage. Auch hier wiesen die gestorbenen Tiere blutigen Urin und/oder Blut im Magen und Darm auf (ECHA 2020).

Diese und weitere ältere orale LD<sub>50</sub>-Studien sind in [Tabelle 2](#) aufgelistet.

**Tab. 2** Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Verabreichung von Diethylenglykolmonomethylether (ECHA 2020)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Dosis [mg/kg KG]	Endpunkt	Literatur
Ratte, CD/BR, 5 ♂	7128 12 410	LD <sub>50</sub> für vorab gefastete Tiere LD <sub>50</sub> für nicht vorab gefastete Tiere	Studie von 1981
Ratte, Wistar, 5 ♂, 5 ♀	ca. 6800–6900 (6,7 ml/kg KG)	LD <sub>50</sub>	Studie von 1960
Ratte, k. A. zum Stamm, 5 ♂, 5 ♀,	ca. 6500–6600 (6,4 ml/kg KG)	LD <sub>50</sub>	Studie von 1960
Ratte, Wistar, 10 ♂	9210	LD <sub>50</sub>	Studie von 1941
Ratte, ♂, k. w. A.	> 5000 (keine Mortalität) und > 10 000 (100% Mortalität)	LD <sub>50</sub>	Studie von 1943
Maus, CD-1, 5 ♂	7128 8188	LD <sub>50</sub> für vorab gefastete Tiere LD <sub>50</sub> für nicht vorab gefastete Tiere	Studie von 1981
Kaninchen, k. A. zum Stamm, 8 ♂, 8 ♀	> 4000	LD <sub>50</sub>	Studie von 1961
Kaninchen, k. w. A.	> 6300	LD <sub>50</sub>	Studie von 1941
Meerschweinchen, k. A. zum Stamm, 10 ♂, 10 ♀	4160	LD <sub>50</sub>	Studie von 1941
Katze, k. A. zum Stamm, 1 ♂, 1 ♀	> 4080	LD <sub>50</sub>	Studie von 1961

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer Studie aus dem Jahr 1981 wurden jeweils fünf männliche Weiße-Neuseeländer-Kaninchen 24 Stunden lang, okklusiv gegen Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit > 99,5%) in Dosierungen von 10,5; 21; 42; 84 oder 168 mmol/kg KG (ca. 1260, 2520, 5040, 10 080 oder 20 160 mg/kg KG) exponiert und 14 Tage nachbeobachtet. Bei niedrigen subletalen Dosierungen (k. w. A.) traten Anorexie, leichte Depression, Zyanose, Ataxie und weiche Faeces auf, bei höheren Dosierungen (k. w. A.) Speichelfluss, Nasenausfluss, Regenbogenhautentzündung, Trägheit, Erschöpfung und erschwerte Atmung. In der makroskopischen Untersuchung zeigten sich Ödeme und Blutungen des Thymus, braune Verfärbungen von Lunge und Leber, grün-braun gesprenkelte Leber, verfärbte Nieren mit erhöhter Vaskularität auf der Oberfläche, dunkelroter und vergrößerter Rinde sowie dunkelrot verfärbtem Mark, Magen- und Zwölffingerdarmblutungen, dunkelbrauner Schleim in Thorax und Abdomen. Die LD<sub>50</sub> betrug 9404 mg/kg KG (ECHA 2020).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 1984 an jeweils fünf männlichen und weiblichen Weiße-Neuseeländer-Kaninchen pro Gruppe wurde ebenfalls mit okklusiver dermalen Exposition mit Dosierungen von 4, 8 oder 16 ml/kg KG durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Die hohe Dosis war für jeweils drei männliche und weibliche Tiere innerhalb von zwei bis drei Tagen letal. Die mittlere Dosis führte zu den gleichen Mortalitätszahlen innerhalb von zwei bis vier Tagen, die niedrigste Dosis wirkte nicht letal. Die überlebenden Tiere der mittleren und hohen Dosis zeigten Trägheit, Erschöpfung und unsicheren Gang mit einer vollständigen Erholung von den Symptomen am zweiten Tag. Bei der niedrigen Dosis wies nur ein Männchen unsicheren Gang auf, was ebenfalls am zweiten Tag reversibel war. Die makroskopische Untersuchung der Tiere der mittleren und hohen Dosisgruppe zeigte vor allem verfärbte Lungen, braun gesprenkelte Leber und braune Flüssigkeit in Thorax und Abdomen. In der niedrigen Dosisgruppe hatten zwei männliche Tiere dunkelrot verfärbte Lungen. Alle behandelten Tiere wiesen Erytheme an der Applikationsstelle auf. Die LD<sub>50</sub> betrug 8,98 ml/kg KG (9284 mg/kg KG) (ECHA 2020).

Eine Studie aus dem Jahr 1940 berichtet eine LD<sub>50</sub> von 8000 mg/kg KG für männliche und weibliche Meerschweinchen, eine weitere Studie, ebenfalls mit männlichen und weiblichen Meerschweinchen, aus dem Jahr 1943 eine nicht letale Dosis von 10 000 mg/kg KG (ECHA 2020).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer gut dokumentierten und valide durchgeführten 13-Wochen-Inhalationsstudie wurden jeweils zehn männliche und zehn weibliche F344-Ratten gegen Diethylenglykolmonomethylether-Dampf (Reinheit > 99,5%) in Konzentrationen von 0, 30, 100 oder 216 ml/m<sup>3</sup> an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche ganzkörperexponiert. Die höchste Konzentration entsprach dem in der Praxis erreichbaren Maximum für die Dampfkonzentration und betrug mehr als 60% der theoretischen maximalen Dampfkonzentration bei 25 °C und 1013 hPa. Körper- und Organgewichte, hämatologische (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten) und klinisch-chemische Untersuchungen (Harnstoff/Blutharnstoff-Stickstoff (BUN), Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (AP), Glucose, Gesamtprotein, Albumin, Globulin), Urinalysen (Bilirubin, Glucose, Ketone, Blut, pH-Wert, Protein, Urobilinogen, spezifische Dichte) sowie makroskopische und histopathologische Untersuchungen (49 Organe/Gewebe) ergaben keinen Hinweis auf einen substanzinduzierten Effekt. Die NOAEC liegt somit bei oder oberhalb von 216 ml/m<sup>3</sup> (Dow Chemical 1984 a; Miller et al. 1985).

### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einer **12-tägigen** Dosisfindungsstudie zur Entwicklungstoxizität wurde jeweils vier bis sechs nicht trächtigen weiblichen Wistar-Ratten an elf aufeinanderfolgenden Tagen Diethylenglykolmonomethylether in Dosierungen von 0, 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000 oder 4000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Körpergewicht und Futteraufnahme sowie allgemeiner Zustand wurden täglich bestimmt. Eine Urinalyse mit handelsüblichen Teststreifen wurde am 10. Tag innerhalb von 30 Minuten nach der Behandlung durchgeführt. Am 12. Tag fand eine Blutuntersuchung statt und das Gewicht von Leber, Nieren, Herz, Milz, Magen, Gehirn, Nebennieren, Thymus, Ovar und Hypophyse wurde bestimmt. Ab der niedrigsten Dosis lag der pH-Wert des Urins (bei 125 mg/kg: pH 7,0–8,0; 4000 mg/kg: pH 5,0–6,0) niedriger als der der Kontrolltiere (pH 8,0–8,5). Dies kann dem sauren Metaboliten der Testsubstanz zugeschrieben werden und ist kein adverser Befund. Bei 2000 mg/kg KG und Tag waren die einzigen Befunde statistisch nicht signifikante Organgewichtsveränderungen von Thymus und Hypophyse (k. w. A.). Ab 3000 mg/kg KG und Tag waren Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme, Hämatokritwerte und das relative Hypophysengewicht statistisch signifikant verringert. Die Anzahl der Leuko- und Erythrozyten, Hämoglobinkonzentrationen und das relative Thymusgewicht waren bei 4000 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant verringert. Bei 4000 mg/kg KG und Tag waren das relative Nierengewicht und der BUN-Wert leicht erhöht. Basierend auf den Organgewichtsveränderungen von Hypophyse und Thymus wurde ein NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag festgelegt (Yamano et al. 1993).

In einer weiteren Studie wurde Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit > 98 %) in Dosierungen von 0, 500, 1000 oder 2000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde **bis zu 20 Tage lang** täglich an jeweils vier männliche Wistar-Ratten verabreicht. In der hohen Dosisgruppe wurden zusätzliche Satellitengruppen von jeweils vier Tieren zur Untersuchung nach einem Tag, zwei und fünf Tagen mitgeführt. Es wurde das Körpergewicht der Tiere ermittelt sowie Organgewichtsbestimmungen von Leber, Nieren, Herz, Thymus, Lunge, Testes und Milz durchgeführt. In der hohen Dosisgruppe war die Körpergewichtszunahme ab dem 10. Behandlungstag statistisch signifikant verringert und die relativen Organgewichte von Leber, Milz, Thymus und Testes ab dem 5. Tag statistisch signifikant reduziert. Nach 20 Tagen war das relative Thymusgewicht dosisabhängig schon bei 500 mg/kg KG und Tag leicht und ab 1000 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant vermindert (aus Abbildung abgelesen: bei 500 mg/kg KG und Tag: ca. -17 %, bei 1000 mg/kg KG und Tag: ca. -26 %, bei 2000 mg/kg KG und Tag: ca. -40 %). Bei Ratten, die fünf Tage lang gegen 2000 mg/kg KG und Tag exponiert worden waren, war die Anzahl der Lymphozyten im Thymuscortex verringert. Der NOAEL dieser Studie liegt vermutlich nahe bei 500 mg/kg KG und Tag (Kawamoto et al. 1990 a). Ob weitere Tiere histopathologisch untersucht wurden, ist nicht berichtet.

In einer **sechswöchigen** Schlundsondenstudie aus dem Jahr 1982 erhielten jeweils zehn männliche CD-Ratten (Stamm: CR, COBS, CD, BR Albino) Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit > 99 %) in Dosierungen von 0, 900, 1800 oder 3600 mg/kg KG und Tag an fünf Tagen pro Woche verabreicht. Eine Verminderung des Körpergewichtes wurde in der mittleren Dosisgruppe (7 %, nicht statistisch signifikant) und der hohen Dosisgruppe (12 %, statistisch signifikant) beobachtet. Bei den Tieren der hohen Dosisgruppe trat auch eine statistisch signifikante Reduktion der Futteraufnahme um 13 % auf. Ebenfalls nur bei dieser Dosis war der BUN-Wert statistisch signifikant um 16 % erhöht. Die Organgewichtsveränderungen zeigten kein eindeutiges Bild. Bei 3600 mg/kg KG und Tag waren das relative Herz- und Nierengewicht sowie das absolute Milzgewicht statistisch signifikant erhöht. Das relative Gewicht der Testes und das absolute Gewicht von Gehirn und Leber waren bei dieser Dosis statistisch signifikant vermindert und eine Testesatrophie wurde bei sechs von zehn Tieren beobachtet, wobei etwa die Hälfte auch degenerierte Spermien in den Nebenhoden und Hypospermie aufwies. Ein einzelnes Tier zeigte bei dieser Dosis eine Magenhyperkeratose. In den Nieren wurden Proteinablagerungen in den proximalen gewundenen Tubuli und hyaline Degenerationen festgestellt. Letztere traten auch bei allen zehn Kontrolltieren auf und werden daher nicht als behandlungsbedingt angesehen. Bei 1800 mg/kg KG und Tag waren das relative Herz- und Testesgewicht statistisch signifikant erhöht sowie das absolute Lebergewicht statistisch signifikant vermindert. In der niedrigen und mittleren Dosisgruppe wurden keine behandlungsbedingten histopathologischen Befunde erhoben. Die einzigen Effekte, die in der mittleren Dosis von 1800 mg/kg KG und Tag auftraten, waren uneinheitliche Zunahmen und Abnahmen der relativen oder absoluten Organgewichte. Bei der niedrigsten Dosis von 900 mg/kg KG und Tag wurden keine behandlungsbedingten Veränderungen beobachtet, so dass dies der NOAEL für systemische Toxizität für männliche Ratten ist. Weibliche Tiere wurden nicht untersucht (The Eastman Kodak Laboratory of Industrial Medicine 1982; k. w. A). Warum sich in dieser Studie keine Effekte auf den Thymus zeigen, wie in den beiden zuvor beschriebenen Untersuchungen, ist unklar.

### Untersuchung einer möglichen Lebertoxizität

Jeweils vier männlichen Wistar-Ratten wurde 1–20 Tage lang Diethylenglykolmonomethylether in Dosierungen von 0, 500, 1000 oder 2000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Die Substanz erhöhte ab fünftägiger Gabe von 2000 mg/kg KG und Tag den mikrosomalen Proteingehalt der Leber und induzierte Cytochrom P450, aber nicht Cytochrom b5 oder die NADPH-Cytochrom-C-Reduktase. Ebenso trat kein Effekt auf die zytosolische Alkoholdehydrogenase auf. Bei der höchsten Dosis wurde ab fünftägiger Behandlung eine Verringerung des relativen Lebergewichts beobachtet, nach 20 Tagen war auch das absolute Lebergewicht reduziert (Kawamoto et al. 1990 b). Der NOAEL für diese Studie liegt bei 1000 mg/kg KG und Tag.

Unter identischen Versuchsbedingungen zur vorgenannten Studie, aber bis zu vierwöchiger Exposition an fünf Tagen pro Woche, induzierte die Behandlung der Ratten mit Diethylenglykolmonomethylether die Aktivitäten der gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT), ALT, AST oder AP im Serum der Tiere nicht. Nur in der höchsten Dosisgruppe von 2000 mg/kg KG und Tag war die hepatische mikrosomale GGT-Aktivität signifikant induziert. Die Untersuchung von Leber, Gehirn, Lunge, Milz, Pankreas und Nieren nach Gabe von 1000 mg/kg KG und Tag zeigte nur im Gehirn eine

statistisch signifikante Erhöhung der GGT um 50 % (Kawamoto et al. 1992). Es wurde nicht angegeben, ob das Gehirn bei niedrigeren Dosierungen untersucht wurde, daher liegt der LOAEL dieser Untersuchung bei 1000 mg/kg KG und Tag und ein NOAEL kann nicht abgeleitet werden.

### Analogiebetrachtung zu Diethylenglykoldimethylether

Diethylenglykolmonomethylether weist eine deutlich geringere Toxizität auf die Testes auf als Diethylenglykoldimethylether (MAK-Wert 1 ml/m<sup>3</sup>, Hartwig und MAK Commission 2021). Während Diethylenglykolmonomethylether in der 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten bis zur höchsten getesteten Konzentration von 216 ml/m<sup>3</sup> keine Effekte auf die Reproduktionsorgane zeigt, beträgt die NOAEC für Diethylenglykoldimethylether für die Testes-schädigende Wirkung in einer zweiwöchigen Inhalationsstudie an Ratten 30 ml/m<sup>3</sup>. Eine mögliche Erklärung ist die quantitativ unterschiedliche Metabolisierung von Diethylenglykolmonomethylether und Diethylenglykoldimethylether zu Methoxyessigsäure. Der Anteil von Methoxyessigsäure im Urin (0–48 Stunden) von Ratten liegt nach oraler Gabe von 500 bis 2000 mg Diethylenglykolmonomethylether/kg KG und Tag bei 0,8–1,4 % der applizierten Dosis und nimmt dabei mit zunehmender Dosis ab (ECHA 2020; EU 2000; Health Council of the Netherlands 2017). Bei Diethylenglykoldimethylether ist der Anteil der Methoxyessigsäure etwa fünfmal so hoch (Hartwig und MAK Commission 2021).

#### 5.2.2.1 Fazit

Aus den vorliegenden Studien mit wiederholter oraler Gabe resultiert aus der 20-tägigen Schlundsondengabe an männliche Wistar-Ratten (Kawamoto et al. 1990 a) ein LOAEL von 500 mg/kg KG und Tag. Bei dieser Dosis tritt eine leichte, nicht statistisch signifikante Verringerung des Thymusgewichtes auf. Bei 2000 mg/kg KG und Tag zeigt sich mit einer erniedrigten Anzahl von Lymphozyten im Cortex eine histopathologische Veränderung im Thymus. Daher wird 500 mg/kg KG und Tag als die Dosis mit beginnendem adversen Effekt gewertet. Der NAEL für diese Studie liegt vermutlich nahe bei 500 mg/kg KG und Tag. Weibliche Tiere zeigen diesen Effekt sowie ein verringertes relatives Hypophysengewicht bei kürzerer Expositionszeit von zwölf Tagen ab 2000 mg/kg KG und Tag.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

In einer dermalen 13-Wochen-Studie wurden jeweils sechs männliche Meerschweinchen okklusiv sechs Stunden am Tag, fünf Tage pro Woche gegen Diethylenglykolmonomethylether in Dosierungen von 0, 40, 200 oder 1000 mg/kg KG und Tag exponiert. Bei der höchsten Dosis trat eine leichte, nicht statistisch signifikante Verminderung des Körpergewichtes auf. Ab der mittleren Dosis von 200 mg/kg KG und Tag hatten die Tiere statistisch signifikant verringerte absolute und relative Milzgewichte. Bei 1000 mg/kg KG und Tag war die Serum-Laktatdehydrogenase-Aktivität statistisch signifikant erhöht und der MCHC-Wert (mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration) erniedrigt. Bei allen exponierten Tieren wurden statistisch signifikant erhöhte Calciumwerte im Urin beobachtet. Dies ist nach Angaben der Autoren ein sekundärer Effekt der Ausscheidung saurer Metaboliten, wie Methoxyethoxyessigsäure, mit dem Urin und der daraus resultierenden Bildung von Calciumsalzen. Die Bildung dieser Calciumsalze erhöht den Calciumspiegel im Urin und reduziert gleichzeitig die Anzahl der Calciumionen, die für eine tubuläre Rückresorption in den Nieren zur Verfügung stehen. Es ist auch von anderen Di- und Triglykol-Säuren bekannt, dass sie als Calciumchelatoren fungieren und stabile lösliche Calciumkomplexe bilden. Eine kompensatorische Hypercalcämie im Blut, wie es von anderen Stoffen bekannt ist, wurde hier jedoch nicht beobachtet. Bei allen exponierten Tieren traten in der Leber dosisabhängig leichte, periportale Fetteinlagerungen in den Hepatozyten auf (0/7, 2/6, 6/6 und 6/6 bei 0, 40, 200 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag). Zudem wurden fokale Koagulationsnekrosen in der Leber beobachtet, die jedoch nicht dosisabhängig waren (2/7, 1/6, 4/6 und 2/6 bei 0, 40, 200 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag). Da keine weiteren Veränderungen im Sinne einer Lebertoxizität auftraten, ist dieser Befund schwierig zu bewerten (Hobson et al. 1986). Auch die Kommission sieht die Bewertung der leichten periportal Fetteinlagerungen in den Hepatozyten als schwierig an, da das Lebergewicht nicht erhöht war. Eine 13-Wochen-Studie in Meerschweinchen ist eher ungewöhnlich, die Tierzahl mit sechs Tieren niedrig und es wurden zudem nur männliche Tiere in der Studie eingesetzt. Bei Ratten traten

nach 20-tägiger oraler Gabe bis 1000 mg/kg KG und Tag sowie nach 13-wöchiger inhalativer Gabe bis 216 ml/m<sup>3</sup> keine Effekte auf die Leber auf. Die Befunde werden daher als nicht relevant für die Ableitung des MAK-Wertes betrachtet.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1984 erhielten drei männliche und drei weibliche Weiße-Neuseeländer-Kaninchen jeweils 0,5 ml Diethylenglykolmonomethylether (k. A. zur Reinheit) für einen Zeitraum von vier Stunden okklusiv auf die intakte geschorene Haut appliziert. Die Auswertung erfolgte über einen Zeitraum von drei Tagen und fand nach 5, 24, 48 und 72 Stunden nach der Methode von Draize statt. Für Erytheme und Ödeme betrug der Reizwert zu allen Ablesezeitpunkten jeweils 0 von 4. Diethylenglykolmonomethylether wirkte somit nicht reizend an der Kaninchenhaut (ECHA 2020).

Eine weitere Untersuchung aus dem Jahr 1960 wurde an zwei Weiße-Wiener-Kaninchen durchgeführt, denen Diethylenglykolmonomethylether (vermutlich ebenfalls 0,5 ml; k. A. zur Reinheit) für einen Zeitraum von 60 Sekunden, 5 bzw. 15 Minuten oder 20 Stunden okklusiv auf die rasierte Rücken- oder 20 Stunden lang auf die Ohrhaut appliziert wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug acht Tage. Die Autoren des Registrierungsdossiers überführten die Original-Angaben (k. A.) der Studie in die Draize-Werte von 0,16 von maximal 4 für Erytheme nach 20-stündiger Exposition (k. A. ob Rücken oder Ohr) und 0 von maximal 4 für Ödeme. Die Befunde waren nach 48 Stunden reversibel. Die Substanz wurde als nicht hautreizend beim Kaninchen bewertet (ECHA 2020).

Insgesamt 50 Meerschweinchen erhielten Diethylenglykolmonomethylether unverdünnt oder als 5-, 10-, 20- bzw. 50%ige wässrige Lösungen auf die geschorene Haut der rechten Körperseite appliziert (k. A. zu Expositionsart und -zeit). Die unverdünnte Substanz führte zu Hyperämie und am Ende des Versuchs wurde ein leichtes Abschälen der Haut festgestellt. Die wässrigen Lösungen ergaben keine Veränderungen an der Haut der Meerschweinchen. Bei 10-tägiger Applikation der 5-, 10-, 20- oder 50%igen wässrigen Lösungen von Diethylenglykolmonomethylether auf die Haut von 50 weißen Ratten und 15 Kaninchen traten keine sichtbaren Hautveränderungen auf (Pastushenko et al. 1985). Die Untersuchung kann aufgrund fehlender Angaben zur Methode nicht zur Bewertung herangezogen werden.

**Fazit:** Diethylenglykolmonomethylether wirkt nicht reizend an der Kaninchenhaut.

### 5.3.2 Auge

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1984 wurde sechs Weiße-Neuseeländer-Kaninchen jeweils 0,1 ml Diethylenglykolmonomethylether (k. A. zur Reinheit) in ein Auge appliziert. Die Auswertung erfolgte über einen Zeitraum von drei Tagen und fand nach einer Stunde, sowie nach 4, 24, 48 und 72 Stunden nach der Draize-Methode statt. Ob die Augen gespült wurden ist nicht berichtet. Der primäre Reizindex (24, 48, 72 h) betrug 0,53 und bestand im Einzelnen aus 0,1 von maximal 3 für die Rötung der Konjunktiven, 0,1 von maximal 4 für die Schwellung der Bindehaut, 0 von maximal 4 bzw. 2 für Hornhauttrübung und Iris. Die Befunde waren innerhalb von 48 Stunden reversibel. Bei der Hälfte der Tiere war eine Entzündung der Iris nach vier Stunden zu beobachten, die aber nach 24 Stunden reversibel war. Diethylenglykolmonomethylether wirkte somit allenfalls leicht bis mäßig reizend am Kaninchenauge (ECHA 2020).

In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahr 1960 wurde 0,05 ml Diethylenglykolmonomethylether (k. A. zur Reinheit) zwei Weiße-Wiener-Kaninchen in jeweils ein Auge gegeben. Die Augen wurden nicht gespült und 48 Stunden nachbeobachtet. Der primäre Reizindex (24, 48 h) betrug 0. Eine anfängliche deutliche Reaktion (k. w. A.) wurde in den ersten Stunden festgestellt, aber die Befunde waren innerhalb von 24 Stunden reversibel. Die Substanz wurde als nicht augenreizend bei Kaninchen bewertet (ECHA 2020).

**Fazit:** Diethylenglykolmonomethylether wirkt nicht reizend am Kaninchenauge.

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Maximierungstest an zehn weiblichen Pirbright-White-Meerschweinchen (Stamm: HsdPoc:DH) mit Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit: 99,93 %) lieferte ein negatives Ergebnis. Die epidermale Induktion erfolgte mit der unverdünnten Testsubstanz. Bei der dermalen Induktion wurden an den Stellen, an denen die Injektion mit Freundschem Adjuvans erfolgt war, starke Ödeme, verschorfte Haut und Zeichen von Nekrose beobachtet. Aufgrund der starken Irritationen nach intradermaler Applikation des Freundschens Adjuvans (sowohl mit 5 % als auch ohne Testsubstanz) wurde auf eine Vorbereitung der Haut mit Natriumlaurylsulfat für die epidermale Induktion verzichtet. An Stellen, die nur mit Testsubstanz oder Kochsalzlösung behandelt wurden, waren keine Anzeichen von Hautirritationen zu beobachten. Die Provokation mit der unverdünnten Testsubstanz lieferte ein negatives Ergebnis (ECHA 2020).

Weiterhin liegt eine unvollständig dokumentierte Untersuchung an Meerschweinchen vor. Dabei wurden je zehn Meerschweinchen pro Dosisgruppe 0,2 ml von Testzubereitungen von 0,08; 0,8 oder 8 mg Diethylenglykolmonomethylether/kg KG (k. w. A.) bzw. physiologische Kochsalzlösung subkutan in die Außenseite der Ohren appliziert. Zehn Tage später erfolgten epidermale Applikationen für sieben Tage. Die Provokation (k. w. A.) verlief negativ und Diethylenglykolmonomethylether wurde als nicht sensibilisierend bewertet (EU 2000; Pastushenko et al. 1985). Wegen der fehlenden Methodenbeschreibung wird dieser Test nicht zur Bewertung herangezogen.

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Es wurden keine Generationenstudien oder Verpaarungsstudien mit Diethylenglykolmonomethylether durchgeführt. Die Studien zu Effekten auf die Reproduktionsorgane sind in [Tabelle 3](#) aufgeführt.

**Tab. 3** Studien zu Effekten von Diethylenglykolmonomethylether auf die Reproduktionsorgane

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Inhalation</b>			
Ratte, F344, 10 ♂, 10 ♀	13 Wo, 6 h/d, 5 d/Wo, 0, 30, 100, 216 ml/m <sup>3</sup> , Reinheit: > 99,5 %	216 ml/m <sup>3</sup> : NOAEC Reproduktionsorgane	Dow Chemical 1984 a; Miller et al. 1985
<b>Oral</b>			
Ratte, Wistar, 4 ♂ bei 1–5 d, 8 ♂ bei 20 d	1, 2, 5 d, 0, 2000 mg/kg KG u. d, 20 d, 0, 500, 1000, 2000 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, Vehikel: Wasser, Reinheit: > 98 %	1000 mg/kg KG (20 d): NOAEC Reproduktionsorgane; 2000 mg/kg KG: KG ↓ (10 d: ca. –10 %, aus Abbildung), rel. Testesgewicht ↓ (5 d: –16 %, 20 d: –19 %); Histologische Untersuchungen der Testes nicht durchgeführt	Kawamoto et al. 1990 a

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂	20 d, 0; 5,1 mmol/kg KG u. d (613 mg/kg KG u. d), Schlundsonde, Vehikel: Wasser, Reinheit: 99%, Untersuchung der Testes alle 2 d (n = 5)	613 mg/kg KG: NOAEC Reproduktionsorgane	Cheever et al. 1988
Ratte, Albino COBS CD BR, 10 ♂	6 Wo, 5 d/Wo, 0, 900, 1800, 3600 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A.	900 mg/kg KG: NOAEC Reproduktionsorgane; ab 1800 mg/kg KG: Testes: Gewicht ↓; 3600 mg/kg KG: Testes: Atrophie (5/10), Nebenhoden: degenerierte Spermien, Hypospermie	The Eastman Kodak Laboratory of Industrial Medicine 1982
<b>Dermal</b>			
Meerschweinchen, Hartley, 6 ♂	13 Wo, 6 h/d, 5 d/Wo, 0, 40, 200, 1000 mg/kg KG u. d, dermal-okklusiv, Reinheit: 99%	1000 mg/kg KG: NOAEC Reproduktionsorgane	Hobson et al. 1986

d: Tag; Wo: Woche

Nach 13-wöchiger Ganzkörperexposition (siehe auch [Abschnitt 5.2.1](#)) traten bei F344-Ratten bis zur höchsten Konzentration von 216 ml Diethylenglykolmonomethylether/m<sup>3</sup> keine Effekte auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane (Testes, Nebenhoden, Samenbläschen, Prostata, Koagulationsdrüse, Ovarien, Ovidukt, Uterus, Zervix, Vagina) auf (Dow Chemical 1984 a; Miller et al. 1985).

Bei Wistar-Ratten führte die Gabe per Schlundsonde bei 2000 mg Diethylenglykolmonomethylether/kg KG und Tag (siehe auch [Abschnitt 5.2.2](#)) nach fünf Tagen zu erniedrigten relativen Testesgewichten. Bei 1000 mg/kg KG und Tag trat dieser Effekt nach 20 Tagen noch nicht auf (Kawamoto et al. 1990 a). Histologische Untersuchungen der Testes wurden nicht durchgeführt.

In einer weiteren Untersuchung an Sprague-Dawley-Ratten mit bis zu 20-tägiger Schlundsondengabe gegen nur eine Dosis von 613 mg Diethylenglykolmonomethylether/kg KG und Tag wurden keine auffälligen makro- oder mikroskopischen Befunde an den Testes erhoben (Cheever et al. 1988).

In einer sechswöchigen Schlundsondenstudie an Albino COBS CD BR-Ratten kam es ab 1800 mg/kg KG und Tag zu erniedrigten relativen Testesgewichten und bei 3600 mg/kg KG und Tag zu Testesatrophien sowie degenerierten Spermien im Nebenhoden und Hypospermie (The Eastman Kodak Laboratory of Industrial Medicine 1982).

Nach 13-wöchiger dermalen okklusiver Exposition (siehe auch [Abschnitt 5.2.3](#)) wurden bei männlichen Hartley-Meerschweinchen bei 1000 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Testes und Samenbläschen festgestellt (Hobson et al. 1986).

Für mehrere Glykoether, wie Methoxyethanol und Ethoxyethanol, ist gezeigt, dass die männlichen Reproduktionsorgane (Testesatrophie) Ziel der Toxizität sind. Diese Toxizität und damit einhergehende Störungen der Fertilität werden über Methoxyessigsäure bzw. Ethoxyessigsäure vermittelt (ECETOC 2005).

**Fazit:** Diethylenglykolmonomethylether führt nach oraler Gabe bei Wistar-Ratten nach fünf Tagen bei 2000 mg/kg KG (Kawamoto et al. 1990 a) und bei Albino COBS CD BR-Ratten nach sechs Wochen ab 1800 mg/kg KG und Tag zu einem erniedrigten relativen Testesgewicht. Bei 3600 mg/kg KG und Tag kommt es zu einer Atrophie der Testes und

degenerierten Spermien in Nebenhoden sowie Hypospermie (The Eastman Kodak Laboratory of Industrial Medicine 1982). Keine Effekte auf die Testes treten hingegen nach 13-wöchiger inhalativer Exposition von Ratten gegen die höchste getestete Konzentration von 216 ml/m<sup>3</sup> auf (Dow Chemical 1984 a; Miller et al. 1985).

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die vorliegenden Entwicklungstoxizitätsstudien zu Diethylenglykolmonomethylether sind in [Tabelle 4](#) dargestellt.

**Tab. 4** Entwicklungstoxizitätsstudien nach Verabreichung von Diethylenglykolmonomethylether

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Oral</b>			
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley (CrI:CD (SD)BR), 9 ♀	<b>GD 7–16</b> , Dosisfindungsstudie, 0, 1000, 1495, 2235, 3345, 5175 mg/kg KG u. d., Schlundsonde, Reinheit: k. A., Vehikel: Wasser, Untersuchung GD 21	<b>ab 1495 mg/kg KG: Feten:</b> reduzierte Ossifikation des Schädels; <b>ab 2235 mg/kg KG: Feten:</b> ♀: KG ↓, skelettale Variationen (Wirbel), viszerale Variationen u. Fehlbildungen (kardiovaskulär), skelettale Fehlbildungen (fusionierte Rippen, gespaltene Sternebrae); <b>ab 3345 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG ↓, Futterraufnahme temporär ↓, Anzahl lebender Würfe/trächtiges Muttertier ↓, <b>Feten:</b> Anzahl lebender Feten/Wurf ↓, ♂: KG ↓; <b>bei 5175 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Mortalität (2/9)	Hardin et al. 1986
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley (CrI:CD (SD)BR), 25 ♀	<b>GD 7–16</b> , 0, 720, 2165 mg/kg KG u. d., Schlundsonde, Reinheit: k. A., Vehikel: Wasser, Untersuchung GD 21, <b>ähnlich OECD TG 414</b> (2 Dosisgruppen statt 3, Dosierung GD 7–16 statt GD 5–15)	<b>kein NOAEL Entwicklungstoxizität;</b> <b>720 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität;</b> <b>ab 720 mg/kg KG: Feten:</b> skelettale Variationen/Fehlbildungen (rudimentäre zervikale Rippen, wellige/fusionierte Rippen: nicht getrennt ausgewertet) u. viszerale Variationen (erweitertes Nierenbecken), reduzierte Ossifikationen des Appendikularskeletts (Gliedermaßen, Schulter- u. Beckengürtel) u. des Schädels; <b>bei 2165 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG ↓ (GD 21), Futterraufnahme temporär ↓, <b>Feten:</b> lebende Feten/Wurf ↓ (60,5 ± 31,5 %, Kontrolle: 90,7 ± 8,8 %), KG ↓, reduzierte Ossifikationen der Vertebrae, Sternebrae u. der Rippen, skelettale Fehlbildungen (rudimentäre zervikale Rippen, wellige/fusionierte Rippen: nicht getrennt ausgewertet; wellige Rippen: Variation, fusionierte Rippen: Fehlbildung; BfR 2020), viszerale Fehlbildungen (kardiovaskulär: doppelter Aortenbogen, rechtsseitiger Aortenbogen, rechtsseitiger Ductus arteriosus, ventrikulärer Septumdefekt)	Hardin et al. 1986
<b>Ratte</b> , Wistar, 4–6 ♀	<b>GD 7–17</b> , Dosisfindungsstudie, 0, 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 mg/kg KG u. d., Schlundsonde, Reinheit: > 99%, Vehikel: Wasser, Untersuchung GD 20	<b>ab 1000 mg/kg KG: Feten:</b> Variationen u. Fehlbildungen; <b>ab 2000 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Zunahme ↓, <b>Feten:</b> Inzidenz toter oder resorbierter Feten (Spätphase) ↑, ♂: KG ↓; <b>ab 3000 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Futterraufnahme ↓, rel. Hypophysengewicht ↓, Hämatokrit ↓, <b>Feten:</b> keine lebenden Feten; <b>bei 4000 mg/kg KG: Muttertiere:</b> rel. Nierengewicht ↑, rel. Thymusgewicht ↓, Hämoglobin ↓	Yamano et al. 1993

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 22 ♀	<b>GD 7–17,</b> 0, 200, 600, 1800 mg/kg KG u. d., Schlundsonde, Reinheit: > 99%, Vehikel: Wasser, Untersuchung GD 21 (14 Muttertiere) od. PND 21 (8 Muttertiere), <b>ähnlich OECD TG 414</b> (weniger als die mindestens 16 empfohlenen Tiere für Untersuchung der Teratogenität, Dosierung GD 7–17 statt GD 5–15)	<u>Untersuchung GD 21:</u> <b>200 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität;</b> <b>600 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität;</b> <b>ab 600 mg/kg KG: Fetten:</b> KG ↓, viszerale Variationen (Thymusreste am Hals, erweiterte Nierenbecken), reduzierte Ossifikationen von Sternebrae u. Wirbel; <b>bei 1800 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Zunahme u. KG ↓, Futteraufnahme ↓, abs. Thymusgewicht ↓, <b>Fetten:</b> Anzahl lebender Fetten ↓, Inzidenz toter od. resorbierter Fetten (Früh- u. Spätphase) ↑, externe Fehlbildungen (Anasarka, fehlender Schwanz), externe Anomalien (Rücken: subkutane Hämatome), skelettale Variationen (Spaltung von Wirbelkörpern), skelettale Fehlbildungen (fehlende Wirbelkörper, fehlende Finger- od. Zehenglieder), viszerale Fehlbildungen (kardiovaskulär: rechtsseitiger Aortenbogen, ventrikulärer Septumdefekt), reduzierte Ossifikationen von Schädelknochen u. Gliedmaßen; <u>Untersuchung PND 21:</u> <b>200 mg/kg KG: NOAEL Perinataltoxizität;</b> <b>600 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität;</b> <b>ab 600 mg/kg KG: Nachkommen:</b> Viabilität ↓; <b>bei 1800 mg/kg KG: Muttertiere:</b> verlängerte Gestationsdauer, Nachkommen: Anzahl lebender Nachkommen ↓	Yamano et al. 1993
<b>Maus,</b> CD-1, 50 ♀	<b>GD 7–14,</b> 0, 4000 mg/kg KG u. d., Schlundsonde, Reinheit: 99%, Vehikel: Wasser, Untersuchung PND 0–3	<b>bei 4000 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Mortalität (5/50), <b>Nachkommen:</b> Anzahl von Würfen mit lebenden Nachkommen ↓ (5/32), Anzahl lebender Fetten/Wurf ↓, Überleben PND 1–3 ↓; keine Untersuchung der Teratogenität	NIOSH 1984; Schuler et al. 1984
<b>Dermal</b>			
<b>Kaninchen,</b> Weiße Neuseeländer, 25 ♀	<b>GD 6–18,</b> 0, 50, 250, 750 mg/kg KG u. d., dermal-okklusiv (durchgehend von GD 6–18), Reinheit: 99,6%, Vehikel: Wasser, Untersuchung GD 29, <b>ähnlich OECD TG 414</b>	<b>50 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität;</b> <b>bei 50 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Mortalität (1/25; Ursache unbekannt); <b>ab 250 mg/kg KG: Fetten:</b> verzögerte Ossifikationen des Zungenbeins, skelettale Variationen (Halswirbelausläufer); <b>bei 750 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Mortalität (2/25; keine spezifische Ursache bei Nekropsie bestimmt), KG-Zunahme temporär ↓, hämatologische Veränderungen (Erythrozytenzahl ↓, Hämatokrit ↓), <b>Fetten:</b> skelettale Variationen (leichte Biegung der Vordergliedmaßen), viszerale Variationen (Erweiterung des Nierenbeckens, retrokavaler Ureter), verzögerte Ossifikationen der Sternebrae; keine Teratogenität	Dow Chemical 1984 b; Scortichini et al. 1986

d: Tag; GD: Gestationstag; PND: Postnataltag; TG: Test Guideline (Prüfrichtlinie)

In einer Dosisfindungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten (Crl:CD (SD)BR) mit Schlundsondengabe vom 7.–16. Gestationstag traten ab 1495 mg Diethylenglykolmonomethylether/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität bei den Fetten reduzierte Ossifikationen des Schädels auf. In der Hauptstudie wurden ab der niedrigsten Dosis von 720 mg/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität bei den Fetten skelettale Variationen der Rippen, reduzierte Ossifikationen der Gliedmaßen, des Schulter- und des Beckengürtels sowie viszerale Variationen (erweitertes Nierenbecken) festgestellt. Mit zunehmender Dosis kam es vermehrt zu skelettalen Variationen und kardiovaskulären Fehlbildungen (Hardin et al. 1986). Aus dieser Studie kann kein NOAEL für Entwicklungstoxizität abgeleitet werden.

Eine weitere Dosisfindungsstudie an Wistar-Ratten mit Schlundsondengabe vom 7.–17. Gestationstag zeigte ab 1000 mg Diethylenglykolmonomethylether/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität vermehrt Variationen und Fehlbildungen auf. In der Hauptstudie traten ab 600 mg/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität bei den Fetten ein erniedrigtes Körpergewicht, viszerale Variationen (Thymusreste am Hals, erweiterte Nierenbecken) sowie reduzierte Ossifikationen von Sternebrae und Wirbeln auf. Mit zunehmender Dosis kam es zu Fehlbildungen. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei 200 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für Maternaltoxizität bei 600 mg/kg KG und Tag (Yamano et al. 1993).

Bei CD-1-Mäusen wurden nach Schlundsondengabe vom 7.–14. Gestationstag bei der einzigen gegebenen Dosis von 4000 mg Diethylenglykolmonomethylether/kg KG und Tag eine erhöhte Mortalität der Muttertiere sowie eine erniedrigte Anzahl lebender Nachkommen festgestellt (NIOSH 1984; Schuler et al. 1984).

Bei Weiße-Neuseeländer-Kaninchen führte Diethylenglykolmonomethylether nach dermalen, okklusiver Applikation vom 6.–18. Gestationstag ab 250 mg/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität bei den Feten vermehrt zu skelettalen Variationen (Halswirbelausläufer) und verzögerten Ossifikationen des Zungenbeins. Bei 750 mg/kg KG und Tag traten weitere skelettale Variationen (leichte Biegung der Vordergliedmaßen) und verzögerte Ossifikationen der Sternebrae sowie viszerale Variationen (Erweiterung des Nierenbeckens, retrokavaler Ureter) auf. Bei dieser Dosis wiesen die Muttertiere eine verringerte Körpergewichtszunahme und hämatologische Veränderungen auf. Teratogene Effekte wurden bis zur höchsten Dosis von 750 mg/kg KG und Tag nicht festgestellt. Der NOAEL für Maternaltoxizität und Entwicklungstoxizität liegt daher bei 50 mg/kg KG und Tag (Dow Chemical 1984 b; Scortichini et al. 1986).

In einer Untersuchung an Alpk/Ap-Ratten mit subkutaner Verabreichung von Diethylenglykolmonomethylether kam es bei 1000 µl/kg KG und Tag (entspricht etwa 1020 mg/kg KG und Tag) zu einem leicht verringerten Überleben der Nachkommen (Doe 1984). Die Studie weist einen begrenzten Untersuchungsumfang auf und ist daher für eine Bewertung nicht geeignet.

Von mehreren Glykolethern, wie Methoxyethanol und Ethoxyethanol, ist bekannt, dass sie teratogen wirken. Die Fehlbildungen betreffen das Skelett sowie das kardiovaskuläre System, das zentrale Nervensystem und den Urogenitaltrakt. Diese Effekte werden über Methoxyessigsäure bzw. Ethoxyessigsäure vermittelt (ECETOC 2005).

Methoxyessigsäure induziert nach oraler Gabe bei Ratten kardiovaskuläre (vorwiegend doppelte oder fehlplatzierte Aortenbögen) sowie skelettale Fehlbildungen wie fusionierte Rippen, fehlende Finger- oder Zehenglieder und fehlender Schwanz (Nelson et al. 1989; Ritter et al. 1985). Diethylenglykolmonomethylether führt bei Ratten zu kardiovaskulären Fehlbildungen wie doppelte Aortenbögen, rechtsseitige Aortenbögen, rechtsseitige oder fehlende Ducti arteriosi sowie ventrikuläre Septumdefekte. Weitere Fehlbildungen betreffen das Skelett mit fusionierten Rippen, fehlenden Wirbelkörpern und fehlenden Finger- oder Zehengliedern (Hardin et al. 1986; Yamano et al. 1993) sowie Anasarka und fehlender Schwanz (Yamano et al. 1993), so dass die durch Diethylenglykolmonomethylether induzierten spezifischen Fehlbildungen qualitativ gut mit den durch Methoxyessigsäure ausgelösten übereinstimmen (ECETOC 2005).

## In vitro

Zur Untersuchung der Chondrogenese wurden isolierte Vordergliedmaßenknospen aus fertilisierten Hühnereiern bis zu 14 Tage lang mit Diethylenglykolmonomethylether inkubiert. Die Substanz führte bei der höchsten getesteten Konzentration von 100 µl/ml zu einer geringeren Menge an Proteoglykan und verringerter Zellproliferation. Eine gleichzeitige Zunahme von apoptotischen Zellen war dabei nicht festzustellen. Im Gegensatz dazu hatte Methoxyessigsäure eine konzentrationsabhängige Abnahme des Proteoglykans und der Zellproliferation sowie eine Zunahme der apoptotischen Zellen zur Folge. Daher folgerten die Autoren, dass Methoxyessigsäure über die Apoptose zu Störungen der Chondrogenese führt (Scofield et al. 2006).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Ein Mutagenitätstest aus dem Jahr 2017 wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 471 an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und an E. coli WP2uvrA durchgeführt. Die eingesetzten Konzentrationen an Diethylenglykolmonomethylether (k. A. zur Reinheit, gelöst in Dimethylsulfoxid (DMSO)) beim Platteninkorporationstest betragen 0; 1,5; 5; 15; 50; 150; 500; 1500 oder 5000 µg/Platte, bei Anwendung der Präinkubationsmethode 0, 15, 50, 150, 500, 1500 oder 5000 µg/Platte. Es wurde jeweils mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems getestet. In

keinem der Testansätze wirkte Diethylenglykolmonomethylether mutagen. Es traten bis zur höchsten Konzentration weder Zytotoxizität noch Präzipitatbildung auf (ECHA 2020).

In einer weiteren, mit Ausnahme der fehlenden Testung an *E. coli*, mit der OECD-Prüfrichtlinie 471 konformen Studie aus dem Jahr 1989, wurde die Mutagenität von Diethylenglykolmonomethylether (Reinheit 99,9%) an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 untersucht. Die eingesetzten Konzentrationen an Diethylenglykolmonomethylether (in DMSO) im Standard-Plattentest und im Platteninkorporationstest betragen 20 bis 5000 µg/Platte (k. w. A.) und es wurde jeweils mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems getestet. In keinem der Testansätze wirkte Diethylenglykolmonomethylether mutagen. Es traten bis zur höchsten Konzentration weder Zytotoxizität noch Präzipitatbildung auf (ECHA 2020).

Ein Mutagenitätstest des NTP an *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 und TA1535 wurde nach der Präinkubationsmethode jeweils mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierungssysteme durchgeführt. Die eingesetzten Konzentrationen an Diethylenglykolmonomethylether von 0, 100, 333, 1000, 3333 oder 10 000 µg/Platte führten zu keiner erhöhten Mutantenzahl. Es traten bis zur höchsten Konzentration weder Zytotoxizität noch Präzipitatbildung auf (NTP 2018).

In mehreren internationalen Bewertungen wird eine nicht-publizierte Firmenstudie (Höchst AG – Originalstudie nicht mehr zu beschaffen) aus dem Jahr 1997 berichtet. Es handelt sich um einen Chromosomenaberrationstest mit Diethylenglykolmonomethylether in V79-Zellen, der negativ verlief. Die Untersuchung wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 473 und unter GLP-Bedingungen durchgeführt. Es wurden Konzentrationen von Diethylenglykolmonomethylether von bis zu 1201,7 µg/ml (= 10 mM) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in zwei unabhängigen Experimenten eingesetzt. In beiden Experimenten war nach 28 Stunden, nicht aber nach 20 Stunden, der Mitose-Index reduziert. Diethylenglykolmonomethylether induzierte keine Chromosomenaberrationen. Die Positivkontrollen Ethylmethansulfonat und Cyclophosphamid zeigten ein funktionierendes Testsystem an (EU 2000; SCOEL 2001).

Zusammengefasst wirkte Diethylenglykolmonomethylether in validen, nach Prüfrichtlinien durchgeführten Studien in drei Untersuchungen nicht mutagen in Bakterien und induzierte in einer Studie an V79-Zellen keine Chromosomenaberrationen.

### 5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die entwicklungstoxische Wirkung.

**MAK-Wert.** Es liegen keine Daten beim Menschen vor. Die Exposition gegen die maximale Diethylenglykolmonomethylether-Dampf-Konzentration von 216 ml/m<sup>3</sup> an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, hat in einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an F344-Ratten keinen Hinweis auf einen substanzinduzierten Effekt ergeben. Die NOAEC liegt somit bei oder oberhalb von 216 ml/m<sup>3</sup> (Miller et al. 1985).

Aus den Studien mit wiederholter oraler Exposition resultiert aus der 20-tägigen Schlundsondengabe an männliche Wistar-Ratten ein LOAEL von 500 mg/kg KG und Tag. Bei dieser Dosis tritt eine leichte Verringerung des relativen Thymusgewichtes um 17 % auf (Kawamoto et al. 1990 a). Der NAEL für diese Studie liegt vermutlich nahe bei 500 mg/kg KG und Tag. Weibliche Tiere zeigen diesen Effekt in einer Entwicklungstoxizitätsstudie bei kürzerer Expositionszeit von zwölf Tagen ab einer Dosis von 2000 mg/kg KG und Tag (Yamano et al. 1993). Der LOAEL von 500 mg/kg KG und

Tag entspricht nach toxikokinetischer Umrechnung (Atemvolumen von 0,8 l/min/kg KG, sechs Stunden Exposition pro Tag, experimentell ermittelte 100%ige orale sowie angenommene 100%ige inhalative Resorption) einer Konzentration von 347 ml/m<sup>3</sup> (1736 mg/m<sup>3</sup>). Diese aus dem oralen LOAEL berechnete Konzentration liegt nahe bei der inhalativen NOAEC von 216 ml/m<sup>3</sup> aus der 13-Wochen-Studie. Eine Ableitung des MAK-Werts von dieser Studie ist aufgrund des Bolus-Effekts der oralen Schlundsondengabe als Worst Case anzusehen. Der MAK-Wert wird daher aus der Inhalationsstudie abgeleitet, die die relevantere Studie für die Exposition am Arbeitsplatz ist.

Aus der inhalativen NOAEC von 216 ml/m<sup>3</sup> resultiert unter Berücksichtigung einer Zeitextrapolation auf eine chronische Exposition (1:2), der Übertragung der Daten aus einem Tierversuch (1:2) und des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz (1:2; da es sich um einen systemischen Effekt handelt) eine Konzentration von 27 ml/m<sup>3</sup>. Mit dem Preferred Value Approach würde sich ein MAK-Wert von 20 ml/m<sup>3</sup> ergeben. Im Folgenden wird zudem die längere Halbwertszeit des toxischen Metaboliten Methoxyessigsäure im Blut des Menschen (77 h) verglichen mit der Ratte (12 h) (siehe [Abschnitt 3.1](#); Aasmoe und Aarbakke 1997; Groeseneken et al. 1989; Hartwig 2009 a) berücksichtigt.

Es gilt nach dem allometrischen Scalingprinzip, dass die Ratte pro kg KG im Allgemeinen Stoffe viermal schneller metabolisiert und ausscheidet als der Mensch, so dass die für den Menschen äquivalente Dosis nur 1/4 der Rattendosis ist. Dies drückt sich in einer viermal längeren Halbwertszeit beim Menschen aus. Die Ratte in Ruhe nimmt zwar über die Atmung pro kg KG viermal mehr auf als der Mensch in Ruhe, dies wird aber durch die viermal schnellere Metabolisierung und Ausscheidung der Ratte ausgeglichen. Bei gleicher Konzentration in der Luft und gleicher Resorption sind daher der Mensch in Ruhe und die Ratte in Ruhe pro kg KG gleich belastet (siehe Hartwig und MAK Commission 2017). So sind normalerweise die Halbwertszeit-Unterschiede bei Ratte und Mensch mit dem Faktor 4 abgedeckt. Jedoch ist die Halbwertszeit des toxischen Metaboliten Methoxyessigsäure mit 77 Stunden im Blut des Menschen deutlich länger im Vergleich zu der von zwölf Stunden bei Ratten, so dass das Halbwertszeit-Verhältnis 6,4 beträgt. Ausgehend von 27 ml/m<sup>3</sup> berechnet sich mit dem korrigierten Halbwertszeit-Verhältnis (27 ml/m<sup>3</sup> × 4/6,4) eine Konzentration von 17 ml/m<sup>3</sup>. Mit dem Preferred Value Approach wird ein MAK-Wert von 10 ml/m<sup>3</sup> (50 mg/m<sup>3</sup>) festgesetzt.

Dieser Wert spiegelt auch in etwa das Verhältnis der Toxizität zu Diethylenglykoldimethylether wider (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)), bei dem der Anteil des kritischen, auf die Testes toxisch wirkenden Metaboliten Methoxyessigsäure etwa fünfmal so hoch ist. Der MAK-Wert von Diethylenglykoldimethylether wurde aufgrund fehlender Daten mit längerer Expositionszeit in Analogie zu 2-Methoxyethanol (Hartwig 2009 a) und dessen Metaboliten Methoxyessigsäure (Hartwig 2009 b) ebenfalls auf 1 ml/m<sup>3</sup> (5,6 mg/m<sup>3</sup>) festgesetzt (Hartwig und MAK Commission 2021).

**Spitzenbegrenzung.** Wegen der kritischen systemischen Wirkung wird der Stoff der Kurzzeitwert-Kategorie II zugeordnet. Aufgrund der langen Halbwertszeit des kritischen Metaboliten Methoxyessigsäure (siehe oben und [Abschnitt 3.1](#)), erfolgt die Begrenzung von Expositionsspitzen mit dem Überschreitungsfaktor 8.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Diethylenglykolmonomethylether wirkt in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten nach Schlundsondengabe entwicklungstoxisch und insbesondere auch teratogen (Hardin et al. 1986; Yamano et al. 1993). Ab 600 mg/kg KG und Tag kommt es bei den Feten ohne gleichzeitige Maternaltoxizität zu erniedrigtem Körpergewicht, reduzierten Ossifikationen von Sternebrae und Wirbeln sowie viszerale Variationen (Thymusreste am Hals, erweiterte Nierenbecken) (Yamano et al. 1993). Mit zunehmender Dosis treten vermehrt skelettale Variationen und Fehlbildungen von Wirbeln und Rippen sowie viszerale Variationen und Fehlbildungen, vor allem des kardiovaskulären Systems, auf (Hardin et al. 1986; Yamano et al. 1993). Für Ratten lässt sich ein oraler NOAEL für Entwicklungstoxizität von 200 mg/kg KG und Tag und ein oraler NOAEL für Maternaltoxizität von 600 mg/kg KG und Tag ableiten (Yamano et al. 1993). Bei Kaninchen führt Diethylenglykolmonomethylether in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach dermal-okklusiver Verabreichung ab 250 mg/kg KG und Tag ohne Maternaltoxizität bei den Feten vermehrt zu skelettalen Variationen an den Halswirbeln und verzögerten Ossifikationen des Zungenbeins. Fehlbildungen wurden bis zur höchsten Dosis von 750 mg/kg KG und Tag nicht festgestellt. Der dermale NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen liegt daher bei 50 mg/kg KG und Tag (Dow Chemical 1984 b; Scortichini et al. 1986). Die durch Diethylenglykolmonomethylether induzierten spezifischen Fehlbildungen stimmen qualitativ gut mit

den durch Methoxyessigsäure ausgelöst werden. Es wird daher davon ausgegangen, dass sie durch den Metaboliten Methoxyessigsäure verursacht werden (ECETOC 2005).

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOEL für pränatale Entwicklungstoxizität von 200 mg/kg KG und Tag (oral, Ratte) bzw. 50 mg/kg KG und Tag (dermal, Kaninchen) in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte bzw. Kaninchen und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4 bzw. 1:2,4), die experimentell ermittelte orale und angenommene dermale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 350 mg/m<sup>3</sup> bzw. 146 mg/m<sup>3</sup>. Da diese Konzentrationen nur sieben- bzw. dreimal so hoch wie der MAK-Wert von 10 ml/m<sup>3</sup> (50 mg/m<sup>3</sup>) sind, ist der Abstand zum MAK-Wert nicht ausreichend groß für eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

Diethylenglykolmonomethylether führt bereits ohne Maternaltoxizität zu entwicklungstoxischen Effekten, so dass es sich bei der Entwicklungstoxizität um den primären Effekt handelt. Zusammengefasst wird Diethylenglykolmonomethylether daher der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

Auch die Metaboliten 2-Methoxyethanol (Hartwig 2009 a) und Methoxyessigsäure (Hartwig 2009 b) sind der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** In validen, nach Prüfrichtlinien durchgeführten Studien wirkte Diethylenglykolmonomethylether in drei Untersuchungen in Bakterien nicht mutagen und induzierte in einer Studie an V79-Zellen keine Chromosomenaberrationen. Es liegen keine Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung in vivo oder zur Kanzerogenität vor. Aus der Struktur ergibt sich kein derartiger Verdacht. Diethylenglykolmonomethylether wird daher nicht in eine Kategorie für Kanzerogene oder Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Für den Menschen lässt sich aus einer In-vitro-Studie (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 412 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Die auf den Menschen extrapolierte systemische NOAEC beträgt 17 ml/m<sup>3</sup> (85 mg/m<sup>3</sup>) (siehe Abschnitt „MAK-Wert“). Bei 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen und 100 % inhalativer Resorption entspricht dies einer systemisch tolerablen Menge von 850 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge und der Stoff wird mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung beim Menschen sowie keine positiven tierexperimentellen Daten vor. Für Diethylenglykolmonomethylether erfolgt daher keine Markierung mit „Sh“. Zur Atemwegsensibilisierung liegen keine Daten vor. Daher wird keine Markierung mit „Sa“ vorgenommen.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- Aasmoe L, Aarbakke J (1997) Gender difference in the elimination of 2-methoxyethanol, methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica* 27(12): 1237–1244. <https://doi.org/10.1080/004982597239822>
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2020) DevTox: a resource for developmental toxicology. [https://www.devtox.org/nomenclature/ml\\_organ.php?lan=en](https://www.devtox.org/nomenclature/ml_organ.php?lan=en), abgerufen am 16 Sep 2020

- Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dinsmore AM, Daniel FB (1988) Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 94(1): 150–159. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(88\)90345-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(88)90345-6)
- Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J, Bornehag C-G (2010) Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS One* 5(10): e13423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013423>
- Doe JE (1984) Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ Health Perspect* 57: 199–206. <https://doi.org/10.1289/ehp.8457199>
- Dow Chemical (1984 a) Diethylene glycol monomethyl ether (DEGME): 13-week vapor inhalation study in rats. NTIS/OTS0520311. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0520311.xhtml>, abgerufen am 12 Jul 2022
- Dow Chemical (1984 b) Diethylene glycol monomethyl ether (DEGME): dermal teratology study in rabbits (final report) with attachments, cover sheets and letter dated 060689. NTIS/OTS0520396. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0520396.xhtml>, abgerufen am 12 Jul 2022
- 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. <https://doi.org/10.1289/ehp.8457193>
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2005) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition). Volume I. Technical Report No. 95. Brussels: ECETOC. <http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-095-Vol-I.pdf>, abgerufen am 09 Jan 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) CLH-Report – Proposal for Harmonised Classification and Labelling. 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol; diethylene glycol monomethyl ether. Version number: 2.0, Date: 2019-04-04. Helsinki: ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/595e2b2e-dd67-5a6d-cf70-68d46ef21960>, abgerufen am 24 Mai 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (CAS Number 111-77-3). Registration dossier. Joint submission, first publication 04 Mar 2011, last modification 04 Dec 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14383/1/1>, abgerufen am 26 Apr 2022
- EU (European Union) (2000) European Union Risk Assessment Report. 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol. CAS No. 111-77-3, EINECS No. 203-906-6. Luxembourg: EU. <https://echa.europa.eu/documents/10162/6d525882-1aae-407f-a17a-e182fd94a6da>, abgerufen am 26 Nov 2020
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 61(4): 243–247. <https://doi.org/10.1007/BF00381421>
- Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1986) Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol* 6(3): 430–439. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(86\)90216-2](https://doi.org/10.1016/0272-0590(86)90216-2)
- Hartwig A, Hrsg (2009 a) 2-Methoxyethanol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 47. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10986d0047>
- Hartwig A, Hrsg (2009 b) Methoxyessigsäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 47. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62545d0047>
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 2(1): 35–40. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mbrespivold0062>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Diethylenglykoldimethylether. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(1): 1–14. [https://doi.org/10.34865/mb11196d6\\_1ad](https://doi.org/10.34865/mb11196d6_1ad)
- Health Council of the Netherlands (2017) 2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (DEGME). Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. No. 2017/21. The Hague: Health Council of the Netherlands. [https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2017/11/21/2-2-methoxyethoxyethanol-degme/201721\\_degme\\_eng.pdf](https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2017/11/21/2-2-methoxyethoxyethanol-degme/201721_degme_eng.pdf), abgerufen am 04 Mai 2022
- Hobson DW, D'Addario AP, Bruner RH, Uddin DE (1986) A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 6(2): 339–348. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(86\)90249-6](https://doi.org/10.1016/0272-0590(86)90249-6)
- Karaman Mİ, Gürdal M, Öztürk M, Kanberoğlu H (2002) Maternal exposure to diethylene glycol monomethyl ether: a possible role in the etiology of retrocaval ureter. *J Pediatr Surg* 37(8): 1–2. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.34500>
- Kassotis CD, Tillitt DE, Davis JW, Hormann AM, Nagel SC (2014) Estrogen and androgen receptor activities of hydraulic fracturing chemicals and surface and ground water in a drilling-dense region. *Endocrinology* 155(3): 897–907. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1697>
- Kassotis CD, Klemp KC, Vu DC, Lin C-H, Meng C-X, Besch-Williford CL, Pinatti L, Zoeller RT, Drobnis EZ, Balise VD, Isiguzo CJ, Williams MA, Tillitt DE, Nagel SC (2015) Endocrine-disrupting activity of hydraulic fracturing chemicals and adverse health outcomes after prenatal exposure in male mice. *Endocrinology* 156(12): 4458–4473. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1375>
- Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y (1990 a) Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol* 44(4): 602–608. <https://doi.org/10.1007/BF01700883>
- Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y (1990 b) Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology* 62(3): 265–274. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(90\)90050-q](https://doi.org/10.1016/0300-483x(90)90050-q)

- Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y (1992) The effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase. *Toxicology* 76(1): 49–57. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(92\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0300-483x(92)90017-9)
- Kelsey JR, Cnubben NHP, Bogaards JJP, Braakman RBH, van Stee LLP, Smet K (2020) The urinary metabolic profile of diethylene glycol methyl ether and triethylene glycol methyl ether in Sprague-Dawley rats and the role of the metabolite methoxyacetic acid in their toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 110: 104512. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104512>
- McDougal JN, Pollard DL, Weisman W, Garrett CM, Miller TE (2000) Assessment of skin absorption and penetration of JP-8 jet fuel and its components. *Toxicol Sci* 55(2): 247–255. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.2.247>
- Miller RR, Eisenbrandt DL, Gushow TS, Weiss SK (1985) Diethylene glycol monomethyl ether 13-week vapor inhalation toxicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol* 5(6, Part 1): 1174–1179. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(85\)90154-X](https://doi.org/10.1016/0272-0590(85)90154-X)
- Nelson BK, Vorhees CV, Scott WJ Jr, Hastings L (1989) Effects of 2-methoxyethanol on fetal development, postnatal behavior, and embryonic intracellular pH of rats. *Neurotoxicol Teratol* 11(3): 273–284. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(89\)90070-6](https://doi.org/10.1016/0892-0362(89)90070-6)
- NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay with cover letter dated 031284. NTIS/OTS0512411. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0512411.xhtml>, abgerufen am 12 Jul 2022
- NTP (National Toxicology Program) (2018) Genetic toxicity evaluation of diethylene glycol monomethyl ether (111-77-3), Salmonella/E.coli mutagenicity test or Ames test. Study number 776398. Research Triangle Park, NC: NTP. [https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get\\_file/aceno/12099\\_15506/file/776398\\_G06\\_Ames\\_Summary\\_Data.pdf](https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get_file/aceno/12099_15506/file/776398_G06_Ames_Summary_Data.pdf), abgerufen am 26 Nov 2020
- Ohne Verfasser:in (2015) Corrigendum. *Endocrinology* 156(11): 4374. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1832>
- Opdyke DLJ (1974) Monographs on fragrance raw materials: diethylene glycol monomethyl ether. *Food Cosmet Toxicol* 12 (4): 519
- Pastushenko TV, Golka NV, Kondratiuk VA, la Pereima V (1985) [Skin-irritating and sensitizing action of diethylene glycol monomethyl ether]. *Gig Sanit* (10): 80–81
- Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM (1985) Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. *Teratology* 32(1): 25–31. <https://doi.org/10.1002/tera.1420320105>
- Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G, Hazelden K, Piccirillo V, Smith K (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. *Environ Health Perspect* 57: 141–146. <https://doi.org/10.1289/ehp.8457141>
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2001) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for aerosols of 2-(2-methoxyethoxy)ethanol. SCOEL/SUM/99. Brussels: European Commission. <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6696&langId=en>, abgerufen am 26 Nov 2020
- Scofield EH, Henderson WM, Funk AB, Anderson GL, Smith MA (2006) Diethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monomethyl ether and the metabolite, 2-methoxyacetic acid affect in vitro chondrogenesis. *Reprod Toxicol* 22(4): 718–724. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.05.005>
- Scortichini BH, John-Greene JA, Quast JF, Rao KS (1986) Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 7(1): 68–75. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(86\)90198-3](https://doi.org/10.1016/0272-0590(86)90198-3)
- The Eastman Kodak Laboratory of Industrial Medicine (1982) Comparative toxicity of nine glycol ethers: III. Six week repeated dose study. TX-82-06, 15 Mrz 1982, Rochester, NY: Eastman Kodak Company, unveröffentlicht
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2020) CompTox Chemicals Dashboard. Diethylene glycol monomethyl ether (CAS Number 111-77-3). Bioactivity – ToxCast: Models. <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/bioactivity-toxcast-models/DTXSID3025049>, abgerufen am 14 Sep 2020
- Yamano T, Noda T, Shimizu M, Morita S, Nagahama M (1993) Effects of diethylene glycol monomethyl ether on pregnancy and postnatal development in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 24(2): 228–235. <https://doi.org/10.1007/BF01141352>