

**Bayerisches Landesamt für  
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**



**Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und  
Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-  
Universität Erlangen-Nürnberg**



Kurzfassung des Abschlussberichtes zum Forschungsvorhaben

**Belastung der allgemeinen Bevölkerung mit  
Glykolen / Glykolethern**

Im Auftrag des  
Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Gesundheit

**Bearbeiter:**

Lutz Nitschke<sup>1</sup>, Thomas Göen<sup>2</sup>, Wolfgang Völkel<sup>1</sup>, Hans Drexler<sup>2</sup>, Hermann Fromme<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Sachgebiet Chemikaliensicherheit und Toxikologie. Pfarrstraße 3, 80538 München.

<sup>2</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Schillerstrasse 29, D-91054 Erlangen

2010

## Einführung und Problemstellung

Glykolen sind Alkohole mit zwei OH-Gruppen (sogenannte Diöle), deren Alkoholfunktion in der Regel an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden ist. Die bekanntesten und technisch wichtigsten Glykole sind Ethylenglykol (synonymer Begriff: Glykol) und Propylenglykol, die auch in di- und trimerer Form (z.B. Di- und Triethylenglykol) vorliegen können. Es handelt sich bei den Glykolen um klare, viskose, mit Wasser gut mischbare Flüssigkeiten, die typischerweise leicht süßlich schmecken (niedermolekulare Glykole) und einen z. T. deutlich höheren Siedepunkt haben als die einfachen Alkohole.

Bei den Glykolethern handelt es sich um eine Gruppenbezeichnung von Ethern, die sich von unterschiedlichen Glykolen ableiten und bei denen die Wasserstoffatome einer oder beider Hydroxyl-Gruppen z. B. durch Alkylreste ersetzt sind. So werden Propylenglykolether kommerziell durch Reaktion von Propylenoxid mit Alkoholen (z.B. Methylalkohol) in der Anwesenheit eines Katalysators hergestellt. Es entstehen dabei, je nach Stellung der funktionalen Gruppen, unterschiedliche Isomere, zwei bei den Propylenglykolethern und vier bei den Dipropylenglykolethern. Bei den Propylenglykolethern entsteht ein  $\alpha$ -Isomer (2PG1ME) und ein  $\beta$ -Isomer (1PG2ME). Das technische Produkt PGME enthält z.B. ca. zu 95 - 99 % das  $\alpha$ -Isomer und in Spuren das  $\beta$ -Isomer (1 - 5 %) [NIOSH 1990]. Die jeweilige Zusammensetzung des technischen Produktes kann je nach den gewählten Produktionsbedingungen sehr unterschiedlich sein. Da die Isomere sehr unterschiedliche Wirkungen zeigen, ist dies auch toxikologisch von Bedeutung. Bei den Glykolethern handelt es sich um klare, mehr oder weniger deutlich etherisch riechende, weitgehend wasserlösliche Flüssigkeiten, die z. T. auch mit einigen unpolaren Lösungsmitteln mischbar sind. Glykolester sind die Acetate der Glykolether, die durch Veresterung der Hydroxylgruppe von Glykolethern mit Essigsäure entstehen. Sie gleichen in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften weitgehend den Glykolethern, haben aber einen höheren Siedepunkt.

In der folgenden Tabelle 1 sind die chemischen Bezeichnungen, die CAS-Nummern, der Dampfdruck und entsprechende Umrechnungsfaktoren (ppm zu mg/m<sup>3</sup>) zusammengestellt. Um eine bessere Übersicht zu erzielen, ist sie in die Gruppen „Glykole“, „Ethylenglykolether und Etheracetate“ sowie „Propylenglykolether und Etheracetate“ eingeteilt und in Anlehnung an einen ECETOC-Bericht [ECETOC 1995] jeweils mit einer Kurzbezeichnung eindeutig be-

schrieben. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass es in der Literatur sehr unterschiedliche Abkürzungen für Glykole und Glykol-Derivate gibt [Stolz et al. 1999].

**Tab. 1:** Chemisch-physikalische Charakteristika und Bezeichnungen von Glykolen und ihren Derivaten

Stoff	Akronym	CAS- Nr.	Synonyme / Handelsnamen
Ethylenglykolmonomethylether	EGME	109-86-4	2-Methoxyethanol; Methylglykol; 2-Methoxy-1-hydroxy-ethan; Methyl-Cellosolve; Dowanol EM
Ethylenglykolmonomethyletheracetat	EGMEA	110-49-6	2-Methoxyethylacetat; Methylglykolacetat; Essigsäure-(2-methoxy)ethylester
Ethylenglykolmonoethylether	EGEE	110-80-5	2-Ethoxyethanol; Ethylglykol; 2-Ethoxy-1-hydroxy-ethan; Cellosolve; Hydroxyether
Ethylenglykolmonoethyletheracetat	EGEEA	111-15-9	2-Ethoxyethylacetat; Ethylglykolacetat; Essigsäure-(2-ethoxy)ethylester; Cellosolve-Acetat
Ethylenglykolmonopropylether	EGPE	2807-30-9	2-(Propyloxy)ethanol; Propylglykol; Glykolmonopropylether; Eastman EP; Propyl-Cellosolve
Ethylenglykolmonopropyletheracetat	EGPEA	20706-25-6	2-(Propyloxy)ethylacetat
Ethylenglykolmonobutylether	EGBE	111-76-2	2-Butoxyethanol; Butylglykol; 1-Butoxy-2-hydroxy-ethan; Butyl-Oxitol; Butyl-Cellosolve; Dowanol EB
Ethylenglykolmonobutyletheracetat	EGBEA	112-07-2	2-Butoxyethanolacetat; Butylglykolacetat; Essigsäure-(2-ethoxy)ethylester; Butyl-Cellosolve-Acetat
Diethylenglykolmonomethylether	DEGME	111-77-3	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol; Methyl diglykol; Methylcarbinol; Dowanol DM; Polysolv DM
Diethylenglykolmonomethyletheracetat	DEGMEA	629-38-9	2-(2-Methoxyethoxy)ethylacetat; Methylcarbitolacetat
Diethylenglykolmonoethylether	DEGEE	111-90-0	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol; Ethyl diglykol; Ethylcarbinol; 3,6-Dioxaocetan-1-ol; Dowanol DE
Diethylenglykolmonoethyletheracetat	DEGEEA	112-15-2	2-(2-Ethoxyethoxy)ethylacetat; Carbitolacetat; Ethoxydiglycolacetat
Diethylenglykolmonobutylether	DEGBE	112-34-5	2-(2-Butoxyethoxy)ethanol; Butyl diglykol; Butylcarbitol; BUCB; Butyldioxitol
Diethylenglykolmonobutyletheracetat	DEGBEA	124-17-4	2-(2-Butoxyethoxy)ethylacetat; Butyl diglykolacetat; Essigsäure-2-butoxyethylester
Diethylenglykoldimethylether	DEGDME	111-96-6	Bis(2-methoxyethyl)ether; Dimethyl diglykol; Diglyme; Dimethyl Carbitol
Diethylenglykoldiethylether	DEGDDE	112-36-7	Bis(2-ethoxyethyl)ether; Diethylcarbitol; Ethyl diglyme; 3,6,9-Trioxaundecan; Diethyl diglykol
Propylenglykol-1-monomethylether	2PG1ME	107-98-2	1-Methoxy-2-propanol; Propylenglykolmonomethylether; Arcosolv PM; Methyl Proxitol; PolySolv MPM; Dowanol 33-B
Propylenglykol-1-monomethyletheracetat	2PG1MEA	108-65-6	1-Methoxy-2-propylacetat; Essigsäure-2-methoxy-1-methylethylester
Propylenglykolmonoethylether	2PG1EE	1569-02-4	1-Ethoxy-2-propanol
Propylenglykolmonoethyletheracetat	2PG1EEA	54839-24-6	1-Ethoxy-2-acetoxypropanol
Propylenglykolmonobutylether	2PG1BE	5131-66-8	1-Butoxy-2-propanol; Dowanol PnB; Propasol Solvent B

Belastung der allgemeinen Bevölkerung mit Glykolen / Glykolethern

1-Propylenglykol-2-methylether	1PG2ME	1589-47-5	2-Methoxy-1-propanol; beta-Methoxypropanol
1-Propylenglykol-2-methylether-1-acetat	1PG2MEA	70657-70-4	2-Methoxy-1-propylacetat; Essigsäure-2-methoxy-1-propylester; Ethansäure-2-methoxyprop-1-ylester
Dipropylenglykolmono-methylether	DPGME	34590-94-8	1-(2-methoxy-2-methylethoxy)-2-propanol; Dowanol DPM; Darcosolv DPM
Dipropylenglykolmono-methyletheracetat	DPGMEA	88917-22-0	1-(2-methoxy-2-methylethoxy)-propanolacetat; 1-(2-Methoxy-1-proboxy)-1-propan-2-ol
Dipropylenglykolmono-ethylether	DPGEE	300025-38-8	2-Ethoxymethylethoxy-propanol
Dipropylenglykolmonobutylether	DPGBE	29911-28-2	1-(2-butoxy-1-methylethoxy)-2-propanol; Butyldipropasol; Dowanol DPnB

Aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften werden Glykole und ihre Derivate als Lösungsmittel, als Ausgangs- und Zwischenprodukte in den verschiedensten industriellen Prozessen und in vielfältigen Haushaltsprodukten und Gegenständen des alltäglichen Bedarfs eingesetzt. In West-Europa werden jährlich ca. 2.941.000 t Ethylenglykol (EG), 481.000 t Propylenglykol (PG) und 800.000 t Ethylenglykolether und Acetate hergestellt [ATSDR 1997 und 1998, Boatman 2001, Boatman et al. 2001].

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Glykolen in Innenräumen (z.B. bei Renovierungsarbeiten) muss der unterschiedliche Gebrauch des Wortes „Lösemittel“ beachtet werden. Während man im allgemeinen Sprachgebrauch hierunter im Wesentlichen die flüchtigen organischen Anteile, also hauptsächlich Kohlenwasserstoffe, z. B. in Farben und Klebern versteht, sind sie laut DIN 55945 Substanzen, die Bindemittel lösen und unter den Bedingungen der Filmbildung flüchtig sind. Die Technische Regel für Gefahrstoffe [TRGS 610] definiert Lösemittel als Stoffe mit einem Siedepunkt unter 200 °C. Da Glykole in einen höheren Siedepunktbereich fallen, trifft auf sie somit die Definition der TRGS nicht zu. Daher können „lösemittelfreie“ Kleber und Lacke trotzdem Glykole enthalten. Dem Verbraucher ist dieser Unterschied jedoch oft nicht bekannt.

In der Literatur sind bisher nur wenige Ergebnisse von Luftmessungen in Innenräumen publiziert worden. Im Großraum Melbourne ließen sich in 27 Gebäuden (Alter 1 bis 50 Jahre) 1996 im Mittel Konzentrationen um 5 µg/m<sup>3</sup> EGEEA nachweisen [Brown 2002]. In einem gerade errichteten Gebäude wurden innerhalb der ersten 246 Tage zwischen 4 und 81 µg/m<sup>3</sup> EGBE gemessen und Propylenglykol anfangs sogar mit Konzentrationen von 1600 µg/m<sup>3</sup> ge-

funden, die aber schon nach 19 Tagen wieder unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen [Brown 2001].

In einer Berliner Studie [BAUCH 1994] konnten 1994 bei 25 Raumluftanalysen lediglich in 12 Proben Glykole nachgewiesen werden. Die maximalen Gehalte für messbare Substanzen in Wohnräumen lagen bei 29 µg/m<sup>3</sup> EGBE, 25 µg/m<sup>3</sup> EGEEA, 95 µg/m<sup>3</sup> PG und 42 µg/m<sup>3</sup> 2PG1ME und in 2 Büroräumen bei 159 µg/m<sup>3</sup> DEGBE und 645 µg/m<sup>3</sup> DEGBEA. In 400 Wohnräumen von 200 zufällig ausgewählten Gebäuden in Berlin wurde 1997/98 die Luft auf 21 Glykolderivate untersucht [BAUCH 2000]. In der vorgenannten Untersuchung konnten nur 11 Einzelsubstanzen in der Innenraumluft oberhalb der Bestimmungsgrenze gefunden werden. EGBE und insbesondere Propylenglykol und seine Derivate (2PG1ME und 2PG1BE) waren dabei am häufigsten anzutreffen. Die Maximalgehalte lagen für die vorgenannten Verbindungen bei 259, 98, 835 und 419 µg/m<sup>3</sup>. Es wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer weniger als ein Jahr zurückliegenden Renovierung und der Höhe der Raumluftbelastung beobachtet. Auch die Ergebnisse einer Untersuchung in der Umgebung von Zürich im Jahr 2000 [Scherer & Maly 2000], bei der 22 frisch gestrichene Innenräume (42 Messungen) untersucht worden sind, belegten den Einfluss von Renovierungsarbeiten auf die Raumluftgehalte. In 86 % der Messungen wurden Glykolgehalte (Summe) von über 100 µg/m<sup>3</sup> gefunden, in 17 % lagen die Gehalte von PG, EGBE und DEGBE über 1000 µg/m<sup>3</sup>. Da in den untersuchten Objekten auch eine zweite Probenahme nach 2 - 13 Wochen durchgeführt wurde, ließ sich eine Halbwertszeit für die Glykolabnahme von ca. 30 - 50 Tagen berechnen. Auch in einer anderen Studie in Bürogebäuden konnte ein entsprechender Einfluss von Baumaßnahmen bestätigt werden [Oppl 1999].

Für Ethylenglykol und Propylenglykol liegen weder für Versuchstiere noch für den Menschen toxikokinetische Daten nach Inhalation vor. Ethylenglykolether und ihre Acetate werden bei inhalativer Exposition rasch aufgenommen. Auch die dermale Aufnahme kann bei gasförmigen oder als Aerosol vorliegenden Ethern relevant sein. Insgesamt werden Monoglykolether (EGME, EGEE, EGBE) deutlich besser aufgenommen (Unterschied bis zu Faktor 100) als Di- und Triglykolether.

Ethylenglykol wird im Organismus schnell metabolisiert. Es wird durch die NAD-abhängigen (Nikotinamidadenindinukleotid) Alkoholdehydrogenasen in Leber und Niere zuerst zum Glykolaldehyd, dann durch Aldehyddehydrogenasen (mitochondrial) bzw. Aldehydoxidasen (cytosolisch) zu Glykolsäure und dann durch weitere oxidative Schritte über Glyoxylsäure zu Oxalsäure umgesetzt. Studien, bei denen radioaktiv markierte Substanzen zugeführt wurden,

haben gezeigt, dass ca. 35 - 60 % der Ausgangsverbindung unverändert im Harn ausgeschieden und ca. 26 - 40 % als Kohlendioxid abgeatmet wird. Für die renale Elimination ergibt sich (dosisabhängig) eine Halbwertszeit nach oraler Aufnahme von ca. 1,7 bis 3,5 Stunden.

Der Hauptstoffwechselweg des Propylenglykol führt, katalysiert durch Alkoholdehydrogenasen zum Lactataldehyd und weiter durch Aldehyddehydrogenasen zum Laktat. Das Laktat wird anschließend im Stoffwechsel in der Gluconeogenese genutzt. Ca. 20 - 50 % der zugeführten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert über den Harn ausgeschieden, der Rest wird in der Leber metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit (nach oraler Aufnahme) für PG beträgt ca. 4 Stunden.

Für Glykolether liegt die Plasmahalbwertszeit lediglich bei 20 - 30 Minuten und belegt die hohe Metabolisierungsgeschwindigkeit im Organismus. Der Hauptstoffwechselweg geht über das Aldehyd zu der jeweiligen 2-Alkoxyessigsäure, dem Hauptmetaboliten und toxikologisch bedeutsamsten Stoffwechselprodukt, die auch im Urin nachgewiesen werden kann. Je nachdem ob ein Methyl-, Butyl- oder Ethyl-Rest vorliegt, bildet sich somit eine Methoxyessigsäure (MAA), Butoxyessigsäure (BAA) oder Ethoxyessigsäure (EAA). Die Halbwertszeiten für die renale Elimination der Alkoxyessigsäuren liegen je nach Stoff und Expositionsbedingung im Bereich von 6 bis 77 Stunden (siehe Tabelle 2). Dabei zeigen die Untersuchungsergebnisse einen eindeutigen Trend von der größten Halbwertszeit für kurzkettigen Methoxyessigsäure hin zur kürzesten Halbwertszeit für die längerkettige Butoxyessigsäure. Bei den Propylenglykolethern gibt es zwei Gruppen, die erhebliche Unterschiede im Metabolismus und auch in ihren Wirkungen im Organismus zeigen. 1PG2ME wird dabei durch die Alkoholdehydrogenase zur jeweiligen Alkoxypropionsäure (z. B. der Methoxypropionsäure) metabolisiert. Im Gegensatz dazu werden die industriell bedeutsamen 2PG1ME, 2PG1EE und 2PG1BE sowie ihre Acetate ungefähr zur Hälfte unverändert oder konjugiert im Harn ausgeschieden und der Rest über Propylenglykol letztlich zu Kohlendioxid dealkyliert und abgeatmet. Bei ihnen bilden sich im Wesentlichen keine toxischen Alkoxypropionsäuren. Für die renale Elimination von 2PG1ME ergibt sich eine Halbwertszeit von 2,6 bzw. 3,5 Stunden [Jones et al. 1997, Devantréry et al. 2000]. Die Halbwertszeiten für die Elimination der Alkoxypropionsäuren über den Urin wurden mit 15 Stunden für die 2-Methoxypropionsäure und 10 Stunden für die 2-Ethoxypropionsäure (siehe Tabelle 2) ermittelt. Dabei sind die Halbwertszeiten der Alkoxypropionsäuren kürzer als der entsprechenden Alkoxyessigsäuren; sie weisen aber ebenfalls darauf hin, dass die längerkettigen Vertreter die kürzeren Halbwertszeiten aufweisen.

**Tab. 2:** Halbwertszeiten für Elimination von Alkoxyessigsäuren und -propionsäuren im Urin beim Menschen

Stoff	Metabolit	Halbwertszeit [h]	Expositionsbedingungen	Literatur
Ethylenglykolmono-methylether	MAA	77,1	experimentell (inhalativ)	Groesenken et al. 1989
Ethylenglykolmono-ethylether	EAA	21 - 24	experimentell (inhalativ)	Groesenken et al. 1986
Ethylenglykolmono-ethyletheracetat	EAA	23,6	experimentell (inhalativ)	Groesenken et al. 1987
Ethylenglykolmono-ethylether	EAA	40,9 – 42,7	experimentell (inhalativ)	Groesenken et al. 1988
Ethylenglykolmono-ethylether	EAA	57,4	Arbeitsplatz; mit Coexposition	Söhnlein et al. 1993
Ethylenglykolmono-butylether	BAA	5,8	experimentell (Ganzkörper)	Johanson et al. 1986
Propylenglykolmono-methylether	2-MPA	15	Arbeitsplatz	Göen et al. 1993
Propylenglykolmono-methylether	2-EPA	10	Arbeitsplatz	Göen et al. 1993, Bader et al. 1996

Ethylenglykol und Propylenglykol haben eine geringe akute Toxizität im Tierexperiment. So liegt die orale LD<sub>50</sub> für EG bei 4000 - 10000 mg/kg KG (Ratte) bzw. die dermale LD<sub>50</sub> bei 10600 mg/kg KG (Kaninchen). Im Rahmen akuter oraler EG-Vergiftungen zeigen sich zuerst die alkoholtypischen hypnotischen bzw. narkotischen Wirkungen mit Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, Nystagmus, Areflexie, epileptiformen Anfällen und bei schweren Verläufen mit zentraler Atemlähmung und Kreislaufdepression. Dämpfe und Aerosole besitzen darüber hinaus eine Reizwirkung auf die Schleimhäute der Atemwege und der Augenbindehäute. Im Rahmen von Vergiftungsfällen wurden nach oraler Aufnahme von PG unspezifische neurotoxische Symptome beobachtet [EC/HC 2000, CERHR 2002a und 2002b].

Bei den Ethern und Estern des Ethylenglykols ist der Grad der Toxizität abhängig vom Metabolismus und hier insbesondere von den wirkungsrelevanten Alkoxyessigsäuren. So zeigen z. B. die kurzkettigen EGME, EGEE sowie einige andere Glykolderivate, bei denen Methoxyessigsäure (MAA) und Ethoxyessigsäure (EEA) gebildet werden, eine ausgeprägte Wirkung auf die Reproduktion, die Entwicklung sowie auf hämatologische und immunologische Funktionen. Im Gegensatz dazu werden für längerkettige butyl-, propyl-, isopropyl- und phenyl-substituierte Glykolether vor allen Dingen Effekte auf das hämatologische System beobachtet. Propylenglykolether haben eine geringe akute Toxizität mit einer oralen LD<sub>50</sub> von > 5000 mg/kg KG (Ratte). Auch in höheren Konzentrationsbereichen zeigen sie keine mit den Ethylenglykolethern vergleichbaren Wirkungen. Die systemische Toxizität dieser Substanzen war in Versuchen mit verschiedenen Tierarten gering [ECETOX 1995, ECB 1999 a und b].

Grundsätzlich bietet sich zur Abschätzung der inneren Exposition auch für die Glykole und ihre Derivate die Methode des Human-Biomonitorings an. Im Bereich des Arbeitsschutzes ist zur Erfassung einer Belastung mit Glykolethern ein Biomonitoring auf die entsprechenden Alkoxyessigsäuren ein allgemein anerkanntes Verfahren. Es handelt sich dabei in der Regel um die Bestimmung der freien, unkonjugierten Essigsäuren nach pH-Wert Einstellung des Urins, Lösemittlextraktion, Derivatisierung und Bestimmung mittels Kapillargaschromatographie und FID in Anlehnung an die Methode nach Groeseneken et al. (1989). So haben z.B. Angerer et al. (1990) bzw. Sohnlein et al. (1993) bei 12 Arbeitern in der Lackherstellung 0,6 - 30 mg BAA/l Urin (bei <0,5 - 39,8 mg/m<sup>3</sup>) bzw. <0,2 - 61 mg BAA/l (bei 1 - 300 mg/m<sup>3</sup>) nachgewiesen. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch andere Arbeitsplatzuntersuchungen [Veulemans et al. 1987, Johanson 1989, Rettenmeier et al. 1993, Lowry et al. 1993, Sakai et al. 1993 und 1994]. Für den Arbeitsplatzbereich liegen zudem maximal zulässige Gehalte von Metaboliten im Urin gesunder Arbeiter (BAT- und BEI-Werte) für die Stoffwechselprodukte von EGEE, EGEEA und EGBE vor. Messungen der internen Belastung im umweltmedizinisch relevanten Konzentrationsbereich waren bisher kaum verfügbar und beziehen sich meist auf kleinere Kontrollgruppen arbeitsmedizinischer Studien.

## **Zusammenfassung**

### **Untersuchungs-Methodik**

Ein Ziel des Projektes war es, für den umweltmedizinischen Bereich durch ein Human-Biomonitoring und parallele Innenraumluftmessungen den zeitlichen Verlauf in der Innen-

raumlufte zu ermitteln und die innere Belastung von exponierten Personen abzuschätzen. Hierzu wurde eine Belastungssituation experimentell hergestellt, in dem eine definierte Menge an Reinigungsmitteln im Raum angewandt wurde. Insgesamt wurden so drei Reinigungsmittel untersucht, bei denen jeweils ein anderer Glykolether im Reinigungsmittel mengenmäßig dominierte. Am Tag vor, unmittelbar nach der Reinigung und am Tag danach wurden Urinproben der Raumnutzer genommen. Gleichzeitig wurde der Verlauf der Raumlufkonzentrationen verfolgt.

Im Rahmen dieser experimentellen Phase wurde eine aus dem arbeitsmedizinischen Bereich stammende Methode für ein Human-Biomonitoring auf den umweltmedizinischen Bereich angepasst und validiert. In einem zweiten Schritt wurde die Methode dann an einer Gruppe angewandt, um die Belastung der allgemeinen Bevölkerung, die nicht an Arbeitsplätzen belastet war, durch Glykolether abzuschätzen.

### **Vorversuche zu den Innenraumlufmessungen**

Umfangreiche Untersuchungen zur Entwicklung eines geeigneten Analysenverfahrens zur Bestimmung von Glykolethern in der Innenraumlufte waren notwendig. Insgesamt konnten Analysenstandards von 18 verschiedenen Glykolethern beschafft werden. Jede Raumlufprobe wurde auf das Vorhandensein eines oder mehrerer dieser Stoffe hin untersucht.

In der Luft eines Büroraumes wurden 7 verschiedene Glykolether nachgewiesen. Die Konzentrationen lagen zwischen  $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Bei der Verwendung eines glykoletherhaltigen flüssigen Reinigungsmittels in Innenräumen stieg unmittelbar nach Anwendung des Reinigungsmittels die Raumlufkonzentration des Glykolethers stark an. In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (z.B. Lüftungsbedingungen, Raumtemperatur, Siedepunkt des Glykolethers) kann die Konzentration des Glykolethers in der Raumlufte schneller oder langsamer absinken.

### **Bevölkerungsbezogenes Human-Biomonitoring**

Trotz der besonders niedrigen Bestimmungsgrenzen des speziell für diese Zielsetzung entwickelten Biomonitoringverfahrens waren nicht alle Metabolite in allen Proben der beruflich nicht belasteten Personen nachweisbar (siehe nachfolgende Tabelle). Besonders selten detektiert wurden die 2-Butoxy-propionsäure (0%), die 3-Ethoxypropionsäure (9 %) und die 2-

Ethoxypropionsäure (16 %). Mäßig häufig detektierbar waren die 2-Methoxypropionsäure (34 %), 2-Phenoxypropionsäure (41 %), Butoxyethoxyessigsäure (43 %), die Ethoxyessigsäure (45 %) und die Butoxyessigsäure (52 %). In jeder Probe nachweisbar waren dagegen die Methoxyessigsäure und die Phenoxyessigsäure.

**Tab. 3:** Statistische Kennwerte der Glykolether-Metaboliten (in mg/l)

	<b>N</b>	<b>N&gt;BG</b>	<b>NWG</b>	<b>Min</b>	<b>Median</b>	<b>95. Perzentil</b>	<b>Max</b>
2-Methoxypropionsäure (2-MPA)	44	15	0,01	<0,01	<0,01	0,02	0,08
Methoxyessigsäure (MAA)	44	44	0,01	0,03	0,11	0,30	0,55
2-Ethoxypropionsäure (2-EPA)	44	7	0,01	<0,01	<0,01	0,02	0,04
Ethoxyessigsäure (EAA)	44	20	0,01	<0,01	<0,01	0,09	0,22
3-Ethoxypropionsäure (3-EPA)	44	4	0,01	<0,01	<0,01	0,02	0,03
2-Butoxypropionsäure (2-BPA)	8	0	0,01	<0,01			<0,01
Butoxyessigsäure (BAA)	44	23	0,01	<0,01	0,01	0,12	0,93
2-Phenoxypropionsäure (2-PHPA)	44	18	0,01	<0,01	<0,01	0,07	0,16
Butoxyethoxyessigsäure (BEAA)	44	19	0,04	<0,04	<0,01	0,16	0,20
Phenoxyessigsäure (PHAA)	44	44	0,01	0,01	0,80	23,63	47,44

Im Vergleich dazu waren in einer von Ben-Brik und Kollegen (2004) durchgeführten Untersuchung zur Alkoxyalkansäure-Ausscheidung im Urin von 109 gesunden Beschäftigten der Stadt Paris lediglich in ca. 6 % der Proben die Propoxyessigsäure, in 9 % die Ethoxyessigsäure, 34 % die Methoxyessigsäure und in 40 % die Phenoxyessigsäure nachweisbar. Die Butoxyessigsäure war mit 68 % ähnlich häufig detektierbar wie in unserer Studie. Dagegen war trotz der schlechteren Nachweisempfindlichkeit des verwendeten Verfahrens in der französischen Studie in sämtlichen Proben die 2-Methoxypropionsäure nachweisbar. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der Untersuchung von Ben-Brik und Kollegen ein Elektroneneinfang-Detektor zur quantitativen Bestimmung der Metabolite verwendet wurde, welcher im Gegensatz zum massenspektrometrischen Verfahren nicht in der Lage ist, gleichzeitig eluierende Störkomponenten aus den Signalen herauszufiltern.

In der eigenen Studie weisen die ermittelten 95-Perzentile, die als Orientierung für die Lage der Referenzwerte verwendet werden können, darauf hin, dass die deutsche Bevölkerung durch Immissionen, Haushaltsprodukte und Ernährung in der Regel nur gering mit Glyko-

lethern belastet ist. Eine Ausnahme stellt das Phenoxyethanol dar, welches als Konservierungsmittel in zahlreichen Körperreinigungs-, Kosmetik- und Pflegeprodukten enthalten ist und zu dem die Bevölkerung regelmäßig direkten Kontakt hat. In Einzelfällen können erhöhte Belastungen dadurch resultieren, dass Phenoxyethanol in einigen Teppichklebern enthalten ist und nach dem Verlegen von Teppichware eine erhöhte Innenraumluftbelastung vorliegen kann. Für den Hauptmetaboliten dieser Chemikalie wurde ein 95-Perzentil von 23,6 mg/l gefunden. Auch in früheren Stichproben der deutschen Bevölkerung wurde bereits dieser Metabolit gefunden (Göen et al. 2001). Hier lagen die 95-Perzentile mit 7,8 (N = 237) bzw. 4,9 mg/l (N = 142) allerdings deutlich niedriger. Die deutlichen Schwankungen innerhalb der Kollektive und zwischen den Kollektiven lassen sich dabei durch das sehr unterschiedliche Konsumverhalten bezüglich der angesprochenen Körperreinigungs-, Kosmetik- und Pflegeprodukte erklären.

In der Studie von Ben-Brik und Kollegen (2004), die als einzige mit den eigenen Untersuchungen vergleichbar ist, wurden aus den Daten der 109 untersuchten Personen (siehe oben) leider keine 95-Perzentile berechnet. Die Maximalwerte lagen allerdings mit 0,40 mg/g Kreatinin (umgerechnet aus den mmol/mol-Angaben der Autoren) für Propoxyessigsäure, 0,85 mg/g Kreatinin für Butoxyessigsäure, 0,98 mg/g Kreatinin für Ethoxyessigsäure und 6,06 mg/g Kreatinin für 2-Methoxypropionsäure bedeutend höher als die Maximalwerte unserer Studie. Der Maximalwert für die Phenoxyessigsäure (1,72 mg/g Kreatinin) ist dagegen bei der französischen Studie geringer, was allerdings durchaus durch das bereits oben angesprochene stark variierende Konsumverhalten begründet werden kann. Lediglich der Maximalwert für Methoxyessigsäure (0,84 mg/g Kreatinin) ist in der gleichen Größenordnung wie das eigene Resultat. Die deutlich höheren Werte der französischen Studie für die meisten der Parameter lassen sich wohl am ehesten durch die höhere Nachweisgrenze sowie durch das unspezifischere Detektionsverfahren erklären. Diese beiden Randbedingungen bedeuten, dass die Ergebnisse der französischen Studie deutliche höhere Ergebnisunsicherheiten aufweisen, als die durch das Staatsministerium geförderte Studie.

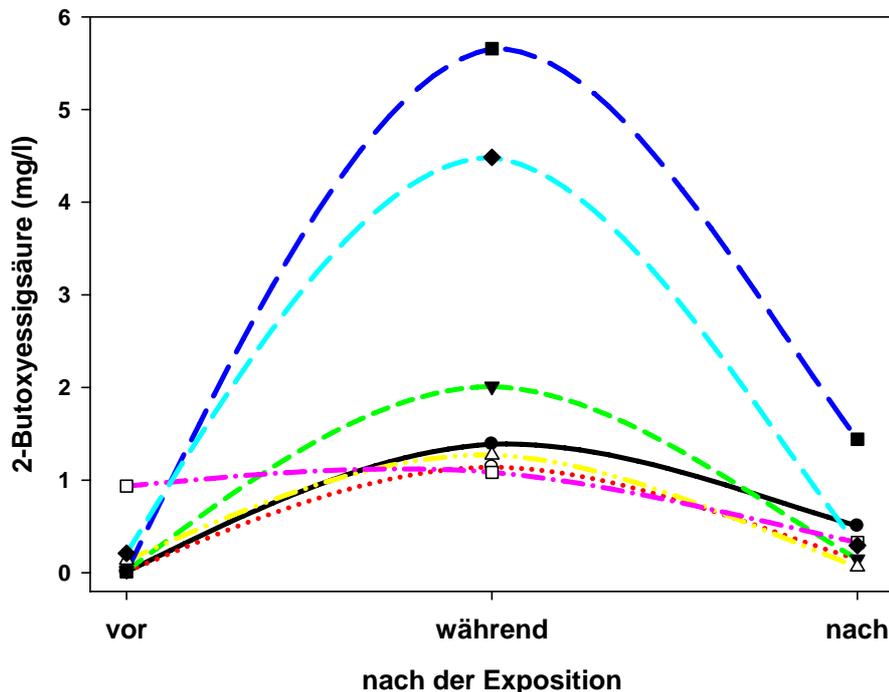
### **Experimentelle Untersuchung**

Im Rahmen des Projektes wurden in 5-7 Büroräumen, in denen 8 Personen beschäftigt waren, an verschiedenen Tagen Reinigungsarbeiten mit drei unterschiedlichen flüssigen Reinigungsmitteln durchgeführt. Diese enthielten in größerer Menge entweder Propylenglykolmonobutylether (PGBE), Ethylenglykolmonobutylether (EGBE) oder Ethylenglykolmonopropy-

lether (EGPE). 40 ml des jeweiligen Reinigungsmittels wurden dabei großflächig angewandt (Reinigung von Tischen und Schränken).

Die quantifizierbaren Innenraumlufthalte während der Experimente bewegten sich in den Innenräumen zwischen 1,7 und 4,3 mg/m<sup>3</sup> (PGBE), 4,5 und 13,5 mg/m<sup>3</sup> (EGBE) und 1,6 und 4,5 mg/m<sup>3</sup> (EGPE).

Die Ergebnisse der drei experimentellen Untersuchungen mit Reinigungsmitteln zeigen, dass unter Verwendung eines entsprechend sensitiven Messverfahrens auch eine indirekte niedrige Glykolether-Exposition mit einem Monitoring in biologischem Material abgebildet werden kann (siehe beispielhaft die Ergebnisse zur 2-Butoxyessigsäure in Abbildung 1). Ganz besonders bemerkenswert sind dabei die Ergebnisse des PGBE-Experimentes, weil das PGBE-Isomer, welches zur 2-Butoxypropion-säure abgebaut werden kann, lediglich als Verunreinigung des technischen PGBE-Produktes in dem Reinigungsmittelkonzentrat enthalten ist.



**Abb. 1:** Ausscheidung von 2-Butoxyessigsäure nach der Anwendung eines Reinigungsmittels, das Ethylenglykolmonobutylether enthält

Auffällig ist bei den Biomonitoringergebnissen, dass die Metabolitenkonzentration bei den PGBE- und EGBE-Experimenten bei nahezu allen Probanden am Tag nach der Exposition in

der Regel wieder nahezu auf den Anfangswert zurückgegangen ist. Bei der Belastung mit Ethylenglykolpropylether ist dies eindeutig nicht der Fall. Bei zwei Exponierten waren am Tag nach der Exposition sogar die höchsten Konzentrationen im Urin nachweisbar. Dieses Resultat steht in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen renalen Eliminationsverhalten der verschiedenen Alkoxyalkansäuren (siehe dazu auch Tabelle 2). Gemäß der Regel, dass die Metabolite von kurzkettingeren Ethylenglykolether ein langsames Eliminationsverhalten aufweisen als die der langkettigen Ethylenglykolether und die Metabolite der Ethylenglykolether prinzipiell langsamer ausgeschieden werden als die Metabolite der Propylenglykolether, dürfte die 2-Propoxyessigsäure von allen in den Experimenten untersuchten Metabolite die langsamste Kinetik aufweisen. Nach den vorliegenden Ergebnissen dürfte das Eliminationsverhalten dieser Verbindung demjenigen der Methoxy- und Ethoxyessigsäure deutlich näher sein als demjenigen der Butoxyessigsäure.

### **Schlussfolgerung**

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie, dass mit der entwickelten Human-Biomonitoring Methode die Belastung im Rahmen einer experimentell erzeugten Belastung als auch die der Bevölkerung sinnvoll bestimmt werden kann. Grundsätzlich deuten die Ergebnisse zudem darauf hin, dass die Belastung der allgemeinen, beruflich nicht exponierten Bevölkerung gegenüber Glykolethern sich in einem niedrigen Konzentrationsbereich bewegt. Eine Ausnahme stellt das Phenoxyethanol dar, welches als Konservierungsmittel in zahlreichen Körperreinigungs-, Kosmetik- und Pflegeprodukten eingesetzt wird und dessen Abbauprodukte im Urin gut detektierbar waren. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Konsum bzw. die Anwendung von Produkten mit Glykolethern zu einer nachweisbaren Belastung der Bevölkerung beiträgt. Dies wird gestützt durch die experimentelle Untersuchung, bei der eine interne Belastung im Rahmen einer Fensterreinigung nachgewiesen werden konnte. Hinsichtlich der Risiko- und Präventionsabschätzung ist dabei zu beachten, dass selbst bei den im durchgeführten Experiment aufgetretenen niedrigen Belastungen bei täglichen Expositionen für die Propoxyessigsäure eine Akkumulation der Belastung zu erwarten ist.

Vor diesem Hintergrund unterstützen die Ergebnisse die Forderung des vorsorgenden Gesundheitsschutzes nur solche Glykolether bzw. Ersatzprodukte in verbrauchernahen Produkten einzusetzen, die gesundheitlich unbedenklich sind.

## Literatur

- Angerer, J., Lichterbeck, E., Begerow, J., Jekel, S. und Lehnert, G. (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 62, 123-126.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1997) Toxicological profile for ethylene glycol and propylene glycol. Atlanta, USA.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1998) Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate. Atlanta, USA.
- Bader, M., Büttner, J., Göen, T., Angerer, J. (1996) Occupational exposure to 1-ethoxy-2-propanol and 2-ethoxy-1-propanol. Ambient and biological monitoring. *Occupational Hygiene* 2, 91-96
- B.A.U.CH. (Beratung und Analyse-Verein für Umweltchemie) (1994) Sachbericht zum Projekt Umweltberatung zum Thema „Vorkommen von Estern und Ethern mehrwertiger Alkohole in der Raumluft„. Berlin.
- B.A.U.CH. (Beratung und Analyse-Verein für Umweltchemie) (2000) Vorkommen von Estern und Ethern mehrwertiger Alkohole in der Raumluft. Berlin.
- Ben-Brik, E., Jérôme, L., Arnaud, I., Yous, S., Labat, L., Haguenoer, J.M., Multigner, L. (2004) Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 368-372
- BIA-Methode 7570, BIA-Arbeitsmappe (2003), Messung von Gefahrstoffen, Expositionsermittlung bei chemischen und biologischen Einwirkungen, 31. Lfg., XI/03.
- Boatman, R.J. (2001) Glycol ethers: ethers of propylene, butylenes glycols, and other glycol derivatives. In: Bingham, E. et al. (Hg.) *Patty`s toxicology*. Fifth Edition. John Wiley & Sons.
- Boatman, R.J. und Knaak, J.B. (2001) Ethers of ethylene glycol and derivatives. In: Bingham, E. et al. (Hg.) *Patty`s toxicology*. Fifth Edition. John Wiley & Sons.
- Brown, S.K. (2001) Air toxics in a new Australian dwelling over an 8-month period. *Indoor Built Environ.* 10, 160-166.
- Brown, S.K. (2002) Volatile organic pollutants in new and established buildings in Melbourne, Australia. *Indoor Air* 12, 55-63.
- CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) National Toxicology Program (2002a) Report on the reproductive and developmental toxicity of propylene glycol. (Draft) North Carolina, USA.
- CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) National Toxicology Program (2002b) Report on the reproductive and developmental toxicity of ethylene glycol. (Draft) North Carolina, USA.
- Devanthery, A., Dentan, A., Berode, M. und Droz, P.-O. (2000) Propylene glycol monomethyl ether (PGME) occupational exposure. 1. Biomonitoring by analysis of PGME in urine. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 73, 311-315.
- DIN 55945 (Deutsche Industrienorm) (1995) Beschichtungsstoffe (Lacke, Anstrichstoffe und ähnliche Stoffe) Beuth-Verlag, Berlin.
- ECB (European Chemicals Bureau, Institute for Health and Consumer Protection) (1999a) EU risk assessment report: 2-(2-butoxyethoxy)ethanol. Luxembourg.
- ECB (European Chemicals Bureau, Institute for Health and Consumer Protection) (1999b) EU risk assessment report: 2-(2-methoxyethoxy)ethanol. Luxembourg.
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1995) The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Technical report No. 65. Brussels.
- EC/HC (Environment Canada / Health Canada) (2000) Priority substances list. State of the science report for ethylene glycol. Ottawa, Canada.
- Göen, T., Hubner, H., Drexler, H., Weltle, D., Angerer, J. (1993) Belastungssituation bei der beruflichen Exposition durch 1-Ethoxy-2-propanol und 1-Methoxy-2-propanol. *Biolo-*

- gical Monitoring. In: Bericht über die 33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (Hrsg.: G. Triebig, O. Stelzer). Gentner Verlag, Stuttgart, S. 167-172
- Göen, T., Dewes, P., Vehres, P. (2001) Biologisches Monitoring zur Expositonserfassung von 2-Phenxyethanol in der Allgemeinbevölkerung. In: Dokumentationsband über die 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (Hrsg.: H. Drexler, H.C. Broding). Rindt-Druck, Fulda, S. 212-216
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, R. (1986) Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Brit. J. Ind. Med.* 43, 615-619
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, R. (1987) Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Brit. J. Ind. Med.* 44, 488-493
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, R., Van Vlem, E. (1988) Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol.Lett.* 41, 57-68
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, R., Van Vlem, E. (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 61, 243-247
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, H. und van Vlem, E. (1989) An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 61, 249-254.
- Jensen, L.K., Larsen, A., Molhave, L., Hansen, M.K. und Knudsen, B. (2001) Health evaluation of volatile organic compounds (VOC) emissions from wood and wood-based materials. *Arch.Environ.Health* 56, 419-432.
- Johanson, G. (1989) Analysis of ethylene glycol ether metabolites in urine by extractive alkylation and electron-capture gas chromatography. *Arch.Toxicol.* 63, 107-111.
- Johanson, G., Kronberg, H., Näslund, P.H., Nordqvist, M.B. (1986) Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scand.J.Work Environ. Health* 12, 594-602
- Jones, K., Dyne, D., Crocker, J. und Wilson, K.H. (1997) A biological monitoring study of 1-methoxy-2-propanol: analytical method development and a human volunteer study. *Science Total Environ.* 199, 23-30.
- Lowry, L.K., Stumpp, D.A., Orbaugh, C. und Rieders, F. (1993) Applications of biological monitoring in occupational health practice: practical application of urinary 2-Ethoxyacetic Acid to assess exposure to 2-Ethoxyethyl acetate in large silk-screening operations. *Int.Arch.Occup.Health* 65, S47-S51.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1990) NEG and NIOSH basis for an occupational health standard. Propylene glycol ethers and their acetates. DHHS publication No. 91-103.
- Oppl, R. (1999) Flüchtige organische Stoffe (VOC) in der Raumluft von Bürogebäuden. Studie der MILJÖ - Chemie, Hamburg.
- Rettenmeier, A.W., Hennigs, R. und Wodarz, R. (1993) Determination of butoxyacetic acid and N-butoxyacetylglutamine in urine of laquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 65, S151-S153.
- Sakai, T., Araki, T. und Masuyama, Y. (1993) Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 64, 495-498.
- Sakai, T., Araki, T., Morita, Y. und Masuyama, Y. (1994) Gaschromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 66, 249-254.
- Scherer, S. und Maly, P. (2000) Vorkommen von Glykol- und Isothiazolinon - Verbindungen in der Innenraumluft von frisch gestrichenen Räumen. Bericht der Ökoscience Lufthygiene AG im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Zürich, Schweiz.

- Söhnlein, B., Letzel, S., Weltle, D., Rudiger, H.W. und Angerer, J. (1993) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 65, 479-484.
- TRGS 610 (Technische Regeln für Gefahrstoffe) (1994) Ersatzstoffe und Ersatzverfahren für stark lösemittelhaltige Vorstriche und Klebstoffe für den Bodenbereich.
- Veulemans, H., Groeseneken, D., Masschelein, R. und Van Vlem, E. (1987) Field study of urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand.J.Work Environ.Health* 13, 239-242.