

(Ethylenedioxy)dimethanol

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *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*

² *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

(Ethylenedioxy)dimethanol;
Nase; Reizwirkung;
Formaldehydabspalter;
MAK-Wert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
Kanzerogenität;
Keimzellmutagenität;
Entwicklungstoxizität;
Analogiebetrachtung

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 for (ethylenedioxy)dimethanol [3586-55-8] 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 Relevant studies were identified from a literature search and also unpublished study reports were used. (Ethylenedioxy)dimethanol is used as a biocide. It releases formaldehyde in aqueous solution. (Ethylenedioxy)dimethanol is not expected to occur in aerosol form because of its high vapour pressure. The substance is irritating to the skin and corrosive to the eyes of rabbits. At a pH of 7.0 and 20 °C, a 1% (ethylenedioxy)dimethanol solution has a hydrolysis half-life of 6 minutes. It can therefore be assumed that (ethylenedioxy)dimethanol hydrolyses to formaldehyde upon impaction in the respiratory tract. Based on the worst-case, the release of two formaldehyde molecules per molecule of (ethylenedioxy)dimethanol in the respiratory tract, a MAK value of 0.15 ml/m³ has been derived for (ethylenedioxy)dimethanol in analogy to the MAK value of formaldehyde of 0.3 ml/m³. Peak Limitation Category I has been assigned with an excursion factor of 2 in analogy to the classifications made for formaldehyde. Formaldehyde is classified in Carcinogen Category 4 because it causes nasal tumours at concentrations that exceed the detoxification capacity of that tissue. Studies investigating the carcinogenicity and germ cell mutagenicity of (ethylenedioxy)dimethanol are not available. Thus, in analogy to the classifications made for formaldehyde, the substance has been assigned to Carcinogen Category 4 and Germ Cell Mutagenicity Category 5. In rats, the NOAEC for the developmental toxicity of formaldehyde is 10 mg/m³ and the NOAEL of ethylene glycol, a hydrolysis product of (ethylenedioxy)dimethanol, is 200 mg/kg body weight. As no teratogenicity was observed and the margins between the NOAELs and the MAK value are sufficiently large, (ethylenedioxy)dimethanol has been assigned to Pregnancy Risk Group C. Skin contact is expected to make a relatively minor contribution to systemic toxicity. The available data show no evidence of sensitization.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
(Ethylenedioxy)dimethanol. MAK-
Begründung. MAK Collect Occup
Health Saf. 2024 Mrz;9(1):Doc004.
[https://doi.org/10.34865/
mb358655kskd9_1or](https://doi.org/10.34865/mb358655kskd9_1or)

Manuskript abgeschlossen:
29 Mrz 2023

Publikationsdatum:
28 Mrz 2024

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



MAK-Wert (2023)	0,15 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 0,76 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2023)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2023)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2023)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung (2023)	Kategorie 5
BAT-Wert	–
Synonyma	1,2-Bis(hydroxymethoxy)ethan 1,6-Dihydroxy-2,5-dioxahexan Dimethylolglykol (1,2-Ethandiylbis(oxy))bismethanol Ethylenglykolbis(hydroxymethyl)ether Reaktionsprodukte von Ethylenglykol mit Paraformaldehyd
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	[1,2-Ethandiylbis(oxy)]dimethanol
CAS-Nr.	3586-55-8
Formel	HO-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -OH C ₄ H ₁₀ O ₄
Molmasse	122,12 g/mol
Schmelzpunkt	-76,5 °C (ECHA 2022)
Siedepunkt bei 1013,25 hPa	158,8 °C nach OECD-Prüfrichtlinie 103 (ECHA 2022)
Dichte bei 20 °C	1,197 g/cm ³ (ECHA 2022)
Dampfdruck bei 20 °C	13,2 hPa (ber.) (US EPA 2022)
log K _{OW}	-1,36 (ECHA 2022)
Löslichkeit	keine Studie durchgeführt, da der Stoff bei pH 4, 7 und 9 hydrolytisch instabil ist (ECHA 2022)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 5,067 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,197 ml/m³ (ppm)
Hydrolysestabilität	im sauren pH-Bereich Halbwertszeit eine Stunde, Halbwertszeit 6 Minuten im neutralen Bereich bei 20 °C, ab pH 7 sehr schnelle Hydrolyse (20 °C) (ITEM 2007)
Herstellung	Reaktionsprodukt aus Ethylenglykol und Paraformaldehyd im Verhältnis 1:1 (CCR 2000), der Formaldehydgehalt beträgt 46,2% (ITEM 2002 b)
Reinheit	90–100 % (ITEM 2009)
Verunreinigungen	0,002 % Methanol (ITEM 2009)

Verwendung	Biozid, Konservierung von Pigmentslurries, Füllstoffsuspensionen, Polymerdispersionen, Lösungen und Dispersionen von Leimen und Verdickungsmitteln, Betonadditiven, Reinigungsmitteln, Ölemulsionen, Polituren und anderen chemisch-technischen wasserbasierten Zubereitungen (Trigon Chemie GmbH 2023), Konservierung von Kühlschmierstoffen, Farben, Beschichtungen, Druckfarben, Springbrunnenwasser und Pflastern (CTGB 2012)
Einsatzkonzentration	Ein Handelsprodukt enthält 14,3 % (Ethyendioxy)dimethanol und 1,4 % Isothiazole; dies wird so dosiert, dass mit dem Kühlschmierstoff eine 0,10%ige (G/G) Lösung entsteht (CTGB 2012). Ein weiteres Handelsprodukt enthält 14,1 % (Ethyendioxy)dimethanol (G/G), 5 % Glutaral (G/G), 8 % Didecyldimethylammoniumchlorid (G/G); eingesetzt wird eine 2%ige Lösung als Desinfektionsmittel zur Oberflächenbehandlung gegen Pilzsporen (Horejsh und Kampf 2011)

Hinweis: Formaldehydabspalter.

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

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

(Ethyendioxy)dimethanol ist ein Formaldehydabspalter. Die Hydrolyse erfolgt mit einer Halbwertszeit von sechs Minuten im neutralen Bereich bei 20 °C. Formaldehyd ist bei inhalativer Exposition kanzerogen an der Nase von Ratten. Eine kanzerogene Wirkung an der Nase bei inhalativer Exposition ist somit von (Ethyendioxy)dimethanol zu erwarten, auch wenn keine Untersuchungen dazu vorliegen.

(Ethyendioxy)dimethanol ist an der Haut reizend und am Auge ätzend.

Eine 90-tägige Schlundsondengabe von 90 mg/kg KG und Tag führt bei Ratten zu Piloarrektion, verstärktem Speichelfluss und starken Entzündungsreaktionen im Magen.

Im bakteriellen Mutagenitätstest zeigt (Ethyendioxy)dimethanol nach metabolischer Aktivierung eine mutagene Wirkung in *Salmonella typhimurium* TA98. Klastogenität tritt im Chromosomenaberrationstest im zytotoxischen Bereich auf.

Zu (Ethyendioxy)dimethanol gibt es keine Daten zur Entwicklungstoxizität.

Es liegen keine Hinweise auf ein eigenständiges sensibilisierendes Potenzial von (Ethyendioxy)dimethanol beim Menschen vor. Das Hydrolyseprodukt Formaldehyd zeigt eine sensibilisierende Wirkung an der Haut.

2 Wirkungsmechanismus

(Ethyendioxy)dimethanol hydrolysiert zu Ethylenglykol und zwei Molekülen Formaldehyd. Das nach schneller Hydrolyse auftretende Formaldehyd mit einem MAK-Wert von 0,3 ml/m³ ist reizend im oberen Atemtrakt. Konzentrationen oberhalb des MAK-Wertes können die Entgiftungskapazitäten des Nasengewebes überschreiten, dann kann Formaldehyd in diesem Gewebe zu Tumoren führen und ist deshalb der Kanzerogenitäts-Kategorie 4 zugeordnet (ECHA 2023; Greim 2000).

Das weitere Hydrolyseprodukt Ethylenglykol zeigt ebenfalls eine reizende Wirkung beim Menschen, die jedoch bei einem MAK-Wert von 10 ml/m³ nicht mehr auftritt (Henschler 1991 a).

Die Mutagenität von (Ethyldioxy)dimethanol in *Salmonella typhimurium* TA98 dürfte allein auf Formaldehyd (Greim 2000) zurückzuführen sein, da Ethylenglykol weder mutagen noch klastogen in vitro ist (Henschler 1991 a).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

In wässrigen Lösungen hydrolysiert die Substanz schnell zu Formaldehyd-Hydrat und Ethylenglykol:



Wasser verschiebt das Gleichgewicht nach rechts, sodass mehr Formaldehyd-Hydrat freigesetzt wird (CCR 2000).

In technischen Produkten stellt sich aufgrund des geschlossenen Systems in der Verpackung ein konzentrationsabhängiges Gleichgewicht ein. Im Gegensatz dazu wird in offenen Systemen eine vollständige Hydrolyse zu Formaldehyd-Hydrat und Ethylenglykol erwartet (ECHA 2022).

Die Abhängigkeit der Hydrolyse einer 1%igen wässrigen (Ethyldioxy)dimethanol-Lösung vom pH-Wert wurde mithilfe der ¹³C-NMR-Spektroskopie bei 20 °C in Anlehnung an die OECD-Prüfrichtlinie 111 untersucht. Die Hydrolyse des (Ethyldioxy)dimethanols verlief zu schnell, um die Anfangskonzentrationen bestimmen zu können, daher wurden die Halbwertszeiten aus den Verläufen abgeschätzt. Während die Halbwertszeit im stark sauren pH-Bereich ca. eine Stunde betrug und ihr Maximum bei pH 3,5 hatte, wurde ab pH 7 eine sehr schnelle Hydrolyse beobachtet. In der [Tabelle 1](#) sind die Halbwertszeiten bei den verschiedenen pH-Werten aufgeführt (ITEM 2007).

Tab. 1 Geschätzte Halbwertszeiten der hydrolytischen Formaldehyd-Freisetzung einer 1%igen Lösung von (Ethyldioxy)dimethanol bei verschiedenen pH-Werten und 20 °C (berechnet aus der freigesetzten Formaldehyd-Menge) (ITEM 2007)

pH-Wert	Halbwertszeit (h)
2,0	0,48
4,0	0,91
5,4	0,33
7,1	0,10
8,9	0,08

Eine komplette Hydrolyse einer 0,315%igen (Ethyldioxy)dimethanol-Lösung in 0,1 M Boratpuffer (pH 8,5) bei 25 °C zu Formaldehyd und Ethylenglykol wurde mit ¹³C-NMR-Spektroskopie gezeigt. Als Verunreinigung wurde 0,002 % Methanol identifiziert (ITEM 2009).

Die Bestimmung der Einzelkomponenten verschieden verdünnter (Ethyldioxy)dimethanol-Lösungen mit ¹³C-NMR-Spektroskopie zeigte die zunehmende Hydrolyse zu Formaldehyd und Ethylenglykol bei stärkerer Verdünnung ([Tabelle 2](#)). Als weitere Komponenten traten Monomethylolethylenglykol, Dimethylolethylenglykol, Trimethylolethylenglykol, dimeres und trimeres Formaldehyd-Hydrat sowie länger-kettige Umsetzungsprodukte von Ethylenglykol und Formaldehyd auf (ITEM 2006). Die Untersuchung erfolgte im geschlossenen System (NMR-Röhrchen mit externer Lockkapillare). Im Gegensatz dazu verschiebt sich im Organismus als offenes System durch die Metabolisierung von Formaldehyd das Gleichgewicht in Richtung vermehrter Hydrolyse, d. h. der Entstehung von Formaldehyd und Ethylenglykol.

Tab. 2 Gehalt von Einzelkomponenten in (Ethyldioxy)dimethanol und in (Ethyldioxy)dimethanol/D₂O-Gemischen (ITEM 2006)

	Gehalt [% der Einwaage an (Ethyldioxy)dimethanol]		
	(Ethyldioxy)dimethanol /D ₂ O		
	100/0	50/50	20/80
Ethylenglykol	5,6	9,7	18,9
Formaldehyd-Hydrat (Formaldehyd)	0,5	10,9	32,3

3.1 Toxikokinetik

Es liegen keine Studien zur Toxikokinetik vor. Die Hydrolyseprodukte Ethylenglykol und Formaldehyd werden beide oral und inhalativ gut resorbiert (Greim 2000; Henschler 1991 a).

Modellrechnungen nach IH SkinPerm v2.04 (Tibaldi et al. 2014) und Fiserova-Bergerova et al. (1990) liefern für eine 5%ige wässrige Lösung unter Standardbedingungen einen transdermalen Flux von 5–20 µg/cm² und Stunde bzw. eine Gesamtaufnahme von 10–40 mg (60 Minuten Expositionsdauer, 2000 cm² exponierte Hautfläche). Eine 5%ige Lösung eines Stoffs der Hautreizungskategorie 2 ist gemäß CLP-Verordnung (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2008) nicht als reizend einzustufen. Nicht berücksichtigt wurde dabei eine zu vermutende rasche Hydrolyse des Stoffes im sauren Milieu der Hautoberfläche, die einer Resorption der unzersetzten Verbindung entgegenwirkt.

3.2 Metabolismus

Es liegen keine Studien zum Metabolismus vor.

Entsprechende Daten zu den Hydrolyseprodukten finden sich in Greim (2000) und Henschler (1991 a).

4 Erfahrungen beim Menschen

Daten beim Menschen liegen nur zur allergenen Wirkung vor.

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In einer Auswertung des Informationsverbunds Dermatologischer Kliniken (IVDK) wurde (Ethyldioxy)dimethanol (1% in Vaseline) bei 273 Personen in fünf Zentren epikutan getestet (Mai 2000 und Mai 2003). Die Ergebnisse von 201 Personen, welche in der Metallindustrie beschäftigt waren, wurden publiziert (Geier et al. 2003). Von den 273 Personen reagierten bei Ablesung am 3. Tag eine Person mit einer einfach positiven Reaktion (+) und eine weitere Person mit einer fraglichen Reaktion, alle anderen reagierten negativ. Beide Personen reagierten auch schwach positiv (+) auf Formaldehyd (1% in Wasser) (Geier 2023).

Es liegt ein Bericht über einen Dreher vor, der stark positiv auf einen beruflich verwendeten Kühlschmierstoff reagierte, welcher laut Sicherheitsdatenblatt auch (Ethyldioxy)dimethanol enthielt. Dieser Stoff wurde jedoch nicht gesondert getestet. Die Person zeigte positive Reaktionen auf Formaldehyd und weitere Substanzen (Geier et al. 2011). Aus den Daten lassen sich jedoch keine Rückschlüsse auf eine sensibilisierende Wirkung von (Ethyldioxy)dimethanol ziehen.

Weitere Untersuchungen zu (Ethyldioxy)dimethanol liegen nicht vor.

Es liegen vereinzelt Berichte über eine sensibilisierende Wirkung des Hydrolyseproduktes Ethylenglykol vor, die jedoch angesichts der weiten Verbreitung, u. a. als Frostschutzmittel, nicht für eine Markierung mit „S“ ausreichend

waren (Henschler 1991 a). An der sensibilisierenden Wirkung des Hydrolyseproduktes Formaldehyd besteht jedoch kein Zweifel (Hartwig 2010).

4.2.1 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Befunde vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 423 wurde (Ethyendioxy)dimethanol in destilliertem Wasser je drei Wistar-Ratten pro Dosisgruppe einmalig per Schlundsonde verabreicht. Die Dosierungen betrug 200 oder 2000 mg (Ethyendioxy)dimethanol/kg KG bei den weiblichen und 200 mg/kg KG bei den männlichen Tieren. Bei 2000 mg/kg KG verendeten alle Tiere, bei 200 mg/kg KG keines. Die Tiere der hohen Dosisgruppe zeigten Sedierung und Bauchlage bevor sie verendeten (k. w. A.; ECHA 2022). Damit liegt die LD₅₀ für Ratten zwischen 200 und 2000 mg/kg KG.

Eine Schlundsondengabe von 750 oder 850 mg (Ethyendioxy)dimethanol/kg KG an je fünf weibliche Wistar-Ratten und von 1000 mg/kg KG an je fünf weibliche und männliche Wistar-Ratten führte bei verendeten Tieren zu Rötungen und Schwellungen der Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes. Die überlebenden Tiere zeigten keine Auffälligkeiten. Aus dieser Studie wurde eine LD₅₀ für weibliche Ratten von 760 mg/kg KG abgeleitet. Die LD₅₀ für die männlichen Tiere lag unter 1000 mg/kg KG (ECHA 2022).

In einer Dosisfindungsstudie eines In-vivo-Mikronukleustests wurde je zwei männlichen und weiblichen Crl:NMRI BR-Mäusen pro Gruppe 250, 500, 1000 oder 2000 mg (Ethyendioxy)dimethanol/kg KG per Schlundsonde verabreicht. Bereits in der niedrigsten Dosisgruppe wurde verringerte Motilität, Ataxie und Dyspnoe beobachtet. Die Effekte waren ausgeprägter bei 500 mg/kg KG. Ab 1000 mg/kg KG wirkte die Dosis nach 60 Minuten letal (LPT 2002 b). Damit liegt die LD₅₀ für Mäuse in dieser Studie zwischen 500 und 1000 mg/kg KG.

Je fünf männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen pro Dosis wurden 30, 100 oder 300 mg (Ethyendioxy)dimethanol/kg KG in Maiskeimöl, einmalig per Schlundsonde verabreicht. Die Tiere der 30- und 100-mg/kg-Dosisgruppe zeigten 24 und 48 Stunden nach der Verabreichung keine Anzeichen einer toxischen Wirkung. Verringerte Beweglichkeit, Ataxie und Dyspnoe traten bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe bereits 30–60 Minuten nach der Gabe auf (LPT 2002 b).

Je zehn männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen pro Dosis wurden 100, 200, 504, 635, 790 oder 1000 mg (Ethyendioxy)dimethanol/kg KG in NaCl-Lösung, einmalig per Schlundsonde verabreicht. Ab 200 mg/kg KG traten eine leichte Sedierung und Ataxie auf, die sich mit zunehmender Dosis verstärkten. Mortalität begann bei einer Dosis von 635 mg/kg KG (je zwei Tiere) und erhöhte sich bei den hohen Dosen (760 mg/kg KG, je sechs und 1000 mg/kg KG je zehn Tiere). Aus dieser Studie wurde eine LD₅₀ für Mäuse von 740 mg/kg KG abgeleitet (ECHA 2022).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Nach OECD-Prüfrichtlinie 402 erhielten fünf männliche und fünf weibliche HanBrl: Wist (SPF)-Ratten unverdünntes (Ethyendioxy)dimethanol (Reinheit 95 %) in einer Dosis von 2,0 ml/kg KG (ca. 2384 mg/kg KG) 24 Stunden semi-okklusiv aufgetragen. Bei den Tieren wurden leichte bis ausgeprägte Erytheme, Verkrustungen und Gelbfärbungen

der Haut ab dem zweiten Tag beobachtet. Klinische Symptome traten nicht auf und die Körpergewichtsentwicklung blieb während der Studie unbeeinflusst (ECHA 2022). Die akute dermale LD₅₀ des Testmaterials für Ratten betrug in dieser Studie mehr als 2000 mg/kg KG.

Gemäß OECD-Prüfrichtlinie 402 erhielten fünf männliche und sechs weibliche Wistar-Ratten 2000 mg der unverdünnten Testsubstanz/kg KG 24 Stunden semiokklusiv dermal appliziert, gefolgt von einer 14-tägigen Nachbeobachtungszeit. Außer einer Gelbfärbung von Haut und Fell wurden keine lokalen Effekte festgestellt. Zwei weibliche Tiere zeigten vorübergehend schwere Vergiftungssymptome. Außerdem trat bei den weiblichen Tieren ein blutiger Nasenausfluss auf. Bei den männlichen Tieren wurde Piloarrektion beobachtet, die ein bis zwei Tage anhielt. Die Körpergewichtsentwicklung blieb von der Applikation unbeeinflusst. Die makroskopische Untersuchung ergab keine weiteren Befunde (ECHA 2022). Die akute dermale mittlere letale Dosis (LD₅₀) des (Ethylendioxy)dimethanols betrug in dieser Studie für Ratten mehr als 2000 mg/kg KG.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer 90-Tage-Schlundsondenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 erhielten je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe 0, 30, 90 oder 270 mg (Ethylendioxy)dimethanol/kg KG und Tag in Maiskeimöl an sieben Tagen in der Woche. Die Substanz enthielt keine Verunreinigungen, 46,8 % leicht abspaltbaren Formaldehyd und wies als 1%ige wässrige Lösung einen pH-Wert von 7,5 auf. Die histopathologische Untersuchung aller Organe wurde nur bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe und den vor Ende der 90-Tage-Exposition verendeten Tieren durchgeführt. Bei den Tieren der niedrigen und der mittleren Dosisgruppe wurden aufgrund der makroskopischen Ergebnisse nur Magen und Knochenmark histopathologisch begutachtet. In der niedrigen Dosisgruppe wurden, außer einer chronischen, multifokalen ulzerativen Gastritis und Peritonitis bei einer männlichen Ratte, keine Effekte beobachtet. Dieser eine Fall wird von den Autoren als spontan aufgetreten bewertet. Bei 90 mg/kg KG traten chronische ulzerative Gastritis und Peritonitis und/oder hyperplastisch-hyperkeratotische Epithelreaktionen mit bakterieller Infektion, insbesondere des proventrikulären Teils des Magens, bei allen männlichen (10/10) und fünf weiblichen (5/10) Tieren auf. Als physiologische Reaktion auf die Entzündungsreaktion im Magen zeigten die meisten dieser Tiere eine gesteigerte Granulozytopoese im Knochenmark. Die makroskopische Untersuchung ergab im Magen der männlichen (7/10) und weiblichen (2/10) Tiere grünlich oder schwärzlich verfärbte Verhärtungen/Knötchen. Eine ulzeröse Läsion des Magens wurde bei einem männlichen Tier und hämorrhagische Herde bei drei von zehn weiblichen Tieren beobachtet. Weitere Veränderungen in anderen Organen der niedrigen und mittleren Dosisgruppe traten nur vereinzelt auf und wurden von den Autoren als nicht behandlungsbedingt angesehen, daher wurde keine histopathologische Untersuchung dieser Organe durchgeführt. Alle Tiere der höchsten Dosisgruppe zeigten chronische ulzerative Gastritis und Peritonitis und/oder hyperplastisch-hyperkeratotische Epithelreaktionen mit bakterieller Infektion und mit gesteigerter Granulozytopoese im Knochenmark. Die Leber (4/10 und 3/10, männlich bzw. weiblich) und die Milz (2/10 und 1/10) waren an den Magen adhärirt. Im Magen wurden zudem verfärbte Herde, Knötchen oder Ablagerungen (10/10 und 9/10), Geschwüre (je ein Tier) und hämorrhagische Verhärtungen (ein weibliches Tier) festgestellt. Die Körpergewichtszunahme der männlichen Tiere war statistisch signifikant reduziert. Das erhöhte relative Organengewicht von Gehirn, Nebenniere und Gonaden wurde von den Autoren auf das reduzierte Körpergewicht zurückgeführt. Die klinisch-chemischen Daten wiesen nur bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe eine Reduktion von Glucose bei den männlichen Tieren sowie von Plasmaalbumin und Gesamtprotein bei den weiblichen Tieren auf. Neurologische Tests („Functional Observation Battery“ (FOB)) ergaben in der mittleren und hohen Dosisgruppe reduzierte Pupillengrößen bei männlichen (7/9 bzw. 7/10) und weiblichen Tieren (8/9 bzw. 4/9) und fehlende Pupillenreaktionen bei männlichen Tieren (5/9 bzw. 4/9). In der höchsten Dosisgruppe wurde verringerte aktive

Fortbewegung festgestellt. Langanhaltende Piloarrektion wurde bereits bei allen Tieren der mittleren Dosisgruppe ab dem 16. Tag beobachtet und bei allen männlichen Tieren trat ab dem 64. Tag verstärkter Speichelfluss auf. Die Tiere der höchsten Dosisgruppe zeigten ab dem 14. Tag Piloarrektion und verstärkten Speichelfluss ab dem 27. Tag. Ein männliches Tier der mittleren Dosisgruppe verendete am 81. Tag und ein männliches Tier und zwei weibliche Tiere der hohen Dosisgruppe starben vor dem Ende der Studie. Keine Effekte wurden bei der ophthalmologischen Überprüfung, der Trinkwasseraufnahme, den weiteren Daten der klinischen Chemie und des Urins sowie beim Immunstatus gefunden. Nach den Autoren liegt der NOEL dieser Studie bei 30 mg/kg KG und Tag (LPT 2002 a). Es ist ungewöhnlich, dass die Wirkungen bei allen Tieren am selben Tag der Studie einsetzten (ECHA 2022). Der Befund „chronisch multifokale, ulzerative Gastritis/Peritonitis“ bei einem Tier der niedrigen Dosisgruppe von 30 mg/kg KG und Tag deutet jedoch auf einen beginnenden Effekt hin, da dieser in der mittleren Dosisgruppe bereits bei fast allen Tieren auftritt.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde nach einer vierstündigen semiokklusiven Auftragung von 0,5 ml der unverdünnten Substanz (pH 3,32) auf geschorene Haut bei drei Weiße-Neuseeländer-Kaninchen nach 0–60 Minuten, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden und täglich bis zum 15. Tag die Wirkung kontrolliert. Erytheme mit einem Reizwert von 1,2 (0; 1; 2,3 bei einem Maximum von 4) und Ödeme mit einem Reizwert von 1,3 (0, 2, 2 bei einem Maximum von 4) wurden nach 24, 48 und 72 Stunden beobachtet. Erytheme waren nach zwölf Tagen nicht mehr sichtbar, während Ödeme innerhalb von 15 Tagen nicht vollständig reversibel waren. Die Substanz wird als hautreizend der Kategorie 2 nach GHS-Kriterien eingestuft (IBR Forschungs GmbH 1992). Im Studienbericht wird nur der Handelsname genannt. Die Bestimmung der Dichte von 1,21 g/ml lässt vermuten, dass es sich um (Ethylendioxy)dimethanol handelt. Im Registrierungsdossier (ECHA 2022) wird (Ethylendioxy)dimethanol als eingesetzte Substanz angegeben.

Zur Bestimmung der dermalen LD₅₀ an fünf männlichen und fünf weiblichen HanBrl: Wist (SPF)-Ratten wurden 2,0 ml/kg KG (ca. 2,384 g/kg KG) unverdünntes (Ethylendioxy)dimethanol, das 95 % Wirkstoff enthielt, für 24 Stunden semiokklusiv aufgetragen. Bei den Tieren wurden ab dem zweiten Tag leichte bis deutliche Erytheme, Verkrustungen und Gelbfärbungen der Haut beobachtet (Abschnitt 5.1.3; ECHA 2022).

5.3.2 Auge

Nach OECD-Prüfrichtlinie 405 wurden 0,1 ml unverdünntes (Ethylendioxy)dimethanol in den Konjunktivalsack eines Auges eines weiblichen Little-Russian-Kaninchens appliziert. Das unbehandelte Auge des Tieres wurde als Kontrolle angesehen. Nach 24 Stunden wurde das Auge mit 20 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung gespült. Das Tier zeigte nach einer Stunde, nach 24, 48 und 72 Stunden eine starke, nach 15 Tagen nicht reversible Schädigung der Hornhaut Grad 1 (Maximum 4), stark gerötete Bindehaut Grad 3 (Maximum 3) verbunden mit einer starken Schwellung Grad 3,67 (Maximum 4), Iris-Läsionen Grad 1 (Maximum 2) und über mindestens 15 Tage fortdauernden starken Ausfluss (Frey-Tox GmbH 2002). Die Substanz wird als stark augenreizend der Kategorie 1 nach GHS-Kriterien eingestuft (ECHA 2022). Der Stoff hat somit eine ätzende Wirkung.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an 20 weiblichen Meerschweinchen (Dunkin/Hartley) erfolgte die intradermale Injektion mit einer 0,25%igen (V/V) Testzubereitung in einem Triglyceridgemisch (Alembicol D) und die topische Applikation mit einer 10%igen Testzubereitung. Auf die Provokation mit einer 1%igen sowie einer 0,5%igen Zubereitung reagierten alle Tiere positiv (Huntington Life Sciences Ltd. 2001).

In einem in Anlehnung an OECD-Prüfrichtlinie 406 durchgeführten Maximierungstest an zehn weiblichen Meerschweinchen (Himalayan spotted) erfolgte die intradermale Induktion mit einer 5%igen und die epidermale Induktion mit einer 50%igen (V/V) Testzubereitung von (Ethylendioxy)dimethanol in Wasser. Auf die Provokation mit der 25%igen wässrigen Testzubereitung reagierte nach 24 und 48 Stunden keines der Tiere, das Ergebnis ist damit negativ (ECHA 2022). In der Vorstudie wurde mit der unverdünnten Testsubstanz keine Irritation beobachtet. Daher ist nicht nachvollziehbar, warum für die dermale Induktion nur eine 50%ige, für die Provokation nur eine 25%ige Testzubereitung verwendet wurde.

Untersuchungen aus New Approach Methods liegen nicht vor.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

Für die beiden Hydrolyseprodukte Formaldehyd und Ethylenglykol liegen Daten zur pränatalen Entwicklungstoxizität vor (Henschler 1991 a, b).

Formaldehyd hat sich in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien bei Ratten (bis zur höchsten getesteten Konzentration von 40 ml/m³), Mäusen (bis zur höchsten getesteten oralen Dosis von 185 mg/kg KG und Tag), Hunden (bis zur höchsten getesteten oralen Dosis von 9,4 mg/kg KG und Tag) und Goldhamstern (bis zur höchsten getesteten dermalen Konzentration einer Formaldehydlösung von 37 %) nicht als teratogen herausgestellt. Die niedrigste Effektkonzentration bei Ratten nach Inhalation lag bei 20 ml/m³, bei der erniedrigte Fetengewichte festgestellt wurden. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität betrug 10 ml/m³. Bei dieser Konzentration trat keine Maternaltoxizität auf (Henschler 1991 b).

Ethylenglykol wirkt in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Mäusen teratogen; der Stoff führt zu externen, skelettalen und viszeralen Fehlbildungen. Der NOAEL und die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei Ratten liegen bei 200 mg/kg KG und Tag nach oraler Verabreichung (Futter, LOAEL 1000 mg/kg KG und Tag) bzw. bei 150 mg/m³ (Ganzkörperexposition, LOAEC 1000 mg/m³, entsprechend einer Gesamtdosis durch Ablecken des Fells von 278–403 mg/kg KG und Tag, errechnet auf Basis von Messungen der Ethylenglykolmenge im Fell bei 2500 mg/m³; Bushy Run Research Center 1985). Für die Gabe per Schlundsonde gibt es einen LOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten von 1250 mg/kg KG und Tag, der niedrigsten getesteten Dosis. Bei Mäusen betragen die NOAEC für Entwicklungstoxizität 150 mg/m³ (Ganzkörperexposition, LOAEC 1000 mg/m³, entsprechend einer Gesamtdosis durch Ablecken des Fells von 410–606 mg/kg KG und Tag, errechnet auf Basis von Messungen der Ethylenglykolmenge im Fell

bei 2500 mg/m³; Bushy Run Research Center 1985) und 1000 mg/m³ (nur über die Nase exponiert, LOAEC 2500 mg/m³). Für die Maus gibt es nach Schlundsondengabe einen LOAEL von 750 mg/kg KG und Tag, der niedrigsten getesteten Dosis. Nach dermalen Gabe (okklusiv) leitet sich für die Maus ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 1775 mg/kg KG und Tag ab. Die Studie mit einer Exposition nur über die Nase wurde durchgeführt, um die orale und dermale Aufnahme möglichst weitgehend zu begrenzen (Henschler 1991 a). Unter der Berücksichtigung der oralen Aufnahme nach inhalativer Ganzkörperexposition stimmen die beobachteten Effekte und die NOAEC/LOAEC gut mit denen nach oraler Gabe überein.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die genauen Angaben der In-vitro-Genotoxizitätstests sind in [Tabelle 3](#) aufgeführt.

(Ethylendioxy)dimethanol, gelöst in Dimethylsulfoxid, zeigte in den Salmonella-Stämmen TA1535 und TA1537 sowie bei *E. coli* WP2 uvrA ohne und mit Zugabe metabolischer Aktivierungssysteme nach OECD-Prüfrichtlinie 471 bis 333 µg/Platte keine mutagene Aktivität. Unter den gleichen Bedingungen trat in den Bakterienstämmen TA98 und TA100 unter nicht zytotoxischen Verhältnissen nach metabolischer Aktivierung ab 33 µg (Ethylendioxy)dimethanol/Platte (TA98) bzw. bei 100 µg/Platte (TA100) eine erhöhte Anzahl an Revertanten auf, die jedoch bei TA100 weniger als das Zweifache betrug. Dies konnte in einem zweiten Versuch zwar nicht bestätigt werden, ein mögliches mutagenes Potenzial kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (ECHA 2022). Die genauen Revertanzahlen sind nicht angegeben, daher kann keine Aussage zur konzentrationsabhängigen mutagenen Wirkung im Salmonella-Stamm TA98 getroffen werden.

Ein Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen nach OECD-Prüfrichtlinie 473, mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems, wurde mit 5–20 µg (Ethylendioxy)dimethanol/ml durchgeführt. Die Inkubation erfolgte drei Stunden lang. Statistisch signifikant erhöhte Häufigkeiten an Chromosomenaberrationen traten ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems ab 15 µg/ml mit dosisabhängiger Verstärkung und mit Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems bei 20 µg/ml auf. Zytotoxizität zeigte sich in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ebenfalls ab 15 bzw. 20 µg/ml (k. w. A.; ECHA 2022). (Ethylendioxy)dimethanol ist nur bei zytotoxischen Konzentrationen klastogen.

Mit dem HPRT-Genmutationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 476 mit V79-Zellen mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems wurde bei Konzentrationen von 0,25–40 µg (Ethylendioxy)dimethanol/ml nach drei- oder sechsständiger Exposition die mutagene Aktivität untersucht. Die mutagenen Effekte wurden ohne metabolische Aktivierung nach drei Stunden erst in der Nähe der zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. Mit metabolischer Aktivierung zeigte sich eine mutagene Wirkung bereits unterhalb der zytotoxischen Konzentration nach sechsständiger Inkubation, jedoch war diese nicht konzentrationsabhängig. Die Substanz enthielt keine Verunreinigungen, 46,8% leicht abspaltbaren Formaldehyd und wies als 1%ige wässrige Lösung einen pH-Wert von 7,5 auf. Als Positivkontrollen wurden Ethylmethansulfonat bei den Versuchen ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems und Dimethylbenz[a]anthracen bei den Versuchen mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems eingesetzt (ITEM 2002 a). Die positiven Befunde mit einem metabolischen Aktivierungssystem sind stark schwankend und daher nicht eindeutig interpretierbar.

Tab. 3 In-vitro-Genotoxizität von (Ethyldioxy)dimethanol

Endpunkt	Testsystem	Konzentration ^{a)}	wirksame Konzentration ^{a)}	Zytotoxizität ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
Genmutation	S. typhimurium TA1535	1-333	-	333	-	-	ECHA 2022 (nicht ersichtlich, ob Präinkubation durchgeführt)
	S. typhimurium TA1537	1-333	-	-m. A.: 33 +m. A.: 333	-	-	
	S. typhimurium TA98	1-333	33	-m. A.: 100 +m. A.: 333	-	+	
		1-333	33	-m. A.: 100 +m. A.: 333	-	(+)	
	S. typhimurium TA100	1-333	33	333	-	(+)	
		1-333	100	333	-	(+)	
E. coli WP2 uvrA	0,5-333	-	333	-	-		
CA	V79-Zellen	5-20 µg/ml	-m. A.: 15 µg/ml +m. A.: 20 µg/ml	-m. A.: 15 µg/ml +m. A.: 20 µg/ml	+	+	
Genmutation HPRT	V79-Zellen	3 h Inkubation: -m. A.: 2-25 µg/ml +m. A.: 1-40 µg/ml	-m. A.: 20 µg/ml -	-m. A.: 15 µg/ml +m. A.: 40 µg/ml	+	-	ITEM 2002 a
		6 h Inkubation: -m. A.: 1-10 µg/ml +m. A.: 0,25-40 µg/ml	- +m. A.: 5 µg/ml	-m. A.: 7,5 µg/ml +m. A.: 20 µg/ml	-	+ ^{b)}	

^{a)} wenn nicht anders angegeben bezieht sich die Angabe auf µg/Platte

^{b)} ohne Konzentrationsabhängigkeit

(+) weniger als das Zweifache des Kontrollwerts; CA: Chromosomenaberrationen; m. A.: metabolische Aktivierung

5.6.2 In vivo

Nach OECD-Prüfrichtlinie 474 wurde je fünf männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen pro Dosisgruppe 0, 30, 100 oder 300 mg (Ethyldioxy)dimethanol/kg KG in Maiskeimöl einmalig per Schlundsonde verabreicht. Die Mikronuklei der polychromatischen Erythrozyten (PCE) im Knochenmark wurden nach 24 Stunden untersucht. In der höchsten Dosisgruppe wurde eine zusätzliche Untersuchung nach 48 Stunden durchgeführt. Es wurde keine erhöhte Häufigkeit von Mikronuklei beobachtet. Das PCE/NCE (normochromatische Erythrozyten)-Verhältnis wurde durch die Behandlung mit (Ethyldioxy)dimethanol im Vergleich zu den Vehikelkontrollen nicht statistisch signifikant verändert. Die Verhältnisse lagen im Bereich der historischen Vehikelkontrolldaten desselben Labors. Die Substanz enthielt keine Verunreinigungen, 46,8% leicht abspaltbaren Formaldehyd und wies als 1%ige wässrige Lösung einen pH-Wert von 7,5 auf. Als Positivkontrolle wurde Cyclophosphamid verabreicht (Abschnitt 5.2.2; LPT 2002 b). Aus den Daten kann nicht auf ein Erreichen des Knochenmarks geschlossen werden.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor. Da (Ethyldioxy)dimethanol jedoch in wässriger Lösung spontan Formaldehyd abspaltet, das lokal beim Nager kanzerogen wirkt (Greim 2000), ist auch durch (Ethyldioxy)dimethanol mit einer lokalen kanzerogenen Wirkung zu rechnen.

Das weitere Hydrolyseprodukt Ethylenglykol verursachte in 2-Jahre-Fütterungsstudien keine erhöhten Tumorinzidenzen an Ratten und Mäusen (Henschler 1991 a).

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist eine zu erwartende kanzerogene Wirkung an der Nase durch das Hydrolyseprodukt Formaldehyd. Zudem sind die starke Reizwirkung an der Haut, die ätzende Wirkung am Auge sowie die Entzündungsreaktionen im Magen und die hautsensibilisierende Wirkung des Formaldehyds als kritisch zu bewerten. Bei Ethylenglykol als weiterem Hydrolyseprodukt ist ebenfalls die Reizwirkung der entscheidende Effekt.

MAK-Wert. (Ethyldioxy)dimethanol wirkt stark reizend an der Haut und ätzend an den Augen. Diese Effekte können vermutlich auf die Freisetzung von Formaldehyd zurückgeführt werden.

Bei einem pH-Wert von 7,0 und 20 °C zeigt eine 1%ige (Ethyldioxy)dimethanol-Lösung eine Hydrolyse-Halbwertszeit von sechs Minuten. Es ist daher davon auszugehen, dass (Ethyldioxy)dimethanol beim Auftreffen im Atemtrakt zu Formaldehyd hydrolysiert. Das Hydrolyseprodukt Ethylenglykol wirkt nicht kanzerogen und hat einen MAK-Wert von 10 ml/m³, der von der schleimhautreizenden Wirkung bei Probanden abgeleitet wurde (Henschler 1991 a).

Der berechnete Dampfdruck von (Ethyldioxy)dimethanol beträgt 13,2 hPa bei 20 °C. Damit liegt (Ethyldioxy)dimethanol ebenso wie Formaldehyd (ca. 5180 hPa bei 25 °C, ECHA 2023) als Dampf vor und es werden keine zusätzlichen Effekte durch Aerosole erwartet. Dies ermöglicht eine Umrechnung der Formaldehyd-Freisetzung aus (Ethyldioxy)dimethanol und die Ableitung eines Luftgrenzwertes für (Ethyldioxy)dimethanol in Bezug auf den MAK-Wert von Formaldehyd.

Ausgehend von dem Worst-Case einer vollständigen Freisetzung von zwei Molekülen Formaldehyd pro Molekül (Ethyldioxy)dimethanol im Atemtrakt kann in Analogie zum Formaldehyd mit einem MAK-Wert von 0,3 ml/m³ bzw. 0,37 mg/m³ für (Ethyldioxy)dimethanol ein MAK-Wert von 0,15 ml/m³ bzw. 0,76 mg/m³ abgeleitet werden.

Bei Anwendung in verdünnten wässrigen Lösungen sollte mit einer vollständigen Hydrolyse gerechnet und daher der MAK-Wert für Formaldehyd (Greim 2000; Hartwig 2010) eingehalten werden.

Spitzenbegrenzung. Die Spitzenbegrenzung erfolgt nach Kategorie I mit einem Überschreitungsfaktor von 2 in Analogie zu Formaldehyd.

Krebserzeugende Wirkung. In bakteriellen Mutagenitätstests ist (Ethyldioxy)dimethanol nach metabolischer Aktivierung mutagen. Bei beginnender Zytotoxizität zeigt (Ethyldioxy)dimethanol im Chromosomenaberrationstest klastogene Effekte. Es ist zu vermuten, dass die positiven Ergebnisse der In-vitro-Genotoxizitätstests von (Ethyldioxy)dimethanol auf die Freisetzung von Formaldehyd zurückzuführen sind.

Das weitere Hydrolyseprodukt Ethylenglykol zeigt keine genotoxische und keine kanzerogene Wirkung (Henschler 1991 a).

Die lokale Kanzerogenität des Hydrolyseproduktes Formaldehyd ist ausführlich dokumentiert (Greim 2000). Formaldehyd ist in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft, da es bei Konzentrationen, die die Entgiftungskapazitäten des Nasengewebes überschreiten, dort kanzerogen wirkt.

Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung und zu Effekten in der Nase nach Inhalation liegen mit (Ethyldioxy)dimethanol nicht vor. Aufgrund der hydrolytischen Freisetzung von Formaldehyd im Nasengewebe ist die kanzerogene Wirkung von Formaldehyd auch bei Exposition gegen (Ethyldioxy)dimethanol zu erwarten.

In Analogie zu Formaldehyd wird (Ethyldioxy)dimethanol in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

Fruchtschädigende Wirkung. Zu (Ethyldioxy)dimethanol liegen keine Daten zur Entwicklungstoxizität vor.

Formaldehyd ist bei einem MAK-Wert von 0,3 ml/m³ (0,37 mg/m³) der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Bei einem MAK-Wert von 10 ml/m³ (26 mg/m³) hat Ethylenglykol eine Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe C.

Formaldehyd hat sich bei Ratten, Mäusen, Hunden und Goldhamstern als nicht teratogen herausgestellt. Die niedrigste Effektkonzentration bei Ratten nach Inhalation liegt bei 20 ml/m³, bei der es zu erniedrigten Fetengewichten

kommt; die NOAEC beträgt 10 ml/m^3 ohne Maternaltoxizität (Henschler 1991 b). Ethylenglykol wirkt in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Mäusen teratogen; der Stoff führt zu externen, skelettalen und viszeralen Fehlbildungen. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten liegt bei 200 mg/kg KG und Tag nach oraler Verabreichung (Futter, LOAEL 1000 mg/kg KG und Tag) und die NOAEC bei 150 mg/m^3 (Ganzkörperexposition, Gesamtdosis durch Ablecken des Fells von $278\text{--}403 \text{ mg/kg KG}$ und Tag) (Bushy Run Research Center 1985). Bei Mäusen beträgt die NOAEC für Entwicklungstoxizität 1000 mg/m^3 (390 ml/m^3 , nur über die Nase, LOAEC 2500 mg/m^3) (Henschler 1991 a).

Unter Berücksichtigung der Freisetzung von zwei Molekülen Formaldehyd und einem Molekül Ethylenglykol aus einem Molekül (Ethyldioxy)dimethanol mit einem MAK-Wert von $0,15 \text{ ml/m}^3$ ist unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens der Abstand zu den NOAEC für Entwicklungstoxizität von Formaldehyd (10 ml/m^3 , Abstand 17-fach) und Ethylenglykol (390 ml/m^3 ; Abstand 1300-fach) ausreichend groß.

Daher wird (Ethyldioxy)dimethanol der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Der vorliegende Mikronukleustest an Ratten ist negativ. Die Erreichbarkeit der Keimzellen ist in dieser Studie nicht nachgewiesen. (Ethyldioxy)dimethanol ist nach metabolischer Aktivierung mutagen in dem Salmonella-Stamm TA98. Bei beginnender Zytotoxizität zeigt (Ethyldioxy)dimethanol im Chromosomenaberrationstest klastogene Effekte. Es ist zu vermuten, dass die positiven In-vitro-Ergebnisse von (Ethyldioxy)dimethanol auf die Freisetzung von Formaldehyd zurückzuführen sind.

Das Hydrolyseprodukt Formaldehyd ist in Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft. Dies bedeutet, dass durch Inhalation aufgenommenes Formaldehyd unter Einhaltung des MAK-Wertes von $0,3 \text{ ml/m}^3$ einen sehr geringen Beitrag zum genetischen Risiko für den Menschen erwarten lässt (Greim 2000). Dies gilt in Analogie auch für (Ethyldioxy)dimethanol und die Substanz wird daher ebenfalls in Kategorie 5 eingestuft.

Hautresorption. Zur dermalen Aufnahme von (Ethyldioxy)dimethanol liegen keine experimentellen Untersuchungen vor. Abschätzungen auf der Basis von Modellrechnungen lassen für eine nicht mehr reizend wirkende Konzentration von 5% eine Resorption von $10\text{--}40 \text{ mg}$ innerhalb einer Stunde erwarten. Unter der Annahme einer raschen vollständigen Hydrolyse ergibt sich daraus eine Freisetzung von $5\text{--}20 \text{ mg}$ Formaldehyd. Der physiologisch bedingte Formaldehydspiegel im Blut des Menschen beträgt etwa $2\text{--}3 \text{ mg/l}$ bzw. $10\text{--}15 \text{ mg}$ in 5 l Blut (AGS 2022; Heck et al. 1985). Da die Halbwertszeit des Formaldehyds im Plasma mit $1\text{--}1,5$ Minuten sehr kurz ist (Kaden et al. 2010), führt eine dermale Aufnahme von (Ethyldioxy)dimethanol von 20 mg pro Stunde zu einer Erhöhung des Formaldehydspiegels im Blut von $0,9 \text{ mg}$ im Fließgleichgewicht. Diese Menge ergibt sich unter der Annahme, dass konstant $0,33 \text{ mg}$ Formaldehyd pro Minute ($20 \text{ mg}/60$ Minuten) aufgenommen werden und anschließend mit einer Halbwertszeit von $1,5$ Minuten mit einer Kinetik 1. Ordnung abgebaut werden. Der Abbau bereits während der Aufnahme wird also vernachlässigt. Dieser zusätzliche Eintrag liegt im Variationsbereich der physiologischen Belastung, so dass (Ethyldioxy)dimethanol nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Trotz diverser Anwendungen liegen keine Hinweise zur eigenständigen hautsensibilisierenden Wirkung von (Ethyldioxy)dimethanol beim Menschen vor. Tierexperimentelle Untersuchungen am Meerschweinchen liefern heterogene Ergebnisse und in einem Fall ein positives Resultat. (Ethyldioxy)dimethanol wird daher nicht mit „Sh“ markiert. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Angaben vor, daher erfolgt auch keine Markierung mit „Sa“.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Literatur

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2022) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 900). Arbeitsplatzgrenzwerte. Dortmund: BAuA. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?__blob=publicationFile&v=18, abgerufen am 04 Mai 2022
- Bushy Run Research Center (1985) Initial submission: evaluation of the teratogenic potential of ethylene glycol aerosol in CD rats & CD-1 mouse (project report) with cover sheet and letter dated 030992. OTS0536202. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0536202.xhtml#>, abgerufen am 03 Feb 2023
- CCR (Cytotest Cell Research GmbH) (2000) Hydrolysis determination of MERGAL®V 615 at different pH values. Report 775473, 2000, Roßdorf: CCR, unveröffentlicht
- CTGB (Het college voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden) (2012) Mergal V684K. Wageningen: CTGB
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022) (Ethylendioxy)dimethanol (CAS Number 3586-55-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 19 Jun 2017, last modification 13 Jan 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/19636>, abgerufen am 08 Apr 2022
- ECHA (European Chemicals Agency) (2023) Formaldehyd (CAS Number 50-00-0). Registration dossier. Joint submission, first publication 04 Mar 2011, last modification 17 May 2023. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15858>, abgerufen am 27 Jul 2023
- Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (Text von Bedeutung für den EWR). ABL L (353): 1–1979
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Frey-Tox GmbH (2002) 1,2-Ethanediybis(oxy)-bis-methanol (CAS-Nr. 3586-55-8): Acute eye irritation / Corrosion study in the rabbit. 02070, 30 Jan 2002, Herzberg (Elster): Frey-Tox GmbH, unveröffentlicht
- Geier J (2023) E-Mail an die MAK-Kommission als Antwort auf Rückfragen zur Studie „Patch testing with components of water-based metal-working fluids“ (Geier et al. 2003). E-Mail, 21 Feb 2023
- Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Pirker C, Koch P, Aschoff R, Richter G, Becker D, Eckert C, Uter W, Schnuch A, Fuchs T (2003) Patch testing with components of water-based metalworking fluids. Contact Dermatitis 49(2): 85–90. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.00187.x>
- Geier J, Lessmann H, Krauthem A, Schnuch A (2011) Stoffsubstitution als Präventionsansatz beruflich bedingter Hauterkrankungen, Netzwerk „Kontaktallergien durch Berufsstoffe“ (KAB-Netzwerk). Kennziffer FP272. Göttingen: Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)
- Greim H, Hrsg (2000) Formaldehyd. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 31. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0031>
- Hartwig A, Hrsg (2010) Formaldehyd. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 48. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0048>
- Heck H d'A, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T (1985) Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. Am Ind Hyg Assoc J 46(1): 1–3. <https://doi.org/10.1080/15298668591394275>
- Henschler D, Hrsg (1991 a) Ethylenglykol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 17. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10721d0017>
- Henschler D, Hrsg (1991 b) Sammelkapitel MAK-Werte und Schwangerschaft. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 17. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0pregd0017>
- Horejsh D, Kampf G (2011) Efficacy of three surface disinfectants against spores of Clostridium difficile ribotype 027. Int J Hyg Environ Health 214(2): 172–174. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.10.004>

- Huntington Life Sciences Ltd. (2001) Skin sensitization to the guinea-pig (Magnusson and Kligman method). OS 157337, 2001, Cambridgeshire: Huntington Life Sciences Ltd., unveröffentlicht
- IBR Forschungs GmbH (1992) Acute dermal irritation / corrosion test of „Acetal 23“ in rabbits. 10-03-1822/00–91, 1992, Walsrode: IBR Forschungs GmbH, unveröffentlicht
- ITEM (Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine) (2002 a) In vitro mammalian cell HPRT-test with [1,2-ethanediyliis(oxy)]-bismethanol. Study No.17 G 01021, 14 Jan 2002, Hannover: ITEM, unveröffentlicht
- ITEM (Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine) (2002 b) Machbarkeitsstudie Formaldehydreleaser (1,6-Dihydroxy-2,5-dioxahexan). 06 Feb 2002, Hannover: ITEM, unveröffentlicht
- ITEM (Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine) (2006) NMR-Untersuchungen zur Zusammensetzung von (Ethylenedioxy)-dimethanol und (Ethylenedioxy)dimethanol/Wasser-Gemischen. 29 Mrz 2006, Hannover: ITEM, unveröffentlicht
- ITEM (Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine) (2007) Investigation of formaldehyde release from 1,6-dihydroxy-2,5-dioxahexane as a function of pH. 18 Apr 2007, Hannover: ITEM, unveröffentlicht
- ITEM (Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine) (2009) (Ethylenedioxy)dimethanol hydrolysis study. 08 Jul 2009, Hannover: ITEM, unveröffentlicht
- Kaden DA, Mandin C, Nielsen GD, Wolkoff P (2010) Formaldehyde. In: WHO (World Health Organisation), Hrsg. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. S. 103–156. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260127/9789289002134-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen am 10 Feb 2023
- LPT (Laboratory of Pharmacology and Toxicology) (2002 a) 90-Day subchronic toxicity study of 1,2-ethanediyliis(oxy)-bis-methanol by repeated oral administration to Sprague-Dawley rats. 14635/01, 04 Okt 2002, Hamburg: LPT, unveröffentlicht
- LPT (Laboratory of Pharmacology and Toxicology) (2002 b) Micronucleus test of [1,2-ethanediyliis(oxy)]bis-methanol in bone marrow cells of the NMRI mouse by oral administration. 14820/01, 13 Dez 2002, Hamburg: LPT, unveröffentlicht
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. J Occup Environ Hyg 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Trigon Chemie GmbH (2023) Produktdatenblatt (Ethylenedioxy)dimethanol. <https://www.trigon-chemie.com/produkte/ethylenedioxydimethanol/>, abgerufen am 15 Mai 2023
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2022) EPI Suite TM – Estimation Programm Interface v4.11. US EPA. <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite-estimation-program-interface-v411>, abgerufen am 24 Jun 2022