

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlussbericht	Projekt-Nr.: Tox 6
Thema: Toxizität von Glykolethern		
Laufzeit: 1/2001 - 12/2002		
Projektleiter:	Dipl.-Biol. P. Welge, Prof. Dr. Th. Brüning (vormals Prof. Dr. med. M. Wilhelm)	
Beteiligte BGFA-Wissenschaftler:	Dr. H. Kafferlein	
<p>Zusammenfassung: Glykolether werden in vielen Industriezweigen, z. B. in der Druckindustrie, der chemischen Industrie und dem Lack- und Farbensektor in zunehmendem Maße eingesetzt. In der Literatur liegen Hinweise auf verschiedene toxische Effekte einiger Stoffe aus der Gruppe der Glykolether vor. Dies betrifft vor allem die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität. Auf Anregung der BG Druck und Papierverarbeitung wurde eine Literaturstudie durchgeführt, um das reproduktions- und entwicklungstoxische Potential derjenigen Glykolether zu ermitteln, die hinsichtlich einer möglichen Exposition von Arbeitnehmer(inne)n als relevant erachtet werden.</p> <p>Die toxikologische Bewertung stützt sich sowohl auf Kenntnisse zum Metabolismus als auch auf die Ergebnisse tierexperimenteller und epidemiologischer Studien.</p> <p>Auf Wunsch der Berufsgenossenschaften (AK Lösungsmittel) wurde eine Bewertung anhand eines „Ampelsystems“ hinsichtlich der Bewertung der Informationslage einerseits und der Bedenklichkeit des Einsatzes andererseits vorgenommen.</p> <p>Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist den Tabellen in Anhang 1 zu entnehmen.</p> <p>Ziele: Ermittlung des reproduktionstoxischen Potentials ausgesuchter Glykolether und ähnlich eingesetzter Verbindungen anhand einer Literaturstudie mit dem Ziel einer besseren Prävention bei Exposition am Arbeitsplatz.</p> <p>Methoden: Es wurde eine Literaturrecherche zu den in Tab. 1 aufgeführten Stoffen in Pubmed (Medline über http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi) und Toxline (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE) sowie in der auf Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität spezialisierten Datenbank DART/ETIC (Developmental and Reproductive Toxicology and Environmental Teratology Information Center, http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC) unter Verwendung der Stoffnamen und der CAS-Nummern ohne Beschränkung auf bestimmte toxikologische Endpunkte durchgeführt. Weiter wurden Stoffmonographien, Übersichtsarbeiten und Zusammenstellungen (insbesondere INSERM 1999 und ECETOC 1995) sowie (valide) Quellen aus dem Internet berücksichtigt. Da die publizierten toxikologischen Studien zum Teil älteren Datums sind, wurde die Recherche nicht zeitlich beschränkt. Die unter den Gesichtspunkten Reproduktionstoxikologie (i.e.S.) und Entwicklungstoxizität relevanten Arbeiten wurden – soweit publiziert - zum Großteil im Original beschafft. Die Arbeiten wurden ausgewertet. Die tierexperimentellen Arbeiten sind in Anhang 2 tabellarisch dargestellt. Da für die genannten toxikologischen Endpunkte der Metabolismus der Glykolether eine entscheidende Rolle spielt, wurde dieser gesondert berücksichtigt.</p> <p>Auf Wunsch der Berufsgenossenschaften (AK Lösungsmittel) wurde eine Bewertung anhand eines „Ampelsystems“ hinsichtlich der Bewertung der Informationslage einerseits und der Bedenklichkeit des Einsatzes andererseits vorgenommen.</p>		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlussbericht	Projekt-Nr.: Tox 6
<p>Dabei bedeutet für das Kriterium „Bewertung der Informationslage“</p> <ul style="list-style-type: none"> ● (rot) keine Daten verfügbar ● (gelb) Daten lückenhaft ● (grün) ausreichende Datenlage <p>Die Bewertung der Informationslage ist stets in Zusammenhang mit anderen Kriterien einzuschätzen. So sind natürlich Substanzen, die aufgrund von Kenntnissen aus Standard-Toxizitätstests, aus Analogieschlüssen oder – mit Einschränkungen – aus Untersuchungen am Menschen als reproduktionstoxisch oder entwicklungstoxisch bekannt oder verdächtig sind, weit besser untersucht, als solche, bei denen ein solches Risiko erst gar nicht angenommen wird. Aus Gründen der Konsistenz wurde bei Fehlen von Studien zum jeweiligen Endpunkt „rot“ vergeben, auch wenn aus den anderen vorgenannten Kriterien kein direkter Bedarf für weitere Studien abgeleitet werden kann.</p> <p>Für das Kriterium „Bedenklichkeit des Einsatzes“ bedeutet</p> <ul style="list-style-type: none"> ● (rot) Einsatz vermeiden ● (gelb) Anlass zu weiteren Untersuchungen ● (grün) Einsatz unbedenklich <p>Wenn für das Kriterium „Bewertung der Informationslage“ mit „rot“ für „keine Daten verfügbar“ markiert werden musste, kann keine Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit des Einsatzes abgeleitet werden. Deshalb kann in diesem Fall nur „gelb“, d.h. „Anlass zu weiteren Untersuchungen“ für „Bedenklichkeit des Einsatzes“ vergeben werden, auch wenn die Notwendigkeit weiterer Studien im Einzelfall unter Hinzuziehung weiterer Kriterien abgewogen werden muss.</p> <p>Wie unten dargelegt, wurden Stoffe, die entwicklungstoxische Effekte bei maternal toxischen Dosen zeigen, als „gelb mit Stern“ markiert. Im strengen Sinne der Definition sind solche Stoffe nicht entwicklungstoxisch und wären wie „grün“ zu behandeln. Wir haben uns trotzdem zu dieser Verfahrensweise entschlossen, da</p> <ul style="list-style-type: none"> - genuin entwicklungstoxische Effekte von sekundärer Entwicklungstoxizität als Folge von systemischer Toxizität für das Muttertier häufig nicht zu unterscheiden sind, - Unterschiede zu anderen Bewertungen so transparent werden. So werden z. B. in INSERM (1999) solche Stoffe als entwicklungstoxisch eingestuft. <p><i>Deutlich muss darauf hingewiesen werden, dass sich beide Kriterien „Bewertung der Informationslage“ und „Bedenklichkeit des Einsatzes“ jeweils auf die Endpunkte Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität beziehen!</i></p> <p>Ergebnisse:</p> <p><i>1.1 Untersuchte Glykoether</i></p> <p>Im Rahmen der Forschungsarbeiten zum Thema „Glykoether“ hat zunächst das BIA im Auftrag der BG Chemie eine Bestandsaufnahme durchgeführt, welche Stoffe, in welchen Mengen und welchen Einsatzgebieten Verwendung finden. Im Anschluss daran hat das BGZ des HVBG (PD Dr. Milde) auf der Basis einer Umfrage bei Berufsgenossenschaften und Herstellern und unter Verwendung der Ergebnisse des BIA und INSERM eine Liste besonders relevanter Stoffe erstellt. Die in dieser Liste genannten Stoffe und eine Reihe von Stoffen, die von der BG Druck und Papierverarbeitung als prioritär erachtet wurden, wurden in der Literaturstudie bearbeitet. Zusätzlich zu den Glykoethern wurden einige Stoffe berücksichtigt, die ähnliche Anwendungsfelder wie die Glykoether aufwiesen. Hier handelte es sich um Ethylenglykole und Propylenglykole.</p>		

In der Verbindungsklasse der Glykoether unterscheidet man Abkömmlinge des Ethylenglykols (OH-CH₂-CH₂-OH) und des Propylenglykols (OH-CH₂-CH(CH₃) OH).

Neben der systematischen Bezeichnung der einzelnen Verbindungen existiert eine sehr gebräuchliche Nomenklatur, die auf der Ethylenglykol- bzw. Propylenglykol-Grundstruktur der Stoffe beruht. Da diese Nomenklatur die Vorstellung verwandter Verbindungen und des Metabolismus erleichtert, wurde sie in diesem Bericht verwendet. Unter den hier verwendeten Bezeichnungen sind die Glykoether auch im Gefahrstoffinformationssystem der gewerblichen Berufsgenossenschaften (GESTIS-Stoffdatenbank, <http://www.hvbg.de/d/bia/fac/zesp/zesp.htm>) aufgeführt. Die Abkürzungen der Verbindungen leiten sich von diesen Bezeichnungen ab. Beispiel: 2-Butoxyethanol (systematischer Name, IUPAC-Name) = Ethylenglykolmonobutylether (EGBE).

In der folgenden Tabelle sind die verwendeten Namen, die systematischen Namen, die CAS-Nummer, die in diesem Bericht verwendete Abkürzung sowie relevante Synonyme dargestellt:

Tab. 1: Liste der untersuchten Glykoether und ähnlich eingesetzten Verbindungen

	CAS-Nr.	Abk.	Systemat. Name u. Synonyme
Ethylenglykoether			
Ethylenglykolmonomethylether	109-86-4	EGME	2-Methoxyethanol, 1-Hydroxy-2-methoxyethan, Methylglykol
Ethylenglykolmonoethylether	110-80-5	EGEE	2-Ethoxyethanol, Ethylglykol
Ethylenglykolmonopropylether	2807-30-9	EGnPE	2-Propoxyethanol, Propylglykol
Ethylenglykolmonoisopropylether	109-59-1	EGiPE	2-Isopropoxyethanol
Ethylenglykolmonobutylether	111-76-2	EGBE	2-Butoxyethanol, Butylglykol
Ethylenglykolmonophenylether	122-99-6	EGPhE	2-Phenoxy-1-ethanol, Phenylglykol
Ethylenglykoldimethylether	110-71-4	EGDME	1,2-Dimethoxyethan, Dimethylglykol, Glym
Ethylenglykolbis(hydroxymethyl)ether	3586-55-8	EGb(hm)E	
Diethylenglykoether und Triethylenglykoether			
Diethylenglykolmonomethylether	111-77-3	DEGME	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol, Methoxydiglykol, Methylidiglykol
Diethylenglykolmonoethylether	111-90-0	DEGEE	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol, Ethoxydiglykol, Ethylcarbitol, Ethylidiglykol
Diethylenglykolmonobutylether	112-34-5	DEGBE	2-(2-Butoxyethoxy)ethanol, Butylidiglykol
Diethylenglykoldimethylether	111-96-6	DEGDME	1,1'-Oxybis(2-methoxy)ethan, 2-Methoxyethylether, Diglyme, Dimethoxydiethylether
Triethylenglykolmonomethylether	112-35-6	TEGME	2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethanol, Methyltriglykol
Triethylenglykolmonobutylether	143-22-6	TEGBE	2-(2-(2-Butoxyethoxy)ethoxy)ethanol, Butoxytriglykol, Butyltriglykol
Propylenglykoether			
Propylenglykol-1-methylether	107-98-2	2PG1ME	1-Methoxy-2-Propanol, Methylpropylenglykol, 1-Methoxy-2-hydroxypropan
Propylenglykol-2-methylether	1589-47-5	1PG2ME	2-Methoxy-1-propanol, 2-Methoxypropanol-1
Propylenglykol-1-ethylether	1569-02-4	2PG1EE	1-Ethoxy-2-propanol
Propylenglykol-1-butylether	5131-66-8	2PG1BE	1-Butoxy-2-propanol, Butylpropylenglykol, 2,3-Propandiol-3-monobutylether
Dipropylenglykolmonomethylether, Isomere	34590-94-8	DPGME	(2-Methoxymethylethoxy)propanol

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlussbericht	Projekt-Nr.: Tox 6
--	-------------------------	---

Ethylenglykole			
Ethylenglykol	107-21-1	EG	1,2-Ethandiol, Glykol, Ethylenalkohol, Glysantin, Ethylenoxidhydrat
Diethylenglykol	111-46-6	DEG	2,2'-Dihydroxyethylether, Diglykol, Dihydroxydiethylether, Ethylendiglykol, Digol
Triethylenglykol	112-27-6	TEG	2,2'-(1,2-Ethandiybisoxo)bisethanol, 2,2'-Ethylenedioxybisethanol, Triglykol
Polyethylenglykole	25322-68-3	PEG	
Propylenglykole			
1,2-Propylenglykol	57-55-6	PG	1,2-Propandiol, 1,2-Dihydroxypropan, Propan-1,2-diol
Dipropylenglykol	110-98-5	DPG	1,1'-Oxydipropan-2-ol, 1,1'-Oxybis(2-propanol), Bis(2-hydroxypropyl)ether
Dipropylenglykol, Isomere	25265-71-8	DPG	Isomerengemisch aus 2,2'-Oxydi-1-propanol, 1,1'-Oxydi-2-propanol, 2(2-Hydroxypropoxy)-1-propanol
Polypropylenglykol	25322-69-4	PPG	

1.2. Reproduktions- und entwicklungstoxische Effekte im Tierexperiment

1.2.1. Einfluss von Glykolethern auf die männliche Fertilität

Die Spermatogenese wird durch EGME, EGEE und in höheren Dosen auch durch einige andere Glykolether geschädigt. EGME besitzt die höchste hodenschädigende Potenz. Die Effekte treten sowohl nach oraler als auch nach dermalen oder inhalativer Exposition in Ratte, Maus und Kaninchen auf (ECETOC 1995). Besonders gut untersucht ist der Mechanismus der Hodenschädigung bei der Ratte. Alle Stadien der Spermatozyten-Entwicklung und einige Stadien der Spermatiden-Entwicklung werden beeinflusst. Initial und am Schwersten geschädigt wird die primäre Spermatozyte während des Pachytäns. Die Hodenatrophie äußert sich in einem verringerten Hodengewicht und histopathologisch als Degeneration des Keimepithels in den Samenkanälchen. Dieser Effekt verschiedener Glykolether wird auf die im Stoffwechsel entstehenden Alkoxyessigsäuren, insbesondere Methoxyessigsäure (MAA) und Ethoxyessigsäure (EAA), zurückgeführt.

1.2.2. Einfluss von Glykolethern auf die weibliche Fertilität

Im Vergleich zum Einfluss von Glykolethern auf die männlichen Hoden und die männliche Fertilität sind mögliche Einwirkungen auf die weibliche Fertilität wenig untersucht. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass sich in standardmäßigen Toxizitätsuntersuchungen keine dermaßen deutlichen Effekte fanden wie bei der Hodenschädigung, die weitere Untersuchungen erforderlich machten.

Für EGME wurden in vivo in Ratten eine Störung des Zyklus einschließlich der Ovulation und Hypertrophie der Corpora lutea gefunden, die mit einer erhöhten Progesteron-Produktion verbunden waren. Die Lutealzellen wurden als Zielstruktur des EGME vermutet. Die Beeinflussung der Lutealzellen wurde auch in vitro nach Gabe von MAA gefunden (Davis et al. 1997). Almekinder et al. (1997) fanden, dass MAA in kultivierten menschlichen Lutealzellen in gleichen Konzentrationen die Progesteronproduktion erhöhte, wie in Ratten-Lutealzellen. EGME und sein Metabolit MAA verursachten in Mäusen verringerte Follikelzahlen (Bolon et al. 1997).

1.2.3. Einfluss von Glykolethern auf die Nachkommen

Entwicklungstoxizität wird verstanden im Sinne einer Schädigung von Embryo oder Fetus oder der postnatalen Entwicklung in Abwesenheit von maternaler Toxizität.

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlussbericht	Projekt-Nr.: Tox 6
<p>Man geht davon aus, dass in Dosierungen, bei denen bei den Muttertieren eine systemische Toxizität auftritt, toxische Effekte auf die Nachkommen als sekundäre Folge der Toxizität für die Muttertiere auftreten können, die nicht als Folge einer genuin entwicklungstoxischen Potenz des jeweiligen Stoffes interpretiert werden können.</p> <p>In unserer Bewertung haben wir dennoch kenntlich gemacht, wenn entwicklungstoxische Effekte in Anwesenheit von maternaler Toxizität auftreten („gelb mit Stern“ hinsichtlich „Bedenklichkeit des Einsatzes“), da genuin entwicklungstoxische Effekte häufig nicht von sekundärer Entwicklungstoxizität zu trennen sind. Entwicklungstoxizität bei maternaler Toxizität führte allerdings nicht zu der Bewertung „rot“ im Ampelmodell hinsichtlich „Bedenklichkeit des Einsatzes“.</p> <p>Die wichtigsten Effekte, die im Tierversuch als Folge der Exposition gegenüber bestimmten Glykolethern bei einigen Stoffen unterhalb bzw. oberhalb der Schwelle von Maternaltoxizität beobachtet wurden, waren: Verringerte Wurfgrößen, verringerte Geburtsgewichte, Exenzephalie und skeletale Anomalien, kardiovaskuläre Anomalien, eine erhöhte Inzidenz von allgemeinen Variationen, eine verzögerte Ossifikation (Verknöcherung) und Wachstumsverzögerungen.</p> <p>Die entwicklungsschädigenden Effekte einiger Glykolether werden, wie die Schädigung der männlichen Fertilität, auf die im Stoffwechsel entstehenden Alkoxyessigsäuren zurückgeführt (ECETOC 1995). MAA wurde in dieser Hinsicht intensiv untersucht. In einer in-vitro-Studie mit Rattenembryo-Kulturen wurden verschiedene Alkoxyessigsäuren hinsichtlich ihrer embryotoxischen Potenz verglichen. Dabei verursachten MAA und EAA eine Wachstumsverzögerung und starke strukturelle Effekte (MAA in stärkerem Ausmaß), während n-Propoxyessigsäure (PAA) und n-Butoxyessigsäure (BAA) weniger embryotoxisch waren und nur geringfügigere Anomalien verursachten (Rawlings et al. 1985).</p> <p>Die Entwicklungstoxizität von EGME konnte in allen untersuchten Spezies (einschließlich Primaten (Scott et al. 1989)) und unabhängig vom Expositionsweg gezeigt werden. Die Entwicklungstoxizität von EGEE wurde an Ratten und Kaninchen demonstriert (ECETOC 1995).</p> <p><i>1.3. Einfluss des Metabolismus auf die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität</i></p> <p>Hinsichtlich des Stoffwechsels sind vier Gruppen von Glykolethern (i.e.S.) zu unterscheiden. Die Acetate der Glykolether werden durch Plasma-Esterasen zu den entsprechenden Mutterverbindungen metabolisiert.</p> <p><i>1.3.1. Ethylenglykolmono- und dialkylether und ihre Acetate</i> (EGME, EGEE, EG_iPE, EG_nPE, EGBE, EGPhE, EGDME)</p> <p>Die Ethylenglykolether werden allgemein zu den korrespondierenden Alkoxyessigsäuren metabolisiert. Für die Effekte einiger dieser Verbindungen auf die Reproduktion (Hodenatrophie) und die Entwicklung werden speziell die Methoxy- und Ethoxyessigsäure (MAA und EAA) verantwortlich gemacht. Die Schwere der Hodenschädigungen hängt mit dem Ausmaß der Bildung dieser Metaboliten zusammen. Methoxyessigsäure, die potenteste Alkoxyessigsäure, kann prinzipiell auch aus EGDME, DEGDME und TEGDME gebildet werden.</p>		

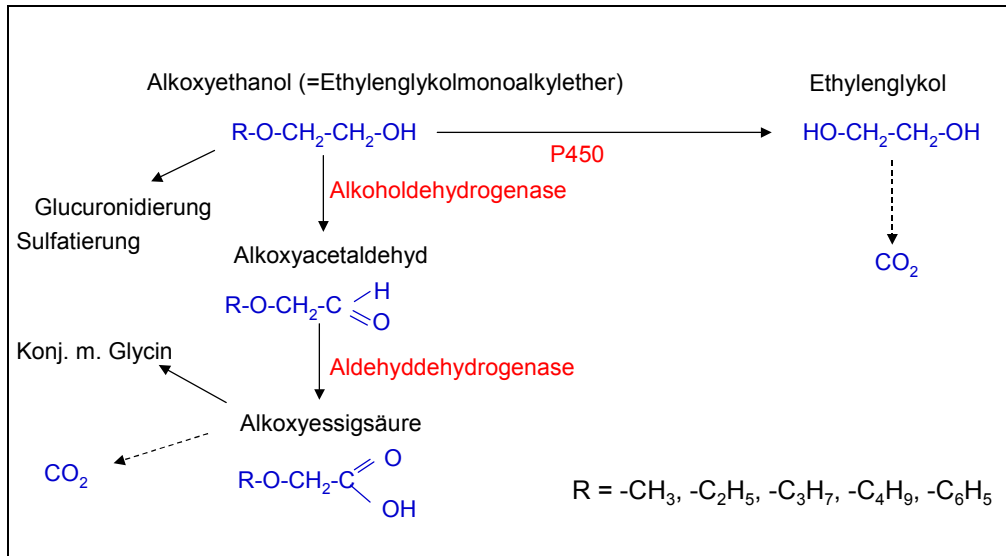


Abb. 1: Metabolismus von Ethylenglykolmono- und -dialkylethern

1.3.2. Diethylenglykolmono- und dialkylether und ihre Acetate
(DEGME, DEGE, DEGBE, DEGDME)

Die Diethylenglykolether werden primär zu den korrespondierenden Alkoxyethoxyessigsäuren metabolisiert. Es werden aber auch geringe Mengen der korrespondierenden Alkoxyessigsäuren gebildet. Dies erklärt z.B., dass auch DEGME und DEGDME in höheren Dosen entwicklungsstoxisch bei Ratten und Mäusen sind.

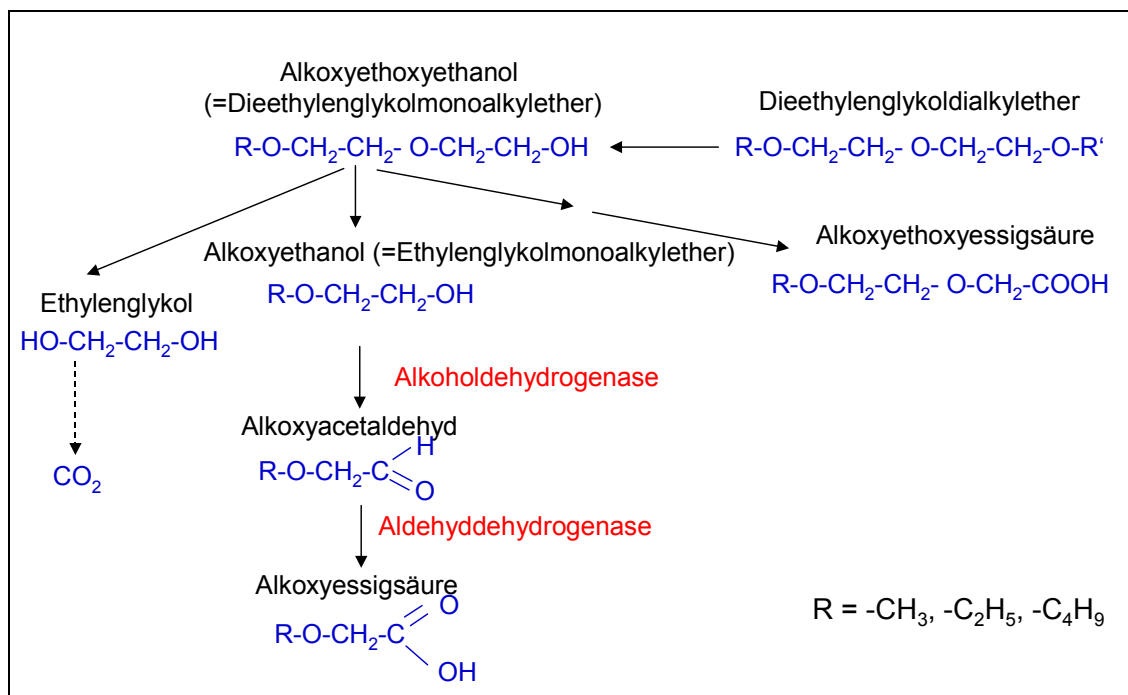


Abb. 2: Metabolismus von Diethylenglykolmono- und -dialkylethern

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlussbericht	Projekt-Nr.: Tox 6
---	-------------------------	---

1.3.3. Propylenglykolether mit Etherbindung am primären Kohlenstoffatom
(2PG1ME, 2PG1EE, 2PG1BE)

Diese Glykolether werden als sekundäre Alkohole hauptsächlich zu Kohlendioxid metabolisiert. Es wurden keine Alkoxypropionsäuren gefunden, die für entwicklungsschädigende Effekte bei 1PG2ME (s.u.) verantwortlich gemacht werden.

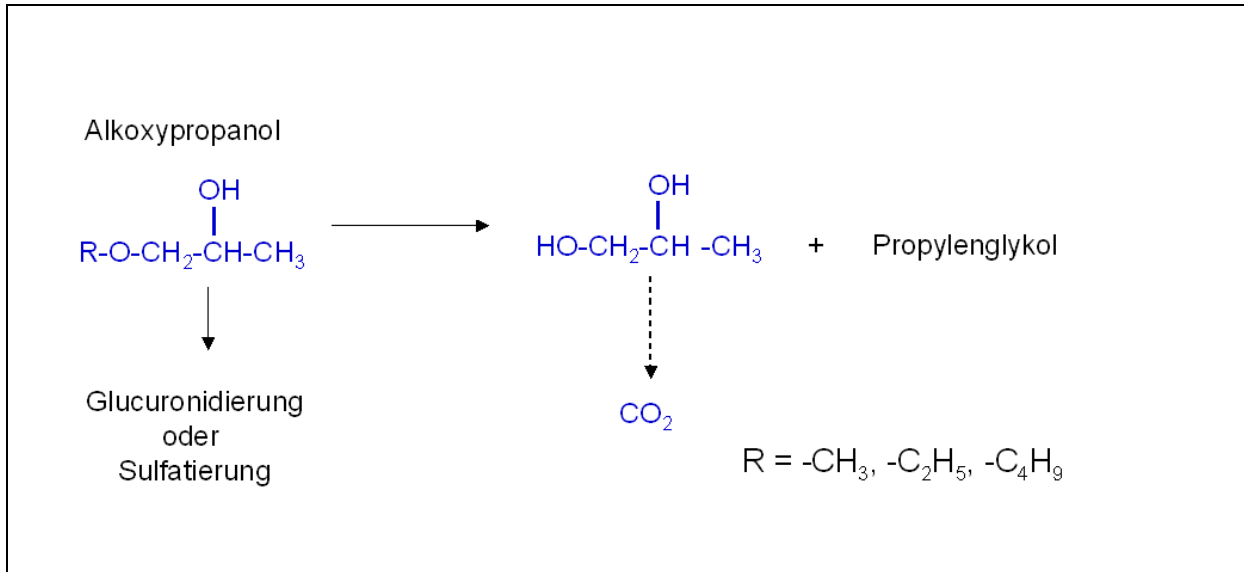


Abb. 3: Metabolismus von Propylenglykolethern mit Etherbindung am primären Kohlenstoffatom

1.3.4. Propylenglykolether mit Etherbindung am sekundären Kohlenstoffatom
(1PG2ME)

1PG2ME wird nicht industriell eingesetzt, kann aber in geringen Mengen in 2PG1ME als Verunreinigung enthalten sein. Beim Abbau von 1PG2ME entsteht Methoxypropionsäure, die als Ursache für die teratogenen Effekte angesehen wird.

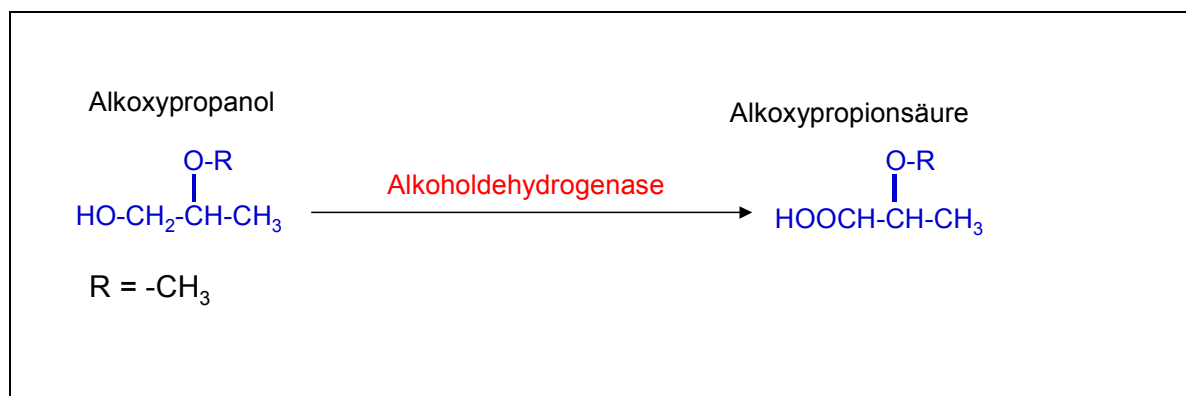


Abb. 4: Propylenglykolether mit Etherbindung am sekundären Kohlenstoffatom

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlussbericht	Projekt-Nr.: Tox 6
<p><i>1.3.5. Verallgemeinernde Folgerungen aus Kenntnissen des Metabolismus</i> Folgende verallgemeinernde Folgerungen können aus den Kenntnissen über den Stoffwechsel der Glykolether gezogen werden (vgl. ECETOC 1995):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbindungen, aus denen EGME oder EGEE und/oder ihre korrespondierenden Alkoxyessigsäuren MAA und EAA gebildet werden, haben ein hoden- und entwicklungs-schädigendes Potential. Das Ausmaß des schädigenden Potentials hängt von der Bildung der toxischen Metaboliten ab. • EGDME und EGDEE sind potente Teratogene, die wahrscheinlich über die Bildung von EGME/EGEE und dann MAA/EAA wirken. • DEGME und DEGDME sindentwicklungsschädigend in Ratten und Mäusen, aber nur in hohen Dosen. Dies ist auf die Bildung geringer Mengen EGME und folglich MAA zurückzuführen. • Aus DEGEE und DEGDDEE werden geringe Mengen EGEE und EAA gebildet, aber für diese Substanzen wurde im Tierversuch keine selektive Entwicklungstoxizität für Ratten, Mäuse oder Kaninchen festgestellt. DEGEE hat keinen Einfluss auf die Fertilität. Dies ist im Hinblick auf das geringere Potential von EGEE/EAA gegenüber EGME/MAA plausibel. • Propylenglykolether mit der Etherbindung am primären C (2PG1ME, 2PG1EE, 2PG1BE, 2PG1PhE) sind sekundäre Alkohole und werden hauptsächlich zu CO₂ metabolisiert. Sie bilden keine Alkoxypropionsäuren und bewirken keine selektive Entwicklungstoxizität. • Propylenglykolether mit der Etherbindung am sekundären C (1PG2ME, 1PG2MEA) sind primäre Alkohole und werden hauptsächlich zu Methoxypropionsäure metabolisiert, die als der teratogene Metabolit von 1PG2ME angenommen wird. • Aus DPGME und TPGME könnte potentiell Methoxypropionsäure gebildet werden, diese wurde aber im Tierexperiment in Ratten-Urin nicht gefunden. 		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
--	------------------------	---

1.4 *Stoffspezifische Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tierversuchen zu den Endpunkten männliche Fertilität, weibliche Fertilität und Entwicklung der Nachkommen unter Berücksichtigung des Metabolismus*

Vorbemerkung: Die Kurztabelle sollen den Kenntnisstand zu Metabolismus (soweit für Reproduktion und Entwicklung relevant) und zu möglichen Einflüssen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Entwicklung der Nachkommen kurz zusammenfassen. Sie sollen nicht den Kenntnisstand umfassend referieren. Insbesondere wenn viele Studien zu einem einheitlichen Ergebnis kommen, wurde auf die Darstellung der Einzelstudien verzichtet. Eine umfassende tabellarische Darstellung der Studien findet sich im Anhang.

1.4.1 Ethylenglykolether

Name	Ethylenglykolmonomethylether	
Abkürzung	EGME	
Systematischer Name	2-Methoxyethanol	
CAS-Nummer	109-86-4	
Weitere relevante Synonyme:	1-Hydroxy-2-methoxyethan, Methylglykol	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	R _E 2 / R _F 2	
1. Metabolismus		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
●		
Der dominierende Stoffwechselweg ist die Oxidation von EGME über Methoxyacetaldehyd zu Methoxyessigsäure (MAA), die ein hohes hodenschädigendes und entwicklungstoxisches Potential aufweist.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
●		
EGME ist der Glykolether mit dem höchsten hodenschädigenden Potential. In einer Vielzahl von Studien wurden Schädigungen in Ratte, Maus und Kaninchen nach oraler, dermaler oder inhalativer Exposition gefunden.		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
●		
Während in einigen Studien kein Effekt auf die weibliche Fertilität gefunden wurde (Rao et al. 1993), wurde in anderen Studien Zyklusstörungen festgestellt (Davis et al. 1997). In-vitro wurden Veränderungen der Lutealfunktion festgestellt (Almekinder et al. 1997).		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
●		
EGME ruft embryotoxische, fetotoxische, und teratogene Effekte in Mäusen, Ratten, Kaninchen und Primaten unabhängig vom Expositionsweg (oral, dermal oder inhalativ) hervor.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Ethylenglykolmonoethylether	
Abkürzung	EGEE	
Systematischer Name	2-Ethoxyethanol	
CAS-Nummer	110-80-5	
Weitere relevante Synonyme:	Ethylglykol	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	R _E 2 / R _F 2	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Der Hauptmetabolit von EGEE ist EAA, die als Ursache für die Beeinträchtigung der Hoden und der Entwicklung angesehen wird. Die Wirkungsstärke von EAA ist geringer als die von MAA (s.o.).		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
EGEE verursachte in verschiedenen Spezies und auf verschiedenen Expositionspfaden (subkutan, intravenös, oral und inhalativ) toxische Effekte auf die Hoden.		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Multigenerationenstudie (RACB) wurden bei Verabreichung von EGEE mit dem Trinkwasser an Mäuse bei Dosierungen von 2% keine fruchtbaren Paarungen von behandelten Weibchen mit unbehandelten Männchen erzielt, bei 1% EGEE war die Rate der fruchtbaren Paarungen geringer als bei Kontrollpaaren (Lamb et al. 1984). In einer anderen Studie (Nelson et al. 1981) wurde bei Ratten bei inhalativer Exposition gegenüber 100 ppm 7h/d an GD 14-20 nur eine leicht verlängerte Schwangerschaft festgestellt.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Reihe von Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen wurden auf unterschiedlichen Expositionswegen embryotoxische, fetotoxische und teratogene Effekte in Abwesenheit maternaler Toxizität beobachtet.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Ethylenglykolmonopropylether		
Abkürzung	EGnPE		
Systematischer Name	2-Propoxyethanol		
CAS-Nummer	2807-30-9		
Weitere relevante Synonyme:	Propylglykol		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine		
1. Metabolismus			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Bei Exposition von Ratten auf verschiedenen Expositionswegen wurden 40-60% der verabreichten Menge als Propoxyessigsäure (PAA), 26-37% als N-(2-Propoxyacetyl)glycin und 6-14% als Ethylenglykol renal ausgeschieden (Boatman 1994, zit. n. DFG 1996). In einer in-vitro-Studie wurde gezeigt, dass die entwicklungsstoxische Potenz von PAA deutlich geringer ist als die von MAA und EAA (Rawlings et al. 1985).			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
In einer einzelnen Studie wurden sowohl bei der oralen Verabreichung von bis zu 1560 mg/kg KG/d an Ratten an 5 d/w über 6 w als auch bei der inhalativen Verabreichung von bis zu 800 ppm über 6 h/d an 5 d/w über 2 w (11 Expositionen) histologisch keine Schädigungen der Hoden nachgewiesen (Katz et al. 1984).			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zu einem möglichen Einfluß von EGnPE auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●*
Bei inhalativer Exposition von Kaninchen gegenüber bis zu 500 ppm an 6 h/d von GD 6-18 war kein Einfluss auf die Entwicklung der Nachkommen festzustellen (Krasavage et al. 1990). Bei inhalativer Exposition von Ratten gegenüber 100, 200, 300 oder 400 ppm an 6 h/d an GD 6-15 waren ab 200 ppm leichte maternaltoxische Effekte zu beobachten. Bei keiner Dosisgruppe fand sich ein Einfluß auf Schwangerschaftsparameter oder eine signifikante Embryo- oder Fetotoxizität oder Teratogenität. Ab 200 ppm fanden sich eine Variation der Ossifikation verschiedener Skelettelemente und eine erhöhte Inzidenz der 14ten thoracolumbaren rudimentären Rippen. Dies ist ebenfalls als Variation einzustufen (Krasavage et al. 1985). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Variationen erst bei Konzentrationen auftraten, bei denen auch eine Maternaltoxizität festzustellen war.			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Ethylenglykolmonoisopropylether		
Abkürzung	EGiPE		
Systematischer Name	2-Isopropoxyethanol		
CAS-Nummer	109-59-1		
Weitere relevante Synonyme:	keine		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine		
1. Metabolismus			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Bei Ratte und Hund wurden Isopropoxyessigsäure und ihr Glycinkonjugat als Hauptmetaboliten nachgewiesen (Hutson und Pickering 1971, zitiert nach BG Chemie 1989).			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
In mehreren Studien (Werner et al. 1943, Gage 1970, Doe 1984, ECETOC 1995) wurden bei inhalativer Exposition von Ratten gegenüber bis zu 3500 ppm einmalig über 4 h (Doe 1984) oder bis zu 1000 ppm 6 h/d über 3 Wochen (Gage 1970) keine Hodenschädigungen gefunden.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●*
Zu einem möglichen Einfluß von EGiPE auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●*
Weibliche trächtige Ratten wurden inhalativ gegenüber 0, 50, 150 oder 450 ppm EgiPE an GD 6-15 über 6 h/d exponiert. In den beiden höchsten Dosisgruppen zeigten sich dosisabhängig eine Erniedrigung der Erythrozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits sowie Hämaturie als Zeichen maternaler Toxizität. In der höchsten Dosisgruppe wurde ein signifikanter Anstieg unreifer Feten beobachtet, aber keine Teratogenität (Koeter et al. 1987, zitiert nach BG Chemie 1989 und ECETOC 1995).			
Bei Exposition von weiblichen trächtigen Kaninchen gegenüber 0, 20, 90 oder 400 ppm an GD 6-18 an 6 h/d wurden vergleichbare hämatologische Effekte an den Muttertieren der höchsten Dosisgruppe wie in der oben zitierten Studie gefunden. In der höchsten Dosisgruppe fanden sich bei den Nachkommen keine teratogenen Effekte, aber leicht reduzierte mittlere Feten- und Plazentengewichte sowie eine erhöhte Anzahl unreifer Feten (Koeter et al. 1987, zitiert nach BG Chemie 1989 und ECETOC 1995).			
Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Ratten und Kaninchen bei maternal toxischen Dosierungen eine geringgradige fetotoxische Wirkung festgestellt werden konnte.			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Ethylenglykolmonobutylether	
Abkürzung	EGBE	
Systematischer Name	2-Butoxyethanol	
CAS-Nummer	111-76-2	
Weitere relevante Synonyme:	Butylglykol	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Hauptmetabolit von EGBE ist Butoxyessigsäure (BAA). BAA ist für die hämolytischen Effekte von EGBE verantwortlich. In einer <i>in-vitro</i> -Studie wurde gezeigt, dass die entwicklungstoxische Potenz von BAA deutlich geringer ist als die von MAA und EAA (Rawlings et al. 1985).		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In verschiedenen Studien an der Maus (orale Verabreichung) und der Ratte (orale, inhalative oder dermale Exposition) wurden keine Schädigungen der Hoden gefunden.		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●*	
In einer Multigenerationenstudie (RACB) wurde bei weiblichen Mäusen, an die die hohe Dosis von 1% EGBE mit dem Trinkwasser (entsprechend 1300 mg/kg KG/d) verabreicht wurde und die mit Männchen der Kontrollgruppe verpaart wurden, ein verringerter Fertilitätsindex (Anzahl fruchtbarer Weibchen/Anzahl Weibchen mit Vaginalpfropf) festgestellt. Bei dieser Dosis trat allerdings auch eine allgemeine Toxizität auf (Heindel et al. 1990).		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●*	
Die Entwicklungstoxizität von EGBE wurde in verschiedenen Studien nach oraler, inhalativer oder dermaler Exposition an Ratten, Mäusen oder Kaninchen untersucht. Geringe entwicklungstoxische Effekte, wie eine verzögerte Ossifikation wurden lediglich bei Dosierungen beobachtet, bei denen auch maternaltoxische Wirkungen auftraten.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Ethylenglykolmonophenylether		
Abkürzung	EGPhE		
Systematischer Name	2-Phenoxy-1-ethanol		
CAS-Nummer	122-99-6		
Weitere relevante Synonyme:	Phenylglykol		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine		
1. Metabolismus			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Hauptmetabolite bei Mensch und Tier sind Phenoxyessigsäure und ihre Glycin- und Sulfatkonjugate (DFG 1998).			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Während bei der oralen Verabreichung sehr hoher Dosen (2000 mg/kg KG/d) EGPhE an Ratten über 7 d/w für 13 w bei 4 von 15 Tieren Hodenatrophie beobachtet wurde, traten in der gleichen Studie bei Dosierungen bis 400 mg/kg KG/d keine Hodenatrophien auf (Nipa Laboratories 1977, zitiert nach ECETOC 1995). In anderen Studien, in denen EGPhE oral an Mäuse oder Ratten verabreicht wurde, wurden ebenfalls keine Schädigungen der Hoden gefunden.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Explizite Untersuchungen zum Einfluss von EGPhE auf die weibliche Fertilität liegen nicht vor. Als Teil einer Multigenerationenstudie (RACB-Protokoll) wurden bei weiblichen Mäusen, an die EGPhE mit dem Futter in 2,5%iger Konzentration (entspricht 3700 mg/kg KG/d) verabreicht wurde, und die mit unbehandelten Männchen verpaart wurden, eine geringe, nicht signifikante Verringerung der Anzahl lebender Nachkommen je Wurf gefunden. Dies wird von den Autoren als nur minimale Gefährdung der weiblichen Fertilität interpretiert. Die eingesetzte Dosis hatte auch eine Erhöhung des Lebergewichtes der Weibchen zur Folge (Heindel et al. 1990).			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●*		
In einer Multigenerationenstudie (RACB-Protokoll) wurde EGPhE an Mäuse mit dem Futter in 0; 0,25; 1,25; 2,5%iger Konzentration (entspricht 0; 375; 1875; 3700 mg/kg KG/d) von 7 Tagen vor der Verpaarung bis 98 Tage danach verabreicht. Dabei zeigte sich in der Hochdosisgruppe, in der verringerte Körpergewichte der männlichen Elterntiere und erhöhte Lebergewichte bei Elterntieren beiderlei Geschlechts auftraten, auch reduzierte Wurfgrößen und reduzierte Gewichte der Nachkommen (adjustiert auf die Wurfgröße). Im Überkreuz-Verpaarungsversuch zwischen einem behandelten und einem unbehandelten Partner konnte dieser Effekt den behandelten Weibchen zugeordnet werden. Dieser Effekt ist wohl hauptsächlich im Sinne einer Entwicklungstoxizität einzuordnen, und weniger im Sinne einer Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität (s.o.) (Heindel et al. 1990).			
Bei dermalen Verabreichung von EGPhE an trächtige Kaninchen (0, 300, 600 oder 1000 mg/kg KG/d) während GD 6-18 wurden in den beiden höchsten Dosisgruppen dosisabhängig maternaltoxische Effekte wie intravaskuläre Hämolyse und erhöhte Sterblichkeit beobachtet. Bei der Untersuchung der Feten auf äußere, viszerale und skeletale Veränderungen wurden keine embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Effekte gefunden (Scortichini et al. 1987).			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Fortsetzung **Ethylenglykolmonophenylether, EGPhE**

Bei Verabreichung von 0,1; 0,2 oder 0,4 mL/kg KG subkutan an weibliche trächtige Ratten während GD 6-15 wurde in der mittleren Dosisgruppe bei leichter maternaler Toxizität keine embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Effekte gefunden. In der höchsten Dosisgruppe wurde bei Maternaltoxizität auch Embryotoxizität festgestellt, aber keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte (Unilever 1984, zitiert nach ECETOC 1995).

Name	Ethylenglykoldimethylether	
Abkürzung	EGDME	
Systematischer Name	1,2-Dimethoxyethan	
CAS-Nummer	110-71-4	
Weitere relevante Synonyme:	Dimethylglykol, Glym	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt	
1. Metabolismus		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
		●
Zum Metabolismus von EGDME liegen keine experimentellen Befunde vor. Es wird jedoch angenommen, dass EGDME teilweise zu EGME verstoffwechselt wird, dessen Metabolit MAA seinerseits für die Schädigung der Hoden und der Entwicklung verantwortlich gemacht wird. Dies würde auch mit der im Vergleich mit EGME geringeren reproduktionstoxischen und entwicklungstoxischen Potenz von EGDME in Übereinstimmung zu bringen sein.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
		●
Bei Verabreichung von 250, 500, oder 1000 mg EGDME/kg KG/d an Mäuse an 5 d/w über 5 w per Schlundsonde resultierte eine dosisabhängige Verringerung des Hodengewichts mit einer dosisabhängigen Atrophie des Samenepithels (Nagano et al. 1984).		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
		●
Zu einem möglichen Einfluß von EGDME auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes
		●
Weibliche trächtige Mäuse wurden von GD 7 bis 10 gegenüber 250, 390 oder 490 mg/kg KG/d EGDME in Wasser per Schlundsonde exponiert. In der höchsten Dosisgruppe war eine erhöhte Inzidenz an toten Feten zu verzeichnen, in den beiden höchsten Dosisgruppen schwere Missbildungen. Bei allen Dosierungen war eine erhöhte Inzidenz von skeletalen Missbildungen, skeletale Variationen und eine Verzögerung der skeletalen Verknöcherung zu beobachten. Bei keiner Dosierung wurde eine maternale Toxizität beobachtet (Nagano et al. 1984, Uemura 1980 (letztere zitiert nach ECETOC 1995)).		
Die Verabreichung von 2000 mg/kg KG/d EGDME an trächtige Mäuse von GD 7-14 bewirkte eine signifikante maternale Letalität und keine lebensfähigen Nachkommen wurden geboren (Plasterer et al. 1985). Zu beachten ist, dass die verabreichte Dosis nur knapp unterhalb der letalen Dosis für Adulte liegt.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
--	------------------------	---

Fortsetzung **Ethylenglykoldimethylether, EGDME**

Bei Verabreichung einer Einmaldosis von 361 mg/kg KG/d an trächtige Mäuse resultierte keine maternale Toxizität. Die fetalen Körpergewichte waren signifikant reduziert und in 86,7% der Würfe (33,8% der Feten) traten Missbildungen der Gliedmaßen auf (Hardin und Eisenman 1987).

EGDME wurde in Dosierungen von 30, 60, 120, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG/d per Schlundsonde an trächtige Ratten von GD 8-18 wurde verabreicht. In den Dosierungen ab 120 mg/kg KG/d gab es an GD 19 keine überlebenden Feten. Bei 60 mg/kg KG/d resultierte hinsichtlich der Nachkommen eine erhöhte Anzahl von Resorptionen, eine erhöhte Inzidenz von Ödemen, eine verzögerte Verknöcherung, eine erhöhte Rate von Totgeburten und ein verringertes Geburtsgewicht (trotz Ödemen). Weiter war die Schwangerschaft der Muttertiere verlängert. Leichte Effekte auf die Rate der Totgeburten und die Dauer der Schwangerschaft fanden sich bereits bei 30 mg/kg KG/d. Eine beträchtliche Maternaltoxizität, erkennbar als Gewichtsverlust bis unter das Körpergewicht zu Versuchsbeginn, fand sich bei den beiden höchsten Dosisgruppen. Dieser Gewichtsverlust konnte nicht durch den Verlust von Feten erklärt werden. Bei 250 mg/kg KG/d fand sich bei den Muttertieren ein Rückgang auf das Gewicht zu Versuchsbeginn, bei 120 mg/kg KG ein deutlich verringerter Gewichtszuwachs. Die Gewichtszuwächse bei den Muttertieren der beiden niedrigsten Dosisgruppen lagen nur wenig unterhalb der Kontrollgruppe (Leonhardt et al. 1991).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass EGDME im Tierversuch auch in Abwesenheit von maternaler Toxizität die Entwicklung der Nachkommen schädigen kann.

Name	Ethylenglykolbis(hydroxymethyl)ether	
Abkürzung	Eg(hm)E	
Systematischer Name	Ethylenglykolbis(hydroxymethyl)ether	
CAS-Nummer	3586-55-8	
Weitere relevante Synonyme:	-	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zum Metabolismus von Eg(hm)E liegen keine Studien vor.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zu einem möglichen Einfluß von Eg(hm)E auf die männliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zu einem möglichen Einfluß von Eg(hm)E auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zu einem möglichen Einfluß von Eg(hm)E auf die Entwicklung liegen keine Studien vor.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

1.4.2 Diethylenglykolether und Triethylenglykolether

Name	Diethylenglykolmonomethylether		
Abkürzung	DEGME		
Systematischer Name	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol		
CAS-Nummer	111-77-3		
Weitere relevante Synonyme:	Methoxydiglykol, Methylidiglykol, Methylidigol		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	R _E 3		
1. Metabolismus			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zum Stoffwechsel von DEGME liegen keine detaillierten Angaben vor.			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Die Daten zu einer möglichen hodenschädigenden Wirkung von DEGME sind widersprüchlich. In einer Studie mit oraler Verabreichung von 2000 mg/kg KG/d für 20 d an Ratten wurde eine Verringerung des Hodengewichts gefunden (Kawamoto et al. 1990). Bei Verabreichung von 3600 mg/kg KG/d über 5 d/w über 6 w wurde eine Gewichtsreduzierung der Hoden und Atrophie der Tubuli sowie eine verringerte Spermienzahl in den Nebenhoden festgestellt (Eastman Kodak 1982 und Eastman Chemical Products 1985, zitiert nach BG Chemie 1993). In anderen Studien bei oraler Verabreichung an Mäuse (Nagano et al. 1994) oder dermalen Verabreichung an Meerschweinchen (Hobson et al. 1986) wurden keine Effekte auf die Hoden festgestellt.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zu einem möglichen Einfluß von DEGME auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
DEGME zeigt in mehreren Studien an Ratten und Kaninchen in nicht maternaltoxischen Dosisbereichen reproduktionstoxische Wirkungen.			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
Name	Diethylenglykolmonoethylether	
Abkürzung	DEGEE	
Systematischer Name	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	
CAS-Nummer	111-90-0	
Weitere relevante Synonyme:	Ethoxydiglykol, Ethylcarbitol, Ethyldiglykol	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Bei Verabreichung von DEGEE an einen erwachsenen Menschen wurde 2-(2-Ethoxyethoxy)essigsäure (EEAA) als Hauptmetabolit im Urin nachgewiesen (Kamerling 1977, zitiert nach ECETOC 1995). Dies deutet auf einen dem DEGBE vergleichbaren Stoffwechsel hin. Nach ECETOC (1995) werden auch geringe Menge EGEE und damit EAA gebildet. Aufgrund der geringen Mengen und der im Vergleich zu MAA geringeren Toxizität von EAA führt dies aber nicht zu einer ausgeprägten Hodenschädigung oder Entwicklungstoxizität.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Hall et al. (1966) berichteten von Hodenveränderungen in Form von interstitiellem Ödem und Organgewichtserhöhung bei der Ratte nach subchronischer oraler Applikation von 4000 mg/kg KG/d. Dieser Effekt wurde in anderen Untersuchungen nicht bestätigt. In einer Mehrgenerationenstudie (RACB-Protokoll) mit oraler Verabreichung an Mäuse war in der höchsten Dosisgruppe (2,5% mit dem Trinkwasser, entsprechend 5400 mg/kg KG/d) die Spermienmotilität signifikant erniedrigt (Williams et al. 1990). Dieser Effekt wurde von den Autoren als nicht signifikant reproduktionstoxisch bewertet, weil die schwachen Effekte auf die Reproduktion bei Dosierungen auftraten, die auch veränderte Organgewichte zur Folge hatten. Andere Studien fanden bei oraler Verabreichung hoher Dosen an Maus, Ratte oder Schwein (alle Gaunt et al. 1968) keine Effekte auf die Hoden.		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Mehrgenerationenstudie (RACB-Protokoll) mit oraler Verabreichung von DEGEE an Mäuse (bis zu 2,5% mit dem Trinkwasser) wurden keine Effekte auf die weibliche Fertilität festgestellt (Williams et al. 1990).		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einem Screening-Test nach Chernoff und Kavlock trat bei oraler Applikation der sehr hohen Dosis von 5500 mg/kg KG/d bei deutlicher Maternaltoxizität ein reduziertes Geburtsgewicht auf, das sich aber nach drei Tagen nicht mehr von der Kontrolle unterschied (Schuler et al. 1984, Hardin et al. 1987). Bei inhalativer (Nelson et al. 1982) oder dermalen Exposition von Ratten (Hardin et al. 1984) traten keine embryo-, fetotoxischen oder teratogenen Effekte auf.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Diethylenglykolmonobutylether		
Abkürzung	DEGBE		
Systematischer Name	2-(2-Butoxyethoxy)ethanol		
CAS-Nummer	112-34-5		
Weitere relevante Synonyme:	Butyldiglykol		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine		
1. Metabolismus			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
DEGBE wird hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Hauptmetabolit ist 2-(2-n-Butoxyethoxy)essigsäure.			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Weder bei oraler noch bei inhalativer (Ratte, ECETOC 1995) oder dermaler (Ratte (Auletta et al. 1993), Kaninchen (ECETOC 1995)) Exposition wurden Effekte auf die Hoden beobachtet.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Bei oraler (Nolen et al. 1985) oder dermaler Exposition von Ratten (Auletta et al. 1993) wurden keine Effekte auf die weibliche Fertilität gefunden.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Weder bei oraler (Nolen et al. 1985) oder dermaler Verabreichung an Ratten (Auletta et al. 1993) noch bei dermaler Verabreichung an Kaninchen (Nolen et al. 1993) wurden embryotoxische, fetotoxische oder teratogene Effekte festgestellt.			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
Name	Diethylenglykoldimethylether	
Abkürzung	DEGDME	
Systematischer Name	1,1'-Oxybis(2-methoxy)ethan	
CAS-Nummer	111-96-6	
Weitere relevante Synonyme:	2-Methoxyethylether, Diglyme, Dimethoxydiethylether	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	R _E 2 / R _F 2	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Der Hauptweg der Biotransformation von DEGDME beinhaltet die O-Demethylierung und nachfolgende Oxidation und Bildung von (2-Methoxyethoxy)essigsäure (MEAA). Zusätzlich führt die Spaltung der zentralen Etherbindung zur Bildung von 2-Methoxyethanol (EGME), das zu MAA oxidiert wird. MAA hat eine hodenschädigende und entwicklungstoxische Wirkung.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In mehreren Studien an der Ratte wurde nach inhalativer oder oraler Exposition eine Schädigung der Hoden mit Schädigung der Spermatozyten und Hodenatrophie gefunden (Cheever et al. 1988, 1989, Gage 1970, McGregor 1983, ECETOC 1995, Lee et al. 1989).		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zu einem möglichen Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Bei der Maus zeigten sich nach oraler Verabreichung von DEGDME auch in Abwesenheit von maternaler Toxizität Effekte auf das fetale Wachstum, die fetale Überlebensfähigkeit und die morphologische Entwicklung (Price et al. 1987) und eine erhöhte Inzidenz von Missbildungen der Pfoten (Hardin und Eisenman 1987). Nach oraler Applikation von DEGDME an Kaninchen (NTP-Teratologie-Studie) zeigten sich vermehrt Resorptionen und größere Missbildungen, die auch eine maternale Toxizität zur Folge hatten (Schwetz et al. 1992). Bei inhalativer Exposition der Ratte waren Embryolethalität und -toxizität in maternaltoxischen Dosisbereichen zu verzeichnen, aber nichtsignifikante fetale Defekte in ähnlichem Typ und Muster traten auch unterhalb maternaltoxischer Dosen auf (Driscoll et al. 1998).		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Triethylenglykolmonomethylether	
Abkürzung	TEGME	
Systematischer Name	2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethanol	
CAS-Nummer	112-35-6	
Weitere relevante Synonyme:	Methyltriglykol	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zum Metabolismus von TEGME liegen keine Studien vor.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Studie wurde bei oraler Verabreichung von 1200 mg/kg KG/d TEGME an Ratten über 90 d eine Hodenatrophie festgestellt (Gill und Negley 1990, zitiert nach ECETOC 1995).		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zu einem möglichen Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ● *	
<p>Die Entwicklungstoxizität wurde nach oraler Exposition von Ratte und Kaninchen untersucht. Bei der Exposition von Kaninchen gegenüber 1500 mg/kg KG/d an GD 6-18 war bei massiver Maternaltoxizität der einzige Effekt auf die Entwicklung das vermehrte Auftreten zweier kommuner Variationen (Krasavage 1992, Hoberman et al. 1996). Bei der Exposition von Ratten gegenüber 0, 625, 1250, 2500 oder 5000 mg/kg KG/d trat bei 1250 mg/kg KG/d bei den Muttertieren ein leicht verringerter Futterverbrauch und bei den Nachkommen eine erhöhte Inzidenz von skeletalen Variationen auf. Bei 2500 mg/kg KG/d war der Futterverbrauch der Muttertiere signifikant verringert und das fetale Körpergewicht der Nachkommen signifikant reduziert. In der höchsten Dosisgruppe bei klinischen Zeichen maternaler Toxizität war die Anzahl der Resorptionen leicht, aber signifikant erhöht (Christian et al. 1992, Hobermann et al. 1996). Die Exposition von Ratten gegenüber 300, 1650 oder 3000 mg/kg KG/d führte bei weiblichen Nachkommen in den beiden höchsten Dosisgruppen und bei männlichen Nachkommen in der höchsten Dosisgruppe zu einem erhöhten Gewicht. Der Hodenabstieg war in den beiden höchsten Dosisgruppen signifikant früher als in Kontrollen (CMA 1992, zitiert nach Kimmel 1996). Zusammenfassen lässt sich feststellen, dass die toxischen Effekte auf die Nachkommen und die Muttertiere dosisabhängig parallel verlaufen und keine selektive Toxizität für die Nachkommen vorliegt.</p>		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Triethylenglykolmonobutylether		
Abkürzung	TEGBE		
Systematischer Name	2-(2-(2-Butoxyethoxy)ethoxy)ethanol		
CAS-Nummer	143-22-6		
Weitere relevante Synonyme:	Butoxytriglykol, Butyltriglykol		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt		
1. Metabolismus			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zum Metabolismus von TEGBE liegen keine Studien vor.			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Bei dermalen Verabreichung von 1000 mg/kg KG/d 5 d/w über 3 w waren keine makroskopischen oder mikroskopischen Veränderungen der Hoden festzustellen (Leber et al. 1990).			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Zu einem möglichen Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
In einer Screening-Untersuchung in einem modifizierten Chernoff-Kavlock-Test wurden Ratten gegenüber 250 oder 1000 mg/kg KG/d oral von GD 6-15 exponiert. Die Exposition hatte keinen Einfluss auf die Lebensfähigkeit oder das Wachstum der Nachkommen (Leber et al. 1990).			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

1.4.3 Propylenglykolether

Name	Propylenglykol-1-methylether		
Abkürzung	2PG1ME		
Systematischer Name	1-Methoxy-2-Propanol		
CAS-Nummer	107-98-2		
Weitere relevante Synonyme:	1-Methoxypropanol-2, Methylpropylenglykol, 1-Methoxy-2-hydroxypropan		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine		
1. Metabolismus			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
2PG1ME trägt die Etherbindung am primären Kohlenstoffatom und ist ein sekundärer Alkohol und wird hauptsächlich zu CO ₂ metabolisiert und abgeatmet. Ein weiterer Anteil wird als Glucuronid oder Sulfat mit dem Urin ausgeschieden. Es wurde keine Methoxypropionsäure als Metabolit festgestellt (Miller et al. 1983)			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Bei inhalativer Applikation von 2PG1ME an Ratten, Mäuse oder Kaninchen sowie bei dermalen Exposition von Kaninchen wurden keine toxischen Effekte auf die Hoden festgestellt.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
In einer Studie, die sich auf die Bestimmung von Follikelzahlen in Ovarien beschränkte, wurde kein signifikanter Effekt der Exposition gefunden (Bolon et al. 1977).			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
In einigen Studien zeigt sich eine leichte Fetotoxizität in Form einer verzögerten Ossifikation bei sehr hohen Dosierungen, in denen auch eine leichte Maternaltoxizität auftritt. 2PG1ME ist nicht teratogen.			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Propylenglykol-2-methylether	
Abkürzung	1PG2ME	
Systematischer Name	2-Methoxy-1-propanol	
CAS-Nummer	1589-47-5	
Weitere relevante Synonyme:	2-Methoxypropanol-1	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	R _E 2	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
1PG2ME trägt die Etherbindung am sekundären Kohlenstoffatom und ist ein primärer Alkohol. Aus einer Studie an Ratten ging hervor, dass der Haupteliminationsweg für 1PG2ME der Urin ist. Hier ist 2-Methoxypropionsäure (MPA) der bedeutendste Metabolit (Miller et al. 1983). MPA wird für die teratogenen Effekte von 1PG2ME verantwortlich gemacht.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Bei oraler Exposition von Ratten gegenüber 1800 mg/kg KG/d über 2 Wochen wurde kein Effekt auf die Hoden festgestellt (BASF 1982, zitiert nach ECETOC 1995).		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zu einem möglichen Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Bei inhalativer Exposition von Kaninchen gegenüber 145, 225, 350 und 545 ppm von GD 6-15 an 6 h/d fand sich Maternaltoxizität nur bei der höchsten Dosis. Missbildungen bei den Nachkommen waren aber bereits bei 350 ppm (und in geringem Ausmaß bei 225 ppm) zu verzeichnen (BASF 1982 und Hellwig et al. 1994).		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Propylenglykol-1-ethylether	
Abkürzung	2PG1EE	
Systematischer Name	1-Ethoxy-2-propanol	
CAS-Nummer	1569-02-4	
Weitere relevante Synonyme:	keine	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zum Metabolismus von 2PG1EE sind keine Daten verfügbar. In Analogie zum Stoffwechsel von 2PG1ME kann angenommen werden, dass Metabolismus zu Propylenglykol und CO ₂ der Hauptweg ist.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Die orale oder inhalative Exposition von Ratten gegenüber hohen Dosen von 2PG1EE hatte keine Hodenschädigungen zur Folge (INSERM 1999).		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zu einem möglichen Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Die inhalative Exposition von Ratten (BP 1986, zitiert nach ECETOC 1995) oder Kaninchen (BP 1986, zitiert nach ECETOC 1995) erbrachte auch bei maternaltoxischen Dosierungen keinen Hinweis auf irgendwelche entwicklungstoxischen Effekte.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Propylenglykol-1-butylether	
Abkürzung	2PG1BE	
Systematischer Name	1-Butoxy-2-propanol	
CAS-Nummer	5131-66-8	
Weitere relevante Synonyme:	Butylpropylenglykol, 2,3-Propandiol-3-monobutylether	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zum Metabolismus von 2PG1BE sind keine Daten verfügbar. Im Analogieschluss wird angenommen, dass auf dem Hauptweg Propylenglykol entsteht, das zu CO ₂ oxidiert wird (GESTIS).		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Reihe von Studien wurde weder bei oraler, inhalativer oder dermaler Exposition der Ratte noch bei dermaler Exposition des Kaninchens eine Hodenschädigung beobachtet (ECETOC 1995).		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zu einem möglichen Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Bei dermaler Exposition von Ratten (Waalkens-Berendsen et al. 1989, zit. n. ECETOC 1995) oder Kaninchen (Gibson et al. 1989) wurden weder Embryo- oder Fetotoxizität noch Teratogenität beobachtet.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Dipropylenglykolmonomethylether, Isomere		
Abkürzung	DPGME		
Systematischer Name	(2-Methoxymethylethoxy)propanol		
CAS-Nummer	34590-94-8		
Weitere relevante Synonyme:	keine		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine		
1. Metabolismus			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Nach oraler Gabe von DPGME an Ratten wurden 60% mit dem Urin ausgeschieden, 27% mit der Ausatemluft. Im Urin wurden DPGME, PGME, Propylenglykol, Dipropylenglykol und die Sulfate und Glucuronide von DPGME gefunden (Miller et al. o.J., zit. nach DFG 1986).			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Bei inhalativer Exposition von Ratten oder Meerschweinchen wurden keine Beeinträchtigungen der Hoden festgestellt (ECETOC 1995, Landry und Jano 1984, Rowe et al. 1954).			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Zu einem möglichen Einfluss auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Bei inhalativer Exposition von Kaninchen oder Ratten wurden in allen Dosisgruppen weder Maternaltoxizität noch Embryo- oder Fetotoxizität oder Teratogenität beobachtet (Breslin et al. 1990, 1996).			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

1.4.4 Ethylenglykole

Name	Ethylenglykol		
Abkürzung	EG		
Systematischer Name	Ethandiol		
CAS-Nummer	107-21-1		
Weitere relevante Synonyme:	Glykol, 1,2-Ethandiol, Ethylenalkohol, Glysantin, Ethylenoxidhydrat		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine		
1. Metabolismus			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Der Hauptstoffwechselweg beinhaltet die Oxidation des Ethylenglykols durch die Alkoholdehydrogenase zu Glykolaldehyd und weiter durch die Aldehyddehydrogenase zu Glykolsäure, die weiter zu Oxalsäure und CO ₂ oxidiert werden (ATSDR 1997). Glykolaldehyd, Glykolsäure und Oxalsäure sind toxikologisch bedeutsam (ATSDR 1997, WHO 2002). Es treten keine Metaboliten auf, die bei Glykolethern bekanntermaßen hodenschädigend oder entwicklungstoxisch wirken.			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
In einem 21-Tage-Kurzzeit-Test an Mäusen führte die Verabreichung von bis zu 2500 mg/kg KG/d EG über 17 Tage nicht zu einer dosisabhängigen Veränderung des Hodengewichts, des Nebenhodengewichts, der Spermienzahl oder des Anteils der beweglichen Spermien (Harris et al. 1992). In anderen Studien zur systemischen Toxizität wurde nicht explizit über Veränderungen der Hoden berichtet.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
In der oben zitierten Kurzzeitstudie wurden weibliche Mäuse insgesamt über 19 Tage exponiert und nach den ersten sieben Tagen verpaart. Es fand sich kein dosisabhängiger Einfluss auf die Rate der schwangeren Mäuse und auf die Anzahl der Implantationen je Maus als Parameter einer Reproduktionstoxizität für das weibliche Geschlecht (Harris et al. 1992).			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
EG ist in hohen Dosen teratogen und ruft skeletale Variationen und externe Missbildungen hervor. Diese Effekte treten teilweise unterhalb der maternaltoxischen Dosierungen auf. Mäuse sind empfindlicher als Ratten (WHO 2002).			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Diethylenglykol		
Abkürzung	DEG		
Systematischer Name	2,2'-Dihydroxyethylether, 2,2'-Oxybisethanol		
CAS-Nummer	111-46-6		
Weitere relevante Synonyme:	Diglykol, Dihydroxydiethylether, Ethylendiglykol, Digol		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt		
1. Metabolismus			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Hinsichtlich der Metabolisierung von Diethylenglykol gibt es keinen einheitlichen Kenntnisstand. Hauptmetabolit ist 2-Hydroxyethoxyessigsäure. Daneben könnte eine Etherspaltung stattfinden, die zu Ethylenglykol und den entsprechenden Metaboliten, insbesondere Glyoxylsäure, Oxalsäure und CO ₂ , führt.			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Zu einem möglichen Einfluss von DEG auf die männliche Fertilität liegen keine Studien vor.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Zu einem möglichen Einfluss von DEG auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Bei oraler Verabreichung von DEG an Ratten, Mäuse oder Kaninchen wurden in Dosierungen unterhalb der Schwelle für Maternaltoxizität keine embryo-, fetto- oder entwicklungstoxischen Effekte festgestellt.			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Triethylenglykol		
Abkürzung	TEG		
Systematischer Name	2,2'-(1,2-Ethandiyloxy)bisethanol		
CAS-Nummer	112-27-6		
Weitere relevante Synonyme:	2,2'-Ethylendioxybisethanol, Triglycol		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt		
1. Metabolismus			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Ratten und Kaninchen scheiden große Anteile von resorbiertem TEG unverändert oder nach Oxidation zu Mono- und Dicarbon-Säuren über die Nieren aus (GESTIS).			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Zu einer möglichen Beeinflussung der männlichen Fertilität liegen keine Studien vor.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●		
Zu einer möglichen Beeinflussung der weiblichen Fertilität liegen keine Studien vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ● *		
Bei oraler Verabreichung an Mäuse wurden bei hohen Dosen reduzierte Gewicht der Nachkommen und/oder eine verzögerte Ossifikation festgestellt, allerdings nur in Dosierungen, bei denen auch Zeichen einer maternalen Toxizität vorlagen (Neeper-Bradley et al. 1994).			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Polyethylenglykole	
Abkürzung	PEG	
Systematischer Name	Keiner	
CAS-Nummer	25322-68-3	
Weitere relevante Synonyme:	Keine	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	keine	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zum Metabolismus von PEG liegen keine substanzspezifischen Angaben vor. Man geht davon aus, dass die Absorptionsrate des PEG vom Molekulargewicht abhängt.		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zu einer möglichen Beeinflussung der männlichen Fertilität liegen keine Studien vor.		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zu einer möglichen Beeinflussung der weiblichen Fertilität liegen keine Studien vor.		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Zur Reproduktionstoxizität von PEG liegt nur eine Studie an Mäusen und Ratten mit oraler Gabe von PEG 200 vor. Bei Mäusen resultierte aus einer Gabe von 0,5 oder 0,7 mL/Tier/d unverdünnter Lösung an GD 6-17 als einziger maternaltoxischer Effekt ein Todesfall in der höheren Dosisgruppe. Leichte teratogene Effekte wurden bei der niedrigeren Dosis gesehen, bei der höheren Dosis resultierten leicht erhöhte Verluste an Föten und schwere Missbildungen an Schädel, Gliedmaßen und am Skelett des Thorax. Ratten wurden von GD 6-14 oder 11-16 gegenüber 1,5 bis 5 mL/Tier/d exponiert. Während Todesfälle der Mütter in allen Dosierungen auftraten, waren bei den Nachkommen keine fötalen Verluste oder Missbildungen zu verzeichnen. Die Autoren Vannier et al. (1989) interpretieren dies als stammspezifische Empfindlichkeit bei Mäusen. Insgesamt sollte diese Studie vorsichtig interpretiert werden.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
--	------------------------	---

1.4.5 Propylenglykole

Name	1,2-Propylenglykol	
Abkürzung	PG	
Systematischer Name	1,2-Propandiol	
CAS-Nummer	57-55-6	
Weitere relevante Synonyme:	1,2-Dihydroxypropan, Propan-1,2-diol	
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt	
1. Metabolismus		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
Der Hauptstoffwechselweg ist die Oxidation von PG mittels Alkoholdehydrogenase zu Lactaldehyd und dann mittels Aldehyddehydrogenase zu Lactat und anschließend über den Stoffwechselweg der Gluconeogenese zu Glukose. Ein alternativer Weg ist die Umwandlung zu Methylglyoxal, das wiederum zu Lactat wird (ATSDR 1997).		
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Mehrgenerationenstudie (RACB-Protokoll) mit oraler Verabreichung von PG an Mäuse wurde kein Einfluss der Exposition auf die männliche Fertilität festgestellt (NTP 1985).		
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Mehrgenerationenstudie (RACB-Protokoll) mit oraler Verabreichung von PG an Mäuse wurde kein Einfluss der Exposition auf die weibliche Fertilität festgestellt (NTP 1985).		
4. Entwicklungstoxizität		
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●	
In einer Mehrgenerationenstudie (RACB-Protokoll) mit oraler Verabreichung von PG an Mäuse wurde kein Einfluss der Exposition auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt (NTP 1985). Auch bei oraler Verabreichung an Mäuse in einem Screening-Test (Kavlock et al. 1987, zit. n. ATSDR 1997) von 10000 mg/kg KG/d fanden sich keine Effekte auf die Nachkommenzahl oder das Überleben der Nachkommen.		

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Dipropylenglykol		
Abkürzung	DPG		
Systematischer Name	1,1'-Oxydipropan-2-ol		
CAS-Nummer	110-98-5		
Weitere relevante Synonyme:	1,1'-Oxybis(2-propanol), Bis(2-hydroxypropyl)ether		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt		
1. Metabolismus			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Es liegen keine Informationen vor.			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Es liegen keine Informationen vor.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Es liegen keine Informationen vor.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage	●	Bedenklichkeit des Einsatzes	●
Es liegen keine Informationen vor.			

BGFA Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin	Abschlußbericht	Projekt-Nr.: TOX 6
---	------------------------	---

Name	Dipropylenglykol, Isomere
Abkürzung	DPG
Systematischer Name	Isomerengemisch aus 2,2'-Oxydi-1-propanol, 1,1'-Oxydi-2-propanol, 2(2-Hydroxypropoxy)-1-propanol
CAS-Nummer	25265-71-8
Weitere relevante Synonyme:	Keine
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt
1. Metabolismus	
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●
Zum Metabolismus von DPG liegen keine spezifischen Angaben vor.	
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität	
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●
Zu einem möglichen Einfluss von DPG auf die männliche Fertilität liegen keine Studien vor.	
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität	
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●
Zu einem möglichen Einfluss von DPG auf die weibliche Fertilität liegen keine Studien vor.	
4. Entwicklungstoxizität	
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes ●
In zwei NTP-Teratologie-Studien an Kaninchen und Ratte wurden auch bei hohen Dosen keine entwicklungstoxischen Effekte festgestellt. Die Exposition bei der Ratte führte bis in den maternaltoxischen Dosisbereich, in der Studie an Kaninchen wurde keine Maternaltoxizität festgestellt.	

Name	Polypropylenglykol		
Abkürzung	PPG		
Systematischer Name	keiner		
CAS-Nummer	25322-69-4		
Weitere relevante Synonyme:	keine		
EU/TRGS-Einstufung R _E /R _F	Nicht aufgeführt		
1. Metabolismus			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes		●
Substanzspezifische Angaben sind nicht verfügbar.			
2. Reproduktionstoxizität i.e.S. / männliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes		●
Zu einem möglichen Einfluss von PPG auf die männliche Fertilität sind keine Studien verfügbar.			
3. Reproduktionstoxizität i.e.S. / weibliche Fertilität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes		●
Zu einem möglichen Einfluss von PPG auf die weibliche Fertilität sind keine Studien verfügbar.			
4. Entwicklungstoxizität			
Informationslage ●	Bedenklichkeit des Einsatzes		●
Zu einem möglichen Einfluss von PPG auf die Entwicklung der Nachkommen sind keine Studien verfügbar.			

1.5. Untersuchungen am Menschen

1.5.1. Einfluss von Glykolethern auf die männliche Fertilität

In verschiedenen Studien wurde ein Einfluss von Glykolethern auf die männliche Fertilität gefunden. Berichtet wurden unter anderem eine erhöhte Prävalenz von Oligospermie und Azoospermie, eine verringerte Spermienzahl je Ejakulat und Subfertilität.

Beispielhaft lassen sich die Untersuchungen wie folgt zusammenfassen:

1. Bei Exposition gegenüber EGME und/oder EGEE wurden verringerte Spermindichten (erhöhte Prävalenz von Oligospermie und Azoospermie) sowie eine verringerte Spermienzahl je Ejakulat bei Anstreichern einer Schiffswerft und Metallgussarbeitern gefunden. (Welch et al. 1988, Ratcliffe et al. 1989)
2. Bei Arbeitern in der Halbleiterindustrie wurde dosisabhängig (arbeitshyg. Klassifizierung) eine Subfertilität festgestellt (Zeitspanne bis zur Schwangerschaft bei ungeschütztem Verkehr ≥ 1 Jahr) (Samuels et al. 1995, Correa et al. 1996)
3. Unter Patienten einer Klinik für Reproduktionsstörungen wurde bei Patienten mit MAA im Urin häufiger Subfertilität oder Infertilität gefunden. (Veulemanns et al. 1993)

Eine ausführlichere Zusammenstellung der vorhandenen Studien ist in der Tabelle in Anhang 3 dargestellt.

Die Aussagekraft der Studien zur männlichen Fertilität am Menschen ist eingeschränkt durch folgende Faktoren, die in einigen Studien einen Einfluss ausüben:

- Teilweise wurden die Studien mit geringen Fallzahlen durchgeführt (Welch et al. 1988, Ratcliffe et al. 1989).
- Eine Verzerrung der Ergebnisse (Bias) aufgrund der geringen Teilnahmequote ist möglich.
- Teilweise ist die Veränderung der untersuchten Parameter aufgrund der Exposition nicht oder nur grenzwertig signifikant.
- Häufig liegt eine Mischexposition gegenüber Glykolethern und anderen Stoffen vor, bei denen eine Reproduktionstoxizität nicht auszuschließen ist (Confounding).

Bei Exposition gegenüber mehreren Glykolethern sind die beobachteten Effekte nicht einzelnen Verbindungen zuzuordnen. Deshalb sind solche Studien nicht für die Risikobewertung für einzelne Stoffe verwendbar.

Folgende Folgerungen lassen sich aus den Studien ableiten:

1. Trotz der Limitierungen der Studien ergeben sich Hinweise auf Effekte von EGME und EGEE auf die Spermatogenese. Dies steht in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Daten und Kenntnissen des Stoffwechsels.
(EGME und EGEE sind bereits eingestuft als R_E2 und R_F2.)
2. Für Subfertilität nach Exposition gegenüber Glykolethern ergeben sich aus den vorliegenden Studien Hinweise, die durch die Dosisabhängigkeit des Effekts gestützt werden. Die Subfertilität kann nicht einzelnen Stoffen zugeordnet werden.

1.5.2. Einfluss von Glykolethern auf die weibliche Reproduktion und auf die Entwicklung von Nachkommen

Ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte, ein verringertes Geburtsgewicht und Veränderungen des weiblichen Zyklus werden als Effekte auf die weibliche Reproduktion diskutiert. Lippenpalten und Missbildungen des Zentralnervensystems werden mit Glykoletherexposition in Verbindung gebracht.

Zusammenfassung der Studien

Eine Reihe von Studien an Arbeiterinnen in der Halbleiterindustrie (publiziert 1990-1999) findet ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte, teilweise dosisabhängig. Insbesondere bei höherer Exposition finden sich signifikant erhöhte Odds Ratios bzw. Relative Risiken. Dies gilt nicht für alle Studien.

Aufgrund von Umfang und Qualität hat die „Semiconductor Health Study“ (SHS) besonderes Gewicht (u.a. Schenker et al. 1995). Dort fand sich ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für Spontanaborte bei Umgang mit Photolack-Chemikalien (Glykolether, n-Butylacetat, Xylol).

Bei Arbeiterinnen mit hoher Glykolether-Exposition fand sich eine längere mittlere Zyklusdauer und eine größere Variabilität des Zyklus. (Gold et al. 1995, SHS), während sich bei einer mittleren Konzentration von 0,51 ppm EGEEA keine Änderung der Zykluslänge fand (Chia et al. 1997).

Die Fekundabilität (Wahrscheinlichkeit einer Empfängnis/Zyklus) war bei Glykolether-exponierten Arbeiterinnen in der Halbleiterindustrie herabgesetzt (Eskenazi et al. 1995, SHS; Correa et al. 1996, Chen 2002)

In einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie in Europa (Cordier et al. 1997) wurden 984 Fälle mit kongenitalen Missbildungen und 1134 Kontrollen hinsichtlich der Exposition gegenüber Glykolethern evaluiert. Für folgende Missbildungen wurde ein erhöhtes OR hinsichtlich der Assoziation mit der Exposition gegenüber Glykolethern festgestellt:

- Missbildungen insgesamt	OR	1,44	(95%-KI	1,10-1,90)
- Neuralrohrdefekte	OR	1,94	(95%-KI	1,16-3,24)
- Mehrfachanomalien	OR	2,00	(95%-KI	1,24-3,23)
- gespaltene Lippe	OR	2,03	(95%-KI	1,11-3,73)

Die Charakterisierung der Exposition wurde durch einen Arbeitshygieniker aufgrund der Beschäftigung (ILO-Klassifikation) während der Schwangerschaft vorgenommen und Expositionsweg, Häufigkeit der Exposition sowie Expositionshöhe (in einer dreistufigen Skala: niedrig, mittel, hoch) erfasst.

Die Aussagefähigkeit der einzelnen Studien wird, wie bei der Untersuchung von Einflüssen auf die männliche Fertilität, durch die unter 1.5.1. aufgeführten Faktoren eingeschränkt.

Folgende Folgerungen lassen sich aus den Studien ziehen:

1. Trotz der widersprüchlichen Ergebnisse der Studien und der Limitierungen einzelner Studien ergeben sich Hinweise auf eine Erhöhung der Rate der Spontanaborte nach Glykoletherexposition, auch unter Berücksichtigung von Koexpositionen, Confoundern und Bias. Eine Zuordnung zu bestimmten Stoffen ist nicht möglich.
2. Eine verringerte Fekundabilität nach Exposition gegenüber Glykolethern fand sich in mehreren Studien, auch wenn ein schlüssiger Beweis aufgrund der Limitierungen der Studien (s.o.) aussteht.
3. Die Studie von Cordier et al. (1997) liefert Hinweise auf Missbildungen durch Glykolether, aber aufgrund der Art und Weise der Charakterisierung der Exposition bedarf dieser Befund weiterer Untersuchungen.

Diskussion:

Interpretation/Bewertung

Zu Bewertung und Datenlage insgesamt

Daten aus Untersuchungen am Menschen zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von Glykolethern erlauben keine stoffspezifischen validen Rückschlüsse auf das toxische Potential von einzelnen Verbindungen. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass keiner von den hier dargestellten Glykolethern als R_{F1} oder R_{E1} eingestuft ist. Deshalb müssen Tierversuche als Grundlage für die toxikologische Bewertung herangezogen werden. Auch wenn konstatiert werden muss, dass ein Großteil der publizierten Studien aus den 70er bis 90er Jahren stammt und somit z.T. nicht heutigen Wünschen an Qualitätssicherung und Standardisierung entspricht, so ergibt sich trotzdem aus den Ergebnissen der Studien in den meisten Fällen ein relativ konsistentes Bild. Nur in Einzelfällen sind die Studienergebnisse untereinander widersprüchlich (siehe Einzelstoffübersichten).

Die Einbeziehung von Kenntnissen zum Metabolismus ergibt, dass die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien hinsichtlich Reproduktions- und Entwicklungstoxizität plausibel mit dem Metabolismus der Glykolether zu erklären ist, sofern dieser bekannt ist.

Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten auf den Menschen

1. Absorption, Pfad-zu-Pfad-Extrapolation

Glykolether durchdringen gut Membranen und Zellen von Geweben und werden deshalb unabhängig vom Expositionspfad effizient absorbiert und schnell im Körper verteilt (Johanson 1996). Dies zeigen Untersuchungen an Freiwilligen und an Versuchstieren. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass z. B. orale und dermale Applikation im Versuchstier eine vergleichbare Toxizität zur Folge haben. Die hohe Bioverfügbarkeit auf verschiedenen Expositionspfaden lässt es sinnvoll erscheinen, in die toxikologische Bewertung auch diejenigen tierexperimentellen Studien einzubeziehen, die auf nicht arbeitsplatzrelevanten Expositionen (oral oder selten auch intravenös oder intraperitoneal) der Versuchstiere beruhen.

2. Metabolismus

Der Metabolismus verschiedener Glykolether in Mensch und Tier wurde intensiv untersucht. Insbesondere liegen umfassende Kenntnisse zu EGME, EGEE, EGBE und PGME vor.

Außer möglichen Unterschieden bei der Konjugation gibt es keine deutlichen qualitativen Unterschiede hinsichtlich des Metabolismus der Glykolether (Johanson 1996). Dies ist für die toxikologische Bewertung von großer Bedeutung, da die Alkoxyessigsäuren als Metabolite einiger Glykolether maßgeblich für deren hodenschädigende und entwicklungstoxische Wirkung verantwortlich gemacht werden.

Die biologischen Halbwertszeiten der Alkoxyessigsäuren MAA, EAA und BAA sind im Menschen höher als in den untersuchten Versuchstieren (zusammengefasst in Cicollela 1997, INSERM 1999, Johanson 1996). Johanson (1996) vermutet für MAA eine Korrelation von Halbwertszeit und Gewichts-Oberflächenverhältnis.

3. Beobachtete Effekte

Grundsätzlich sind die beobachteten Effekte auf die Reproduktion in Mensch und Tier vergleichbar. So findet die im Tier beobachtete Hodenatrophie mit Störung der Spermatogenese ihre Entsprechung in den in einigen Studien gefundenen Effekten Oligospermie und Azospermie beim Menschen.

4. Unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Spezies

In einigen Studien an Versuchstieren wurde eine unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Spezies bei vergleichbarer Exposition festgestellt. Dies führt zur Ableitung von unterschiedlichen Schwellenwerten (z. B. NOAEL = „No observed adverse effect level“) für verschiedene Spezies.

Es gibt keine für alle Stoffe empfindlichste Spezies, sodass man nicht generell eine gegenüber Glykolethern besonders empfindliche Versuchstierspezies als „vorsichtiges“ Modell für den Menschen festlegen kann.

Weiter ist bei der Übertragung von tierexperimentellen Befunden auf den Menschen zu beachten, dass einzelne Prozesse in verschiedenen Spezies unterschiedlich leicht beeinträchtigt werden können. So liegt z. B. die menschliche Spermienzahl nur wenig (2-3fach) über dem benötigten Minimum, während für die Ratte der Faktor 1000 beträgt (Chahoud 2001). Somit ist die männliche Fertilität des Menschen schon bei einem geringeren Anteil an geschädigten Spermien beeinträchtigt, als bei der Ratte. Deshalb ist zusätzlich zu einem reinen Reproduktionsexperiment die histologische Untersuchung der Hoden im Versuchstier nach subakuter, subchronischer oder chronischer Exposition sinnvoll.

Möglichkeiten und Limitierungen der Bewertung der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Glykolethern mit einem modifizierten Ampelmodell

Die Bewertung der Reproduktionstoxizität i.e.S. und Entwicklungstoxizität der Glykolether und ähnlich eingesetzten Verbindungen wurde auf Wunsch des Arbeitskreise „Lösungsmittel“ mittels eines modifizierten Ampelmodells vorgenommen, mit dem einerseits die Informationslage, andererseits die Bedenklichkeit des Einsatzes in einem dreistufigen Modell („grün – gelb – rot“) abgeschätzt werden sollte. Dieses System bietet den Vorteil eines schnellen Überblicks und der Reduktion der Information auf eine praxisrelevante Entscheidung. Dennoch sind mit dieser Informationsreduktion Limitierungen verbunden, die bei der Anwendung dieses Systems bedacht werden müssen:

- Bei Einsatz des modifizierten Ampelmodells ist nur die Frage zu stellen, ob eine Stoff generell die Eigenschaft besitzt, die männliche oder weibliche Fertilität oder die Entwicklung der Nachkommen zu schädigen. Der wichtige Gesichtspunkt der Dosis-Wirkungs-Kurve kommt hier nur untergeordnet zum Tragen (z.B. bei der Abwägung, ob entwicklungstoxische Effekte unterhalb der maternaltoxischen Dosis auftreten). Praktisch spielt dies zum Beispiel eine Rolle bei der unterschiedlich starken Hodentoxizität verschiedener Ethylenglykolether, die auf dem unterschiedlichen Ausmaß der im Stoffwechsel gebildeten korrespondierenden Alkoxyessigsäure und der unterschiedlichen hodenschädigenden Potenz der verschiedenen Alkoxyessigsäuren beruht (z. B. MAA > BAA).
- Die einzelnen Kriterien müssen gemeinsam betrachtet werden. So wird man sich z. B., wenn aufgrund von Kenntnissen zum Metabolismus keine Hodenschädigung zu erwarten ist, mit einer „schlechteren“ Studienlage (d.h. weniger Studien) als ausreichend zufrieden geben, als wenn die Evidenz aufgrund der Kenntnisse zum Metabolismus unklar ist.

Verunreinigungen und Isomerenmische

- Bei der Frage des Einsatzes der verschiedenen Glykolether sind nicht nur die Stoffeigenschaften der Reinsubstanz zu beachten, sondern auch das Ausmaß der Verunreinigung durch andere Stoffe. So ist technisch eingesetztes 2PG1ME mit je nach Produkt unterschiedlichen Anteilen des toxischeren 1PG2ME kontaminiert.

<p style="text-align: center;">BGFA Berufsgenossenschaftliche s Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin</p>	<p style="text-align: center;">Abschlussbericht</p>	<p style="text-align: center;">Projekt-Nr.: Tox 6</p>
<p>BG-liche Relevanz Glykolether werden in vielen Industriebereichen eingesetzt. Mit Hilfe der Bewertung anhand des Ampelsystems können Glykolether mit einem höheren reproduktionstoxischen oder entwicklungsstoxischen Potential ersetzt werden durch solche mit einem geringeren Potential.</p> <p>Umsetzung Einbringen der Ergebnisse in den Arbeitskreis „Lösungsmittel“ und Erarbeitung von Empfehlungen zum Einsatz oder zur Substitution einzelner Glykolether.</p> <p>Publikationen: –</p>		

Anhänge zum Abschlussbericht des Projektes TOX 6 „Toxizität von Glykolethern“

Anhang 1:

Tabelle: Zusammenfassung der Abschätzung der Reproduktionstoxizität i.e.S. (männliche und weibliche Fertilität) und Entwicklungstoxizität sowie die Einstufung von EU oder TRGS 905 für Glykolether und ähnlich eingesetzte Verbindungen mit Hilfe eines modifizierten Ampelmodells.

Anhang 2:

Tabelle: Tierexperimentelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Glykolethern und ähnlich eingesetzten Verbindungen.

Anhang 3:

Tabelle: Übersicht über epidemiologische Studien zu Effekten von Glykolethern auf die männliche Reproduktion

Anhang 4:

Abkürzungsverzeichnis

Anhang 5:

Literaturverzeichnis

Anhang 1 zum Abschlußbericht TOX 6

Tab.: Zusammenfassung der Abschätzung der Reproduktionstoxizität i.e.S. (männliche und weibliche Fertilität) und Entwicklungstoxizität sowie die Einstufung von EU oder TRGS 905 für Glykolether und ähnlich eingesetzte Verbindungen mit Hilfe eines modifizierten Ampelmodells. Legende im Text

	Metabolismus		Reprotox: männliche Fertilität		Reprotox: weibliche Fertilität		Entwicklungstoxizität		Einstufung EU / TRGS 905	
	Kenntnisstand	Bedenklichkeit des Einsatzes	Kenntnisstand	Bedenklichkeit des Einsatzes	Kenntnisstand	Bedenklichkeit des Einsatzes	Kenntnisstand	Bedenklichkeit des Einsatzes	R _F	R _E
Ethylenglykolether										
EGME	●	●	●	●	●	●	●	●	2	2
EGEE	●	●	●	●	●	●	●	●	2	2
EGnPE	●	●	●	●	●	●	●	●*	-	-
EGiPE	●	●	●	●	●	●	●	●*	-	-
EGBE	●	●	●	●	●	●*	●	●*	-	-
EGPhE	●	●	●	●	●	●	●	●*	-	-
EGDME	●	●	●	●	●	●	●	●		
EGb(hm)E	●	●	●	●	●	●	●	●		
Diethylenglykolether und Triethylenglykolether										
DEGME	●	●	●	●	●	●	●	●	-	3
DEGEE	●	●	●	●	●	●	●	●		
DEGBE	●	●	●	●	●	●	●	●	-	-
DEGDME	●	●	●	●	●	●	●	●	2	2
TEGME	●	●	●	●	●	●	●	●*		
TEGBE	●	●	●	●	●	●	●	●		
Propylenglykolether										
2PG1ME	●	●	●	●	●	●	●	●	-	-
1PG2ME	●	●	●	●	●	●	●	●	-	2
2PG1EE	●	●	●	●	●	●	●	●		
2PG1BE	●	●	●	●	●	●	●	●		
DPGME	●	●	●	●	●	●	●	●	-	-

* entwicklungstoxisch nur in Dosierungen, bei denen auch Maternaltoxizität zu beobachten ist.

Anhang 2 zum Abschlussbericht des Projektes TOX 6 „Toxizität von Glykolethern“

Tabelle:

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Glykolethern und ähnlich eingesetzten Verbindungen

Stoff: Ethylenglykolmonomethylether**CAS-Nr. 109-86-4****EGME**Bereits eingestuft als R_F2 und R_E2.**Stoff: Ethylenglykolmonoethylether****CAS-Nr. 110-80-5****EGEE**Bereits eingestuft als R_F2 und R_E2.**Stoff: Ethylenglykolmonopropylether****CAS-Nr. 2807-30-9****EgnPE**

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂ 10/Dosisgruppe	Repro ♂	Oral (Schlundsonde) 0; 1,88; 3,75; 7,5; 15 mmol/kg/d (≅ 0; 190; 390; 780; 1560 mg/kg/d) 5d/w für 6 w		Keine Hodenveränderungen. (Anmerkung: In allen Dosierungen wurden bereits dosisabhängige hämatologische Veränderungen beobachtet).	Folgerung: Keine Reproduktionstoxizität	Katz et al. 1984
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 0; 100; 200; 400; 800 ppm 6h/d, 5d/w, 2w (insges. 11 Expositionen)		Keine Hodenschädigungen	Folgerung: Keine Reproduktionstoxizität	Katz et al. 1984
Kaninchen ♀ (New Zealand White)	Entwicklung (Repro ♀)	Inhalativ 0, 125, 250, 500 ppm 6h/d GD 6-18	Schwache, nicht signifikante Effekte bei 250 ppm und 500 ppm	(Reproduktion w: Schwangerschaftsrate, Anz. Gelbkörper, Implantationsstellen, lebensfähige Feten, frühe und späte Resorptionen, fötale Körpergewichte, Geschlechterverhältnis etc. nicht beeinflusst durch Exposition) Entwicklung: In exponierten Gruppen keine höheren Raten an Weichteil-Missbildungen oder Variationen oder an skeletalen Missbildungen. Falls von skeletalen Variationen mehr Feten in exponierten Gruppen betroffen waren, waren aber nicht mehr Würfe betroffen.	Folgerung: Keine Teratogenität oder andere Entwicklungstoxizität.	Krasavage 1990
Ratte ♀ (COBS CD(SD))	Entwicklung	Inhalativ 0; 100; 200; 300; 400 ppm 6h/d GD 6-15	Schwache hämatologische Effekte und erhöhte Milz-Gewichte waren ab 200 ppm feststellbar. Histologische Veränderungen in Milz, Leber, Thymus bes. ab 300 ppm	(Reproduktion w: Schwangerschaftsrate, Anz. Gelbkörper, Implantationsstellen, lebensfähige Feten, Resorptionen, fötale Körpergewichte vergleichbar zu Kontrollen) Entwicklung: Keine Teratogenität oder signifikante Embryo-/Fetotoxizität. Variationen in der Ossifikation von Skelettelementen erhöht ab 200 ppm.	Folgerung: Keine Teratogenität oder signifikante Embryo-/Fetotoxizität.	Krasavage, Katz 1985
Maus w (CD 1)	Entwicklung (Kurzzeit-Test)	Oral 2 g/kg/d GD 6-13	Keine	Keine Reproduktionstoxizität		Hardin et al. 1987
Maus ♂ (JCL-ICR)	Repro ♂	Oral (Schlundsonde) 0; 500; 100; 2000 mg/kg KG/d 5d/w , 5w		Keine verringerten Hodengewichte, keine Atrophie des Samenepithels		Nagano et al. 1984

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Ethylenglykolmonoisopropylether
CAS-Nr. 109-59-1
EgiPE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 390 ppm 7h/d, 5 Wochen		Keine Beeinträchtigungen der Hoden		Werner et al. 1943, zitiert nach INSERM 1999
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 100 – 1000 ppm 6h/d, 3 Wochen		Keine Beeinträchtigung der Hoden		Gage 1970
Ratte ♂ (Alpk/Ap)	Repro ♂ Kurzzeittest	Inhalativ 0; 300; 1000 ppm 6h/d, 5d/w in Woche 1 und 4d/w in Woche 2		Hodengewichte und grobpathologische Untersuchung der Hoden: Kein Unterschied zu Kontrollen. Bei 1000 ppm deutliche hämatologische Effekte, bei 300 ppm leichte Erhöhung des mittleren Zellvolumens.	Folgerung: Keine Reproduktionstoxizität.	Doe 1984
Ratte ♂ (Alpk/Ap)	Repro ♂ Akutexposition	Inhalativ 3500 ppm 1 x 4 h Untersuchung am 15. d nach Exposition		Keine Hodenatrophie, aber Hämaturie.	Folgerung: Keine Reproduktionstoxizität.	Doe 1984
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 10 – 900 ppm 6h/d, 28 d		Keine Beeinträchtigung der Hoden.		ECETOC 1995
Ratte ♀ (Wistar)	Entwicklung	Inhalativ 0; 50; 150; 450 ppm (≅ 0; 213; 638; 1913 mg/m³) 6h/d GD 6-15	In 450 ppm-Gruppe und (in geringerem Maße) in 150 ppm-Gruppe Erniedrigung Erythrozytenzahl, Hb., Hämatokrit. Nach Behandlungsende Kompensation. Hämaturie. GD6-GD10 450-ppm- und 150 ppm-Gruppe signifikante KG-Verluste, 50 ppm-Gruppe geringerer KG-Anstieg. Später dosisabhängiger Anstieg in allen Gruppen	Entwicklung: 450 ppm-Gruppe signifikanter Anstieg unreifer Feten. -> NEL für Embryotoxizität 150 ppm.		Koeter et al. 1987, zitiert nach BG Chemie 1989
Kaninchen ♀ (New Zealand)	Entwicklung	Inhalativ 0; 20; 90; 400 ppm (≅ 0; 85; 383; 1700 mg/m³) 6h/d GD 6-18	400 ppm-Gruppe: leicht reduzierte KG-Entwicklung, hämatologische Effekte.	Entwicklung: 400 ppm-Gruppe: Mittleres Feten- und Plazentengewicht leicht reduziert, erhöhte Anzahl unreifer Feten. Keine Teratogenität. -> NEL Fetotoxizität 90 ppm.		Koeter et al. 1988, zitiert nach BG Chemie 1989

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Ethylenglykolmonobutylether
CAS-Nr. 111-76-2
EGBE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 222-885 mg/kg/d 6 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		Krasavage 1986
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 32-500 mg/kg Einmalexposition		keine Beeinträchtigung der Hoden		Ghanayem et al. 1987
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 13-346 mg/kg/d 14 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		NTP 1992
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 500 und 1000 mg/kg/d 4 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		Grant et al. 1985
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 180-444 mg/kg/d 21 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		Exon et al. 1991
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 20-245 ppm 6 h, 5 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		Dodd et al. 1983
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 5-77 ppm 6 h, 3 m		keine Beeinträchtigung der Hoden		Dodd et al. 1983
Ratte ♂	Repro ♂	Dermal 200-500 mg/kg Einmaldosis		keine Beeinträchtigung der Hoden		Bartnik et al. 1987
Ratte ♂	Repro ♂	Intravenös 25-75 mg/kg Einmaldosis		keine Beeinträchtigung der Hoden		Bartnik et al. 1987
Maus ♂	Repro ♂	Oral 500-2000 mg/kg/d 5 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		Nagano et al. 1979, 1984
Maus ♂ ♀ (Swiss CD)	Repro ♂, Repro ♀ Entwicklung (RACB)	Oral (Trinkwasser) 0; 700; 1300; 2100 mg/kg/d 14 w	Erhöhte maternale Mortalität in der höchsten Dosisgruppe	Keine Beeinträchtigung der Hoden (Hoden und Nebenhoden, Spermienanzahl und Beweglichkeit) Beinträchtigung der weiblichen Reproduktion in maternaltoxischen Dosen. Beeinträchtigung der Nachkommen in maternaltoxischen Dosen.		Heindel et al. 1990
Ratte w	Entwicklung	Inhalativ 0; 150; 200 ppm 7h/d GD7-15	Bei 200 ppm Hinweise auf Hämaturie am erste Expositionstag.	Kein Einfluß der Exposition auf Anzahl der Resorptionsstellen, lebenden Feten und visceralen Missbildungen oder skeletalen Defekten.	NOAEL Maternaltoxizität 100 ppm. NOAEL Entwicklungstoxizität 200 ppm.	Nelson et al. 1984

Fortsetzung: Stoff: Ethylenglykolmonobutylether

CAS-Nr. 111-76-2

EGBE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♀ (Fisher 344)	Entwicklung	Inhalativ 0; 25; 50; 100; 200 ppm GD 6-15	Maternaltoxizität bei 100 und bei 200 ppm.	Verzögerung der Ossifikation und skeletale Veränderungen bei 100 und bei 200 ppm.	NOAEL Maternal- und Entwicklungstoxizität 50 ppm.	Tyl et al. 1984
Kaninchen ♀ (New Zealand White)	Entwicklung	Inhalativ 0; 25; 50; 100; 200 ppm GD 6-18	Maternaltoxizität bei 200 ppm.	Verzögerte Ossifikation und rudimentäre Rippen bei 200 ppm.	NOAEL Maternal- und Entwicklungstoxizität 100 ppm.	Tyl et al. 1984
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Oral 4000 mg/kg/d GD 7-14	Erhöhte maternale Letalität.	Verminderte Anzahl lebensfähiger Würfe.		Schuler et al. 1984

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Hier dargestellt wurde nur ein Auszug aus der umfangreichen Sammlung von Studien zur Reproduktionstoxizität von 2-Butoxyethanol.

Stoff: Ethylenglykolmonophenylether

CAS-Nr. 122-99-6

EGPhE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 80-2000 mg/kg/d 13 w		Beeinträchtigung der Hoden in höheren Dosisgruppen -> NEL 400 mg/kg/d		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 50 – 500 mg/kg/d 4 w		Keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 50-500 mg/kg/d 13 w		Keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Maus ♂ (JCL-ICR)	Repro ♂	Oral 0; 500; 1000 mg/kg/d 5d/w, 5 w		Kein Unterschied der Hodengewichte zur Kontrollgruppe.		Nagano et al. 1984
Maus ♂ ♀ (Swiss CD 1)	EP Repro ♂, Repro ♀ Entwicklung (RACB)	Oral (mit dem Futter) 0; 0,25; 1,25; 2,5% (≅ 0; 375; 1875; 3700 mg/kg/d) 7d vor Verpaarung bis 98 d danach	Hochdosisgruppe: Verringerte Körpergewichte der Männchen (6%), erhöhte Lebergewichte (Männchen 14%, Weibchen 55%).	Reduzierte Wurfgrößen in der Hochdosisgruppe und (dosisabhängig) reduzierte Gewichte der Nachkommen (adjustiert auf Wurfgröße) in den beiden höchsten Dosisgruppen. Im Überkreuz-Verpaarungsversuch zeigte sich ein klarer Effekt in behandelten Weibchen (2,5%-Gruppe), der sich in einem verringertem Gewicht der Nachkommen äußerte. Keine Beeinträchtigung der Spermienindizes (Mobilität, Morphologie, Konzentration in Nebenhoden) Bei weiterer Exposition der Nachkommen verringerter Gewichtszuwachs und erhöhte Mortalität der Nachkommen.	Folgerung: Reproduktionstoxizität von EGPhE in Dosen, in denen auch eine Allgemeintoxizität festzustellen ist. Toxizität für die heranwachsenden Nachkommen.	Heindel et al. 1990

Fortsetzung: Stoff: Ethylenglykolmonophenylether

CAS-Nr. 122-99-6

EGPHe

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Kaninchen ♀ (New Zealand)	Entwicklung	Dermal 0; 300; 600; 1000 mg/kg/d GD 6-18	In 1000-mg-Gruppe Hämolyse der Erythrozyten und erhöhte Mortalität. Gleiche Effekte in geringerem Ausmaß in 600-mg-Gruppe. Keine Maternaltoxizität bei 300 mg/kg/d.	Keine embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Effekte in den untersuchten Feten.		Scortichini et al. 1987

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Ethylenglykoldimethylether CAS-Nr. 110-71-4

EGDME

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Maus ♂ (JCL-ICR)	Repro ♂	Oral (Schlundsonde) 0; 250; 500; 1000 mg/kg/d 5d/w 5w		Dosisabhängige Abnahme des Hodengewichtes, dosisabhängige Atrophie des Samenepithels. Gleichzeitig Abnahme der Leukozytenzahl und in höheren Dosisgruppen Abnahme der Erythrozytenzahl. (Keine detaillierteren Angaben)	NEL < 250 mg/kg/d	Nagano et al. 1984
Maus ♀ (CRJ:CD1)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 250; 350; 490 mg/kg/d GD 7-10	Nicht untersucht	In allen Gruppen vermehrt skeletale Mißbildungen und Variationen und Verzögerung der Ossifikation. Schwere Abnormalien ab 350 mg/kg/d. Erhöhte Anzahl toter Feten bei höchster Dosis.	NEL < 250 mg/kg/d	Nagano et al. 1984
Ratte ♀ (Sprague-Dawley)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 30; 60; 120; 150, 250, 500, 1000 mg/kg/d GD 8-18	Dosisabhängige Maternaltoxizität ab 120 mg/kg/d. Tod von Muttertieren bei 1000 mg/kg/d.	Fetoletalität bei 120 – 1000 mg/kg/d. Bei 60 mg/kg/d erhöhte fetale Mortalität, verringerte Gewichte und schwere Ödeme der Nachkommen sowie Fehlen von ossifizierten Knochen, keine Weichgewebsanomalien.		Leonhardt et al. 1991
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Oral 2000 mg/kg/d GD 7-14	Signifikante Maternaltoxizität	Keine lebensfähigen Nachkommen	Dosis nur wenig unter der akut letalen Dosis.	Plasterer et al. 1985
Maus ♀ (CD-1)	Entwicklung	Oral 361 mg/kg GD 11 (Einmalgabe)	Keine Maternaltoxizität	Kein Effekt auf das intrauterine Überleben. Fetale Körpergewichte signifikant verringert. Bei 39,7% der Feten (77,8% der Würfe) Mißbildungen der Pfoten (Syndaktylie, Oligodaktylie, verkürzte Finger). Sonst keine schweren Mißbildungen.		Hardin u. Eisenman 1987-
Maus ♀	Entwicklung	Oral 0; 250; 350; 490 mg/kg/d GD 7-10	Keine Maternaltoxizität	Dosisabhängige fetale Mortalität und verschiedene schwere Mißbildungen.	Vgl auch Nagano et al. 1984	Uemura 1980

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Ethylenglykolbis(hydroxymethyl)ether CAS-Nr. 3586-55-8 EGb(hm)E

Es liegen keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität dieser Substanz vor!

Stoff: Diethylenglykolmonomethylether CAS-Nr. 111-77-3 DEGME

Bereits eingestuft als R_E3.

Stoff: Diethylenglykolmonoethylether CAS-Nr. 111-90-0 DEGEE 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol, Ethyldiglykol

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♀ (Sprague-Dawley)	Entwicklung	Inhalativ (Ganzkörper) 0; 100 ppm 7 h/d GD 7-15	Keine Maternaltoxizität	Keine embryo- oder fetotoxischen oder teratogenen Effekte.	Reinheit 98-99,5%	Nelson et al. 1984
Ratte ♀ (Sprague-Dawley)	Entwicklung	Dermal 0; 6046 mg/kg/d	Körpergewichtsretardierung (bei Korrektur um Uterus- und Fetengewicht)	Keine embryo- oder fetotoxischen oder teratogenen Effekte.		Hardin et al. 1984
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung Screening Test nach Chernoff und Kavlock	Oral (Schlundsonde) 0; 5500 mg/kg/d	Mortalität 7/50, Körpergewichtsretardierung, Prostration, Lethargie, Dyspnoe, Verlust des „Righting“-Reflexes	Reduziertes Geburtsgewicht. Teratogenität nicht untersucht. Mittleres Körpergewicht unterscheidet sich nach drei Tagen nicht von der Kontrolle.	Reinheit >99%	Schuler et al. 1984, Hardin et al. 1987
Maus ♂ ♀ (CD1)	Repro ♂ ♀ Entwicklung (RACB)	Oral (Trinkwasser) 0; 0,25; 1,25; 2,5% (≅ 0; 540; 2600; 5400 mg/kg/d) über ca. 21 Wochen	Keine Untersuchung der F0- Tiere. In F1-Tieren (ebenfalls exponiert) erhöhte Lebergewichte und erniedrigte Gehirngewichte in der höchsten Dosisgruppe.	Nur minimale reproduktionstoxische Effekte in der F0. In der F1-Generation signifikant erniedrigte Spermien-Mobilität in der 2,5%-Gruppe. Andere reproduktive Parameter nicht durch die Exposition beeinflusst. -> bewertet als nicht selektiv reproduktionstoxisch, weil die schwachen Effekte auf die Reproduktion bei Konzentrationen auftreten, die auch veränderte Organengewichte zur Folge haben.	Unterschiedliche Bewertung der Studienergebnisse je nach Quelle	Williams 1990

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Diethylenglykolmonobutylether
CAS-Nr. 112-34-5
DEGBE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 51-1830 mg/kg/d 30 d		Beeinträchtigung der Hoden		Smyth und Carpenter 1948, zitiert nach INSERM 1999
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 891-2564 mg/kg/d 6 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 250-1000 mg/kg/d 60 d		keine Beeinträchtigung der Fertilität		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 65-1630 mg/kg		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 2-18 ppm 6 h/d, 5 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂, ♀ n=10/Geschlecht/Dosis	Repro ♂, ♀	Dermal 0; 200, 600, 2000 mg/kg 6 h/d, 5d/w, 13 w	Leichte Erhöhung der Inzidenz von verborgenem Blut im Stuhl bei den beiden höchsten Dosisgruppen.;Hautirritationen.	Keine histopathologischen Veränderungen der Hoden, keine Veränderung des Östrus-Zyklus.		Auletta et al. 1993
Ratte ♂, ♀	Entwicklung	Dermal 0; 200, 600, 2000 mg/kg 6 h/d, 5d/w, 13 w bis GD 20		Keine histopathologischen Veränderungen der Hoden, keine Veränderung des Östrus-Zyklus, Wurfgrößen, Überleben und Gewichtszunahme der Nachkommen wie bei Kontrollen		Auletta et al. 1993
Kaninchen ♂	Repro ♂	Dermal 2 ml/kg/d 4 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♀	Repro ♀ Entwicklung	Oral 0; 250; 500; 1000 mg/kg/d 14 Tage vor Verpaarung bis GD 13 oder Ende der Stillzeit		Keine Beeinträchtigung der Fertilität, keine adversen Effekte auf Embryos, Feten oder Neugeborene, außer dass in der höchsten Dosisgruppe das Gewicht der Nachkommen leicht reduziert war.	Verpaarung unbehan- delter Männchen mit behandelten Weibchen	Nolen et al. 1985
Ratte ♂ ♀	Repro ♂ Entwicklung	Oral 0; 250; 500; 1000 mg/kg/d 60 Tage vor Verpaarung bis GD 13 oder Ende der Stillzeit		Keine Beeinträchtigung der Fertilität, keine adversen Effekte auf Embryos, Feten oder Neugeborene.	Verpaarung behan- delter Männchen mit unbehandelten Weibchen	Nolen et al. 1985
Kaninchen ♀	Entwicklung	Dermal 0; 100; 300; 1000 mg/kg/d GD 7-18	Leichte Hautirritationen, aber sonst keine Hinweise auf Toxizität.	Keine Effekte auf intrauterines Überleben oder die Inzidenz fetaler Mißbildungen.		Nolen et al. 1985
Ratte ♀ (Wistar)	Entwicklung	Oral (Futter) 0; 25; 115; 633 mg/kg/d GD 0-20	Reduzierte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, aber kein verringerter Futter- verbrauch oder klinische Zeichen von Toxizität	Kein signifikanter Unterschied zu Kontrollgruppe hinsichtlich Prä- und Postimplantationsverlusten, Wurfgrößen, Geschlechterverhältnis der Feten, fetalem Körpergewicht und Plazentagewicht. Keine Hinweise auf teratogene Effekte (extern, skeletal, intern). Postnatale Überlebensrate und Gewichtszuwachs vergleichbar zu Kontrollen.		Ema et al. 1988

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Diethylenglykoldimethylether
CAS-Nr. 111-96-6
DEGDME

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂ (Sprague Dawley)	Repro ♂	Oral 5,1 mmol/kg/d (≅ 684 mg/kg/d) 20 d		Primäre und sekundäre Spermatozytendegeneration und Spermatidieriesenzellen nach 6-8 Behandlungen, Reduziertes Hodengewicht-Körpergewichtsverhältnis nach 10. Tag, reduzierte LDH-X-Aktivität (Pachytän-Spermatozyten-Marker) nach 18. Behandlung		Cheever et al. 1988, 1989a, 1989b
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 200 und 600 ppm 6 h/d, 15 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		Gage 1970
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 250 und 1000 ppm 7 h/d, 5 d		Beeinflussung der männlichen Fertilität (Meiose). Reduzierter Schwangerschaftsindex, erhöhte Präimplantations- und Postimplantationsverluste. Vermehrt Spermienabnormalitäten.		McGregor et al. 1983
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 3,1-98 ppm 6 h/d, 2 w		Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 0; 110; 370; 1100 ppm 6 h/d, 5 d/w, 2 w		Bei 110 ppm Schädigung der Spermatozyten im Pachytän und bei der Meiose (Stadien XII –XIV), bei 370 ppm zusätzlich runde Spermatozyten (I-VII) betroffen. Bei 1100 ppm Hodenatrophie, von der alle Stadien der Spermatogenese betroffen waren. Nach 84 expositionsfreien Tagen Spermatogenese wieder normalisiert und in den meisten Fällen wieder normale Morphologie.		Lee et al. 1989b
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 3000 mg/kg/d GD7-14		Keine lebensfähigen Nachkommen	Dosis nur wenig unter der akut letalen Dosis.	Plasterer et al. 1985
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung (NTP Teratology- Studie)	Oral (Schlundsonde) 0; 62,5; 125; 250; 500 mg/kg/d GD 6-15	Keine merkliche Maternaltoxizität	Effekte auf das fetale Wachstum (bei ≥ 125 mg/kg/d), die fetale Überlebensfähigkeit und die morphologische Entwicklung (≥ 250 mg/kg/d). -> Risiko für den Embryo in nicht maternaltoxischen Dosen.	NOEL für fetale Entwicklung: 62,5 mg/kg/d:	Price et al. 1987, NTP 1985
Kaninchen ♀ (New Zealand)	Entwicklung (NTP- Teratology Studie)	Oral (Schlundsonde) 0; 25; 50; 100; 175 mg/kg/d GD 6-19	Erhöhte Letalität bei 175 mg/kg/d, geringerer Gewichtszuwachs während der Behandlung bei 50 mg/kg/d, keine signifikante Maternaltox. bei 25 mg/kg/d.	Signifikant erhöhte Inzidenz von Resorptionen und größeren Mißbildungen bei 100 und 175 mg/kg/d.	NOEL für fetale Entwicklung 25 mg/kg/d (Beurteilung NTP) oder 50 mg/kg/d (Beurteilung Schwetz).	Schwetz et al. 1992, NTP 1987
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 4 mmol/kg (≅ 537 mg/kg) GD 11 (Einmalgabe)	Keine Maternaltoxizität	In 39,7% der Feten (77,8% der Würfe) Mißbildungen der Pfoten. Sonst keine schweren externen Mißbildungen.		Hardin und Eisenman 1987
Ratte ♀ (CrI:CD BR)	Entwicklung	Inhalativ 0; 25; 100; 400 ppm 6h/d GD 7-16	Erhöhte Lebergewichte bei 100 ppm, verringerter Futterverbrauch bei 400 ppm.	400 ppm sind embryoletal. Embryotoxizität (verringerte Fetengewichte, erhöhte Inzidenz von Variationen) bei 100 ppm. Bei 25 ppm keine signifikanten fetalen Defekte, aber Muster, Typ und Inzidenz ähnlich 100 ppm-Gruppe.	NOEL Muttertier 25 ppm, kein NOEL für Reproduktion ableitbar.	Driscoll et al. 1998

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Triethylglykolmonomethylether
CAS-Nr. 112-35-6
TEGME

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 400 - 4000 mg/kg/d 90 d		Beeinträchtigung der Hoden	NOEL 400 mg/kg/d	ECETOC 1995
Kaninchen ♀ (New Zealand)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0;250;500; 1000; 1500 mg/kg/d GD 6-18	In 1500 ppm-Gruppe massive Maternaltoxizität, in 100 ppm-Gruppe ein Muttertier verstorben, sonst keine Zeichen von Maternaltoxizität	Kein Einfluss der Exposition auf Schwangerschaftsrate, Zahl der Implantationen, Gelbkörper, lebenden Feten, Resorptionen, das fetale Geschlechterverhältnis und die fetalen Körpergewichte. In der höchsten Dosisgruppe traten keine Missbildungen oder eine Erhöhung der Inzidenz von Variationen des Skelettes oder Weichgewebes auf. Einziger Effekt auf die Entwicklung war das vermehrte Auftreten zweier kommuner Variationen.	NOAEL Maternaltoxizität 500 mg/kg/d, NOAEL Entwicklungstoxizität 1500 mg/kg. In Hobermann et al. 1996 werden die gleichen Experimente referiert. Dort wird angegeben: Maternaltox.: NOEL 250 mg/kg, NOAEL 500 mg/kg, Entwicklungstox.: NOEL 1000 mg/kg, NOAEL 1500 mg/kg.	Krasavage et al. 1992
Ratte ♀ (CD)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 625; 1250; 2500; 5000 mg/kg/d GD 6-15	Bei 5000 mg/kg/d klinische Zeichen maternaler Toxizität und verringertes Körpergewicht und Futterverbrauch. Bei 2500 mg/kg/d signifikant verringerter Futterverbrauch. Bei 1250 mg/kg/d leicht verringerter Futterverbrauch. Bei 625 mg/kg/d keine Zeichen von Maternaltoxizität.	Kein Einfluss der Exposition auf Schwangerschaftsrate, Zahl der Implantationen, Gelbkörper, lebenden Feten, Resorptionen und das fetale Geschlechterverhältnis. Die Anzahl der Resorptionen war leicht, aber signifikant erhöht in der höchsten Dosisgruppe. Das fetale Körpergewicht war in den beiden höchsten Dosisgruppen signifikant reduziert. Exposition bewirkte keine Missbildungen oder Weichgewebsvariationen. Bei 1250 mg/kg/d oder höher war die Inzidenz der skeletalen Variationen erhöht.	NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität 1250 mg/kg (nach Auffassung der Autoren) In Hobermann et al. 1996 werden die gleichen Experimente referiert. Dort wird ein NOEL von 625 mg/kg und ein NOAEL von 1250 mg/kg angegeben.	Christian et al. 1992, GE674-
Ratte ♀ (CD (SD))	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0;300; 1650; 3000 mg/kg/d GD 6-PND 21	Verlängerte Gestation und Erhöhung des Nierengewichtes in der höchsten Dosisgruppe.	Bei 1650 oder 3000 mg/kg/d Unterschiede im Gewicht der Nachkommen und Gewichtszuwachs und früherer Hodenabstieg.	Maternales NOAEL 1650 mg/kg/d (\cong 10,0 mmol/kg/d), NOAEL für Entwicklung 300 mg/kg/d (\cong 1,8 mmol/kg/d)	CMA 1992, zit. n. Kimmel 1996

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Triethylglykolmonobutylether
CAS-Nr. 143-22-6
TEGBE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♀	Entwicklung Sceening Test	Oral 0; 250; 1000 mg/kg/d GD 6-15	Keine Maternaltoxizität,	Kein Einfluß der Exposition auf Lebensfähigkeit oder Wachstum der Nachkommen.		Leber et al. 1990

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Propylenglykol-1-methylether
CAS-Nr. 107-98-2
2PG1ME

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 300 und 3000 ppm 6 h/d, 9 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		Miller et al. 1981
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 0; 200; 600 ppm 6 h/d, 10 d		Kein Einfluß der Exposition auf Hodengewicht oder Histologie.		Doe et al. 1983
Ratte ♂ (Fischer 344)	Repro ♂	Inhalativ 0; 300; 1000; 3000 ppm 6 h/d, 5d/w, 13 w		Allgemeintoxizität: Minimale Effekte bei 3000 ppm. Reproduktionstoxizität: Keine Beeinträchtigung der Hoden.		Landry 1983, GE133-
Maus ♂	Repro ♂	Inhalativ 300-3000 ppm 6 h/d, 9 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		INSERM 1999
Kaninchen ♂	Repro ♂	Inhalativ 0; 300; 1000; 3000 ppm 6 h/d, 5d/w, 13 w		Allgemeintoxizität: Minimale Effekte bei 3000 ppm. Reproduktionstoxizität: Keine Beeinträchtigung der Hoden.		Landry et al. 1983
Kaninchen ♂	Repro ♂	Dermal 1000 mg/kg/d 3 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♀	Entwicklung	Inhalativ 0; 200; 600 ppm GD 6-17		Kein Effekt der Exposition auf Wurfgröße, Gewicht oder Lebensfähigkeit der Nachkommen.		Doe et al. 1983
Ratte ♀ (Fisher 344)	Entwicklung	Inhalativ 0; 500; 1500; 3000 ppm GD 6-15	Bei 3000 ppm geringe Effekte: Transiente Ataxie und Lethargie, leicht verringerter Gewichtszuwachs und leicht verringertes Futterverbrauch. Bei 500 und 1500 ppm kein Effekt.	In der 3000 ppm-Gruppe war die Inzidenz von Mißbildungen höher als in der aktuellen Kontrollgruppe, aber in Übereinstimmung mit historischen Kontrollen. Auch fehlten Effekte auf die Rate der Resorptionen oder der fetalen Körpergewichte, die normalerweise unterhalb oder bei teratogenen Dosen verändert werden. In der 3000 ppm-Gruppe fand sich eine erhöhte Inzidenz von verzögerter Ossifikation des Sternums. Die Autoren schätzen 1PG2ME trotz leichter Fetotoxizität bei 3000 ppm als nicht teratogen ein.		Hanley et al. 1984

Fortsetzung: Stoff: Propylenglykol-1-methylether

CAS-Nr. 107-98-2

2PG1ME

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Kaninchen ♀ (New Zealand)	Entwicklung	Inhalativ 0; 500; 1500; 3000 ppm GD 6-18	Bei 3000 ppm geringe transiente ZNS-Depression, verringerter Gewichtszuwachs.	Keine Effekte auf die Reproduktion in irgendeiner Expositionsgruppe, keine Fetotoxizität oder Teratogenität.		Hanley et al. 1984
Maus ♂,♀ (Swiss CD1)	Repro ♂,♀ Entwicklung NTP: RACB	Oral (Trinkwasser) 0,5; 1,0; 2% (≅ 0,95; 1,9; 3,3 g/kg/d)		Kein Effekt auf die Reproduktion. Hinweise auf eine mögliche Entwicklungstoxizität („some evidence“), ersichtlich an reduzierten Gewichten der Nachkommen.		Morrissey et al. 1989
Ratte ♂ ♀ (Sprague- Dawley)	Repro ♂,♀ Entwicklung 2- Generationen- Versuch	Inhalativ 0; 300; 1000; 3000 ppm (≅ 0; 396; 1325; 3974 mg/kg/d) 6h/d 5d/w vor der Verpaarung, 6h/d 7d/w während Verpaarung, Schwangerschaft und Stillzeit	Bei 3000 ppm deutliche Maternaltoxizität (Sedation und verringerte Körpergewichte), bei 1000 ppm weniger ausgeprägte Maternaltoxizität (verringerte Körpergewichte, aber weniger ausgeprägt als bei 3000 ppm)	Reproduktion weibl.: Bei 3000 ppm verlängerter Östrus- Zyklus, verringerte Fertilität und Ovariengewicht, Atrophie der Ovarien. Reproduktion männl.: Keine Effekte auf Spermienzahl oder - beweglichkeit Effekte auf die Nachkommen: Bei 3000 ppm verringertes Körpergewicht, reduzierte Überlebensrate und Wurfgrößen, verzögertes Einsetzen der Pubertät, histologische Veränderungen in Leber und Thymus. Bei 1000 ppm keine Effekte auf Reproduktion und Nachkommen.	NOEL Parentaltoxizität 300 ppm NOEL Reproduktion/Entwic- klung 1000 ppm.	Carney et al. 1999

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Propylenglykol-2-methylether

CAS-Nr. 1589-47-5

1PG2ME

Bereits eingestuft als R_E2.

Stoff: Propylenglykol-1-ethylether

CAS-Nr. 1569-02-4

2PG1EE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 2 ml/kg/d 10 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 100-2000 ppm 6 h/d, 13 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Propylenglykol-1-butylether
CAS-Nr. 5131-66-8
2PG1BE

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 100-400 mg/kg/d 14 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Oral 100-1000 mg/kg/d 13 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 50-700 ppm 6 h/d, 2 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 10-600 ppm 6 h/d, 2 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 600 ppm 7 h/d, 5 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂	Repro ♂	Dermal 88-880 mg/kg/d 13 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Kaninchen ♂	Repro ♂	Dermal 11,4-1140 mg/kg 7 h/d, 13 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Kaninchen ♀ (New Zealand White)	Entwicklung	Dermal 0; 10; 40; 100 mg/kg/d GD 7-18	Keine Anzeichen für Maternaltoxizität. Leichte Erytheme am Ort der Applikation.	Hinsichtlich Anzahl der Gelbkörper pro Ovar, Anzahl der Implantationen, frühe und späte Resorptionen, fetale Körpergewichte, Geschlecht oder äußerlichen Veränderungen kein Unterschied zur Kontrollgruppe. Keine visceralen oder skeletalen Veränderungen.	NEL > 100 mg/kg/d Reinheit???	Gibson 1989

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Dipropylenglykolmonomethylether, Isomere
CAS-Nr. 34590-94-8
DPGME

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂	Repro ♂	Inhalativ 50-300 ppm 6 h/d, 7 d		keine Beeinträchtigung der Hoden		ECETOC 1995
Ratte ♂ (Fischer 344)	Repro ♂	Inhalativ 0; 15; 50; 200 ppm 6 h/d, 5d/w 13 w		keine Beeinträchtigung der Hoden		Landry und Jano 1984
Meerschwein ♂	Repro ♂	Inhalativ 300 ppm 7 h/d, 6 m		keine Beeinträchtigung der Hoden		Rowe et al. 1954, zitiert nach INSERM 1999
Kaninchen ♀ (New Zealand White)	Entwicklung	Inhalativ 0; 50; 150; 300 ppm (≅ 0; 32; 97; 193 mg/kg/d) 6h/d GD 7-19	Keine Maternaltoxizität	Keine Feto- und Embryotoxizität sowie Teratogenität in allen Dosisgruppen	Mischung aus 4 Isomeren, maximal 61,8% β-PGME	Breslin et al. 1996, Breslin et al. 1990
Ratte ♀ (Fischer 344)	Entwicklung	Inhalativ 0; 50; 150; 300 ppm (≅ 0; 107; 322; 644 mg/kg/d) 6h/d GD 6-15	Keine Maternaltoxizität	Keine Feto- und Embryotoxizität sowie Teratogenität in allen Dosisgruppen	Mischung aus 4 Isomeren, maximal 61,8% β-PGME	Breslin et al. 1996, Breslin et al. 1990

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Ethylenglykol

CAS-Nr. 107-21-1

EG

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Inhalativ (Ganzkörperexpos.) 0; 150; 1000; 2500 mg/m ³ 6h/d GD 6-15	Maternaltoxizität bei 1000 und 2500 mg/m ³ : Reduziertes Körper- und Uterusgewicht und reduzierter Gewichtszuwachs	Bei 1000 und 2500 mg/m ³ Embryo- und Fetotoxizität: Verringerung der Wurfgrößen und Fetengewichte/Wurf, Anstieg der Inzidenz von Variationen und Mißbildungen.	Möglicherweise trägt die perkutane und orale (Fellpflege) Aufnahme wesentlich zur inneren Exposition bei. Maternaltox.: NOAEL 150 mg/m ³ . Entwicklungstox.: NOAEL < 150 mg/m ³	Tyl et al. 1995, Tyl et al. 1989
Ratte ♀ (CD)	Entwicklung	Inhalativ (Ganzkörperexpos.) 0; 150; 1000; 2500 mg/m ³ 6h/d GD 6-15	Minimale Maternaltoxizität bei 2500 mg/m ³ : Signifikante Erhöhung des absoluten und relativen Lebergewichtes.	Kein Einfluß der Exposition auf Prä- oder Postimplantationsverluste, Wurfgrößen, Geschlechterverhältnis, fetales Körpergewicht/Wurf, die Inzidenz von äußeren, viszeralen oder skeletalen Variationen oder Mißbildungen. Fetotoxizität bei 1000 und 2500 mg/m ³ , erkennbar an einer reduzierten Ossifikation in verschiedenen Bereichen.	Möglicherweise trägt die perkutane und orale (Fellpflege) Aufnahme wesentlich zur inneren Exposition bei. Maternaltox.: NOAEL 1000 mg/m ³ . Entwicklungstox.: NOAEL 150 mg/m ³	Tyl et al. 1995, Tyl et al. 1989
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Inhalativ („Nose only“) 0; 150; 1000; 2500 mg/m ³ 6h/d GD 6-15	Bei 1000 und 2500 mg/m ³ erhöhte Nierengewichte, aber keine renalen Läsionen.	Bei 2500 mg/m ³ verringerte fetale Körpergewichte/Wurf und erhöhte Inzidenz von verschmolzenen Rippen und Variationen.	Diese Studie relativiert die Daten von Tyl et al. 1995 (s.o.) Maternaltox.: NOAEL 500 mg/m ³ . Entwicklungstox.: NOAEL 1000 mg/m ³	Tyl et al. 1995

Fortsetzung: Stoff: Ethylenglykol

CAS-Nr. 107-21-1

EG

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Dermal (Okkl.-Verband) 0; 404; 1677; 3549 mg/kg/d 6h/d GD 6-15	Keine Maternaltoxizität infolge Exposition.	Keine erhöhten Prä- oder Postimplantationsverluste, veränderten Wurfgewichte und keine erhöhte Inzidenz von Mißbildungen. Zwei skeletale Variationen in der höchsten Dosisgruppe werden als nicht behandlungsabhängig interpretiert.		Tyl et al. 1995
Kaninchen ♀ (New Zealand White)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 100; 500; 1000; 2000 mg/kg/d GD 6-19	Massive Maternaltoxizität bei 2000 mg/kg/d: Erhöhte Letalität, Nierenschäden u.a.	Kein Einfluß der Exposition auf Prä- oder Postimplantationsverluste, Wurfgrößen, Geschlechterverhältnis, fetales Körpergewicht/Wurf, die Inzidenz von äußeren, viszeralen oder skeletalen Variationen oder Mißbildungen.	Maternaltox.: NOAEL 1000 mg/kg/d. Entwicklungstox.: NOAEL >= 2000 mg/kg/d Anm. d. Autoren: Sensitivität Maternaltox: Kaninchen > Maus > Ratte: Sensitivität Entw.-tox.: Maus >> Ratte >> Kaninchen	Tyl et al. 1989
Ratte ♀ (CD)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 150; 500; 1000; 2500 mg/kg/d GD 6-15	Bei 2500 mg/kg/d reduzierter Wasserverbrauch und Körpergewicht und erhöhte Leber- und Nierengewichte. Bei 1000 mg/kg/d erhöhte relative Lebergewichte.	Massive Entwicklungstoxizität (bis zu schweren Mißbildungen) bei 2500 mg/kg/d, deutliche Entwicklungstoxizität bei 1000 mg/kg/d (z. B. reduziertes Körpergewicht und doppelte oder fehlende Rippen und schwächere Ossifikation).	Entwicklungstox.: NOEL 500 mg/kg/d	Neeper-Bradley et al. 1995
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 50; 150; 500; 1500 mg/kg/d GD 6-15	Keine Maternaltoxizität infolge Exposition.	Bei 1500 mg/kg/d reduziertes Körpergewicht, fehlende oder überzählige Rippen, schwache Ossifikation in einigen Bereichen. Bei 500 mg/kg/d leichte Reduktion des fetalen Körpergewichtes und erhöhte Inzidenz von überzähligen Rippen.	Entwicklungstox.: NOEL 150 mg/kg/d	Neeper-Bradley et al. 1995
Maus ♂ (JCL-ICR)	Repro ♂	Oral (Schlundsonde) 0;500; 1000; 2000; 4000 mg/kg/d 5d/w, 5w		Keine signifikante Reduktion des Hodengewichts.		Nagano et al. 1984
Maus ♂,♀ (CD 1)	Repro ♂,♀ Entwicklung Kurzzeit-Test	Oral 0; 250-2500 mg/kg/d Weib.: Beginn 7 Tage vor Verpaarung, insges. 20 Tage. Männchen: 17 Tage vor Verpaarung		Weibchen: Bei 2500 mg/kg/d weniger lebende Feten, mehr verstorbene Implantate, mehr Resorptionen ganzer Würfe. Männchen: Keine Behandlungseffekte auf das reproduktive System.		Harris et al. 1992

Es liegen weitere Studien vor, die hier nicht zitiert sind.

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Diethylenglykol
CAS-Nr. 111-46-6
DEG

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♂ (Sprague Dawley)	Repro ♂, ♀ und Entwicklung	Oral (Trinkwasser) 0; 150; 500; 1500 mg/kg/d 73 Tage vor Verpaarung bis Entwöhnung F1	Bei 500 und 1500 mg/kg/d bei Männchen temporäre Körpergewichtsretardierung. Bei 1500 mg/kg/d erhöhtes relatives Nierengewicht bei Männchen	In der höchsten Dosisgruppe relatives Nierengewicht bei männlichen Jungtieren erhöht, sonst keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos, des Fetus oder der Entwicklung	Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten DEG.	Rodwell et al. 1987
Ratte ♂	Repro ♂, ♀ und Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; ca. 2240 mg/kg/d 8 w vor Verpaarung bis Geburt (insges. > 12 w)	Keine Maternaltoxizität.	Keine Schädigung des Embryos, des Fetus oder der Entwicklung.	Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten DEG.	Wegener 1953
Ratte ♀ (Wistar)	Entwicklung	Oral (Futter) 0; 0,2; 1; 5% (≅ 0; 133; 667; 3333 mg/kg/d)	Keine Maternaltoxizität.	Bei der höchsten Dosis erhöhte Anzahl von Halsrippen (nach Angaben der Autoren nicht auf die Exposition zurückzuführen) und leichte Körpergewichtsretardierung ab der 6. Woche nach der Geburt. Sonst keine Schädigung des Embryos, des Fetus oder der Entwicklung.	Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten DEG.	Kawasaki 1984
Ratte ♀ (Wistar)	Entwicklung OECD- Guideline 414	Oral (Schlundsonde) 0; 200; 1000; 5000 mg/kg/d GD 6-15	Bei höchster Dosis temporär reduzierte Futteraufnahme ohne Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung. Sonst keine Maternaltoxizität.	Keine embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Effekte.		RCC 1985
Ratte ♀ (Sprague-Dawley)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 1116; 4464; 8928 mg/kg/d GD 6-15	Bei mittlerer Dosis Körpergewicht retardiert, Futterverbrauch reduziert, Trinkwasserverbrauch erhöht. Bei höchster Dosis zusätzlich Nieren- und Lebergewicht erhöht, Nierenschäden und erhöhte Mortalität u. weitere Störungen.	Bei mittlerer Dosis Skelettvariationen (verzögerte Ossifikation). Bei höchster Dosis zusätzlich Fetengewicht reduziert und zusätzliche Halsrippen.	Reinheit DEG 99,9%	Bushy Run 1992, Neeper-Bradley 1992
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 1250; 5000; 10000 mg/kg/d GD 6-17	Bei mittlerer Dosis Trinkwasser- verbrauch und Nierengewichte erhöht, bei höchster Dosis zusätzlich Nierentubulusschäden und 1/28 Tieren moribund.	Bei der höchsten Dosis reduzierte Fetengewichte, sonst keine Embryo- oder Fetotoxizität oder Teratogenität.	Reinheit DEG > 99%, <0,2% EG	Bates et al. 1991, NTP 1991
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0; 558; 2790; 11160 mg/kg/d GD 6-15	Maternaltoxizität in den beiden höchsten Dosisgruppen	Reduziertes Fetengewicht in der höchsten Dosis, sonst ohne Befund.	Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten DEG.	UCC 1991
Kaninchen ♀ (Himalaja)	Entwicklung OECD Guideline 414, Limit-Test	Oral (Schlundsonde) 0; 100; 400; 1000 mg/kg/d GD 7-19	Keine Maternaltoxizität	Keine Embryo- oder Fetotoxizität oder Teratogenität.	Reinheit DEG ≥ 98,8	Hellwig et al. 1995
Maus ♀ (CD1)	Entwicklung Screening-Test Chernoff- Kavlock	Oral (Schlundsonde) 0; 11160 mg/kg/d GD 6-13	Mortalität 2/50, Piloerektion, Körpergewichtsretardierung, verlängerte Gestationszeit	Kein Embryo- oder Fetotoxizität. Teratogenität nicht untersucht.	Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten DEG	Hardin et al. 1987, Schuler et al. 1984

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Triethylenglykol
CAS-Nr. 112-27-6
TEG

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Maus ♂,♀ (Swiss CD1)	Repro ♂,♀ Entwicklung	Oral (Trinkwasser) 0; 0,3; 1,5; 3,0% (≅ 0; 0,6; 3,3; 6,8 g/kg/d) ca. 15 Wochen	In der F1-Generation Erhöhung der relativen Lebergewichte in der Hochdosisgruppe in beiden Geschlechtern.	Leicht reduzierte Gewichte der Nachkommen (F1) in den beiden höchsten Dosisgruppen als Zeichen einer Entwicklungstoxizität. Kein Einfluß auf die Parameter der Fortpflanzung wie Spermienkonzentration in den Nebenhoden, Spermienbeweglichkeit und -morphologie.		NTP 1984, Bossert 1992
Ratte ♀ (CDN)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 1,0; 5,0; 10 mL/kg/d (unverdünnt) GD 6-15	In der 5 mL-Gruppe wurde ein reduzierter Futterverbrauch beobachtet, in der 10 mL-Gruppe zusätzlich ein reduzierter Körpergewichtszuwachs und verringertes Wasserverbrauch.	Bei 10 mL/kg/d Störungen der Skelett-Struktur und der Ossifikation sowie reduzierte Gewichte der Feten.		Neeper-Bradley 1994
Maus ♀ (CDN-1)	Entwicklung	Oral (Schlundsonde) 0,5; 5; 10 mL/kg/d (unverdünnt) GD 6-15	In der 10 mL/kg/d-Gruppe Hypoaktivität, gestörte Atmung und erhöhte relative Nierengewichte	Bei 10 mL/kg/d verzögerte Ossifikation in verschiedenen Bereichen und bei 5 mL/kg/d auch in einem Schädelknochen wurden festgestellt.	Entwicklungstoxizität erst bei maternal toxischen Dosen.	Neeper-Bradley 1994
Maus ♀ (CD 1)	Entwicklung Kurzezeittest	Oral (Schlundsonde) 11270 mg/kg/d GD 7-14	Mortalität 2/50.	Zahl der Würfe nicht verringert. Verringerung des Geburtsgewichtes der Nachkommen. Verringerte Anzahl von nachkommen je Wurf.	Ziel der Studie war nur die Priorisierung der Glykolether für ausführlichere Untersuchungen. Angestrebt war eine Dosis, die der LD 10 entsprach.	Schuler et al. 1984

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Propylenglykol
CAS-Nr. 57-55-6
PG

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♀ (White)	Entwicklung	Inhalativ 55-112 ppm 18 Monate	Keine Angaben	Spärliche Angaben: Keine Effekte auf die Fähigkeit, Nachkommen zu zeugen und auf die Überlebensfähigkeit der Nachkommen.	Zitiert nach ATSDR 1997	Robertson 1947, zitiert nach ATSDR 1997
Maus ♀ (Swiss)	Entwicklung	Oral 10 000 mg/kg/d GD 8-12		Kein Effekt auf Nachkommenzahl und Überleben der Nachkommen.		Kavlock et al. 1987,
Maus ♂,♀ (Swiss CD1)	Repro ♂,♀ Entwicklung RACB	Oral (Trinkwasser) 0; 1; 2,5; 5% (≅ 0; 1819; 4796; 10118g/kg/d Exposition 1 Woche vor erster Verpaarung, dann 14 Wochen	Nicht untersucht	Kein Einfluß der Exposition auf Fruchtbarkeit (Anzahl der Würfe, Wurfgröße, Geschlechterverhältnis, Gewicht der Nachkommen). Es gab keinen Effekt auf die Reproduktion bei den Nachkommen der Hochdosisgruppe.		NTP 1985

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Dipropylenglykol**CAS-Nr. 110-98-5****DPG**

Keine Informationen verfügbar, siehe unter Dipropylenglykol, Isomere, CAS-Nr. 25265-71-8

Stoff: Dipropylenglykol, Isomere**CAS-Nr. 25265-71-8****DPG**

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Kaninchen ♀ (New Zealand)	Entwicklung NTP: TER (Teratology)	Oral (Schlundsonde) 0; 200; 400; 800; 1200 mg/kg/d GD 6-19	Keine Maternaltoxizität (Körpergewicht, Futterverbrauch, Klinische Zeichen, Nieren- und Lebergewichte)	Keine toxischen Effekte auf die Entwicklung (Postimplantationsverluste, Wurfgewichte, externe, viscerale oder skeletale Mißbildungen).	Isomeregemisch? NOAEL ≥ 1200 mg/kg/d	NTP 1992, Bates 1992
Ratte ♀ (Sprague Dawley CD)	EP Entwicklung NTP: TER (Teratology)	Oral (Schlundsonde) 0; 800; 2000; 5000 mg/kg/d GD 6-15	Maternaltoxizität dosisabhängig ab 2000 mg/kg/d.	Keine Entwicklungstoxizität (Gewichte der Feten, externe, viscerale oder skeletale Mißbildungen), auch nicht bei maternal letalen Dosen.	Isomeregemisch?	NTP 1992

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Propylenglykol**CAS-Nr. 57-55-6****PG**

Spezies (Stamm) ggf. Anzahl /Gruppe	Endpunkt, ggf. Studientyp	Verabreichungsweg, Dosis, Verabreichungszeitraum	Toxische Effekte auf die Muttertiere*	Reproduktionstoxizität i. w. S.	Anmerkungen	Literatur
Ratte ♀ (White)	Entwicklung	Inhalativ 55-112 ppm 18 Monate	Keine Angaben	Spärliche Angaben: Keine Effekte auf die Fähigkeit, Nachkommen zu zeugen und auf die Überlebensfähigkeit der Nachkommen.	Zitiert nach ATSDR 1997	Robertson 1947, zitiert nach ATSDR 1997
Maus ♀ (Swiss)	Entwicklung	Oral 10 000 mg/kg/d GD 8-12		Kein Effekt auf Nachkommenzahl und Überleben der Nachkommen.		Kavlock et al. 1987,
Maus ♂,♀ (Swiss CD1)	Repro ♂,♀ Entwicklung RACB	Oral (Trinkwasser) 0; 1; 2,5; 5% (≅ 0; 1819; 4796; 10118g/kg/d Exposition 1 Woche vor erster Verpaarung, dann 14 Wochen	Nicht untersucht	Kein Einfluß der Exposition auf Fruchtbarkeit (Anzahl der Würfe, Wurfgröße, Geschlechterverhältnis, Gewicht der Nachkommen). Es gab keinen Effekt auf die Reproduktion bei den Nachkommen der Hochdosisgruppe.		NTP 1985

*bei Studien zur Entwicklungstoxizität

Stoff: Polypropylenglykol**CAS-Nr. 25322-69-4****PPG**

Keine Informationen verfügbar.

Anhang 3 zum Abschlussbericht des Projektes TOX 6 „Toxizität von Glykolethern“

Tab.: Übersicht über epidemiologische Studien zu Effekten von Glykolethern auf die **männliche** Reproduktion.

Referenz	Land / Studienregion / Kollektiv	Studiendesign Studienumfang	Ergebnis	Expositionsbewertung	Anmerkungen
Welch et al. 1988	Anstreicher Schiffswerft USA 73 Anstreicher 40 Kontrollen	Querschnittsstudie	Erhöhte Prävalenz Oligospermie (13,5% vs. 5%) Erhöhte Prävalenz Azoospermie (4 vs. 0) Erhöhtes OR für eine geringere Spermienzahl je Ejakulat	„Industrial hygiene survey“ EGEE: TWA 0-80 mg/m ³ , MW 9,9 mg/m ³ EGME: TWA 0-17,7 mg/m ³ , MW 2,6, mg/m ³ (Bestätigung durch Metaboliten im Urin)	Adjustiert für Rauchen, Alter, Abstinenz. Kein Confounding durch Blei oder Selbstselektion infolge Infertilität (war in beiden Gruppen gleich hoch)
Ratcliffe et al. 1989	Metallguss-Arbeiter Portland Oregon 37 Exponierte 39 Kontrollen	Querschnittsstudie	Verringerte mittlere Spermienzahl je Ejakulat Verringerte Spermien-Konzentration (44×10^6 vs. 53×10^6 /mL, n.s.) Erhöhte Prävalenz Oligospermie (16,2 vs. 10,5 %, n.s.) Erhöhte Prävalenz unreifer Spermien Kein Dosis-Wirkungszusammenhang	EGEE-Luftmessungen Bereich und Atemzone: n.n.- 24 ppm Metabolite im Urin n.n.-1,63 mg/g Kreatinin	Exposition gegenüber anderen Stoffen kann nicht ausgeschlossen werden.
Samuels et al. 1995	Arbeiter Halbleiterindustrie „Semiconductor Health Study“ 241 Arbeiter 447 Kontrollen	Querschnittsstudie	Wartezeit auf Empfängnis ≥ 1 Jahr: Gesamt: 17% vs. 14% (RR 1,20; 95%-KI 0,83-1,74, p=0,36) Untergruppe der Ofen-, Dünnfilm- oder Ionenimplantationsarbeiter 25% vs. 14% (RR 1,79; 95%-KI 1,09-2,94; p=0,04)	Zuweisung zu Expositionsgruppen nach Arbeitsplatz	Mängel aufgrund von möglichem Bias oder Confounding werden von den Autoren eingeräumt.
Correa et al. 1996	375 Arbeiter (und ihre nichtexponierten Frauen); in 4 Expos.-Gruppen Halbleiterindustrie USA	Querschnittsstudie: retrospektive Kohortenstudie	Subfertilität (Schwangerschaft nach ≥ 1 Jahr ungeschütztem Geschlechtsverkehr) Exposition Keine: OR 1,0 Niedrig: OR 1,2 (95%-KI 0,6-2,7) Mittel: OR 1,6 (95%-KI 0,8-3,5) Hoch: OR 1,7 (95%-KI 0,7-4,3)	Exposition gegenüber Gemischen, die DEGDME und /oder EGEEA enthielten. Klassifikation in 4 Expositionsgruppen: Keine, niedrig, mittel, hoch.	Einfluß der Exposition gegenüber anderen Chemikalien wurde versucht zu ermitteln.
Veulemanns et al. 1993	Patienten einer Klinik für Reproduktions- störungen: 1019 Patienten mit Subfertilität oder Infertilität 475 Kontrollen	Fall-Kontrollstudie	Methoxyessigsäure im Urin: 39 Fälle 6 Kontrollen (OR 3,11, p=0,004) Ethoxyessigsäure im Urin: 1 Fall 2 Kontrollen Cluster von Fällen mit EAA im Urin - bei Patienten mit schwerer Oligospermie - in bestimmten Berufen - bei Exposition gegenüber bestimmten Stoffen	Exposition wurde durch Bestimmung von MAA und EAA im Urin sowie durch Befragung nach Beruf und Exposition ermittelt.	Kein direkter Beweis für einen Ursachen-Wirkungszusammenhang zwischen Exposition gegenüber Glykolethern und Effekten auf die Reproduktion

KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, n.n. = nicht nachweisbar, n.s. = nicht signifikant, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, TWA = Time weighted average,

Abkürzungsverzeichnis

Die Abkürzungen der einzelnen Glykolether sind Tabelle 1 des Abschlussberichtes zu entnehmen

BAA	Butoxyessigsäure
d	Tag(e)
GD	Gestationstag
h	Stunde(n)
ILO	International Labour Organisation
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MAA	Methoxyessigsäure
NOAEL	No observed adverse effect level
NTP	National Toxicology Program
OR	Odds Ratio
PAA	Propoxyessigsäure
PND	Post natal day, Tag nach der Geburt
RACB	Rapid Assessment by Continuous Breeding
w	Woche(n)

Anhang 5 zum Abschlussbericht des Projektes TOX 6 „Toxizität von Glykolethern“

Literaturverzeichnis

Almekinder JL, Lennard DE, Walmer DK, Davis BJ (1997): Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundam Appl Toxicol* **38**: 191-194.

ATSDR (1997): Toxicological Profile for Ethylene Glycol and Propylene Glycol. PB/98/101108/AS. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp96.pdf>

Auletta CS, Schroeder RE, Krasavage WJ, Stack CR (1993): Toxicology of diethylene glycol butyl ether: 4. Dermal subchronic reproduction study in rats. *J Am Coll Toxicol* **12**: 161-168.

Bartnik FG, Reddy AK, Klecak G, Zimmermann V, Hostynek JJ, Kunstler K (1987): Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n- butoxyethanol. *Fundam Appl Toxicol* **8**: 59-70.

BASF (1982): Kurzbericht über einen Vorversuch mit 10maliger Sondierung an Ratten mit Ethylglykol, 2-Methoxypropanol-1 und 2-Methoxypropyl-1-acetat (82/289). BASF AG and Abt.Toxikologie, Ludwigshafen.

Bates HK, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Heindel JJ, Schwetz BA (1991): Developmental toxicity study of diethylene glycol (DEG) in CD-1 mice. *Toxicologist* **11**: 340.

Bates HK, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Heindel JJ, Schwetz BA (1992a): Developmental Toxicity of Dipropylene glycol (CAS No. 25265-71-8) in New Zealand White Rabbits. NTIS# PB92-238294/AS

Bates HK, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Heindel JJ, Schwetz BA (1992b): Final Report on the Developmental Toxicity of Dipropylene Glycol (CAS No. 25265-71-8) in Sprague-Dawley CD Rats. Abstract. NTIS# PB92-196179

BG Chemie (1989): Isopropylethylenglykolether. Toxikologische Bewertungen Nr. 56. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

BG Chemie (1993): Methyldiglykol. Toxikologische Bewertungen Nr. 60. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

BG Chemie (1995): Diethylenglykol. Toxikologische Bewertungen Nr. 11. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Boatman RJ (1994): The toxicology of ethylene glycol monopropyl ether (EGPE). Postervortrag auf dem International Symposium on Health Hazards of Glykol Ethers, April 1994, Nancy.

Bolon B, Bucci TJ, Warbritton AR, Chen JJ, Mattison DR, Heindel JJ (1997): Differential follicle counts as a screen for chemically induced ovarian toxicity in mice: results from continuous breeding bioassays. *Fundam Appl Toxicol* **39**: 1-10.

Bossert NL, Reel JR, Lawton AD, George JD, Lamb JC (1992): Reproductive toxicity of triethylene glycol and its diacetate and dimethyl ether derivatives in a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* **18**: 602-608.

BP (1986a): Effect of ethoxypropanol on pregnancy of the rabbit (inhalation exposure). Huntingdom Research Centre report BPC 49/86895, 1986. BP Chemicals UK.

BP (1986b): Ethoxypropanol 90 day inhalation study in rats. Huntingdom Research Centre report BPC 46/851294, 25th March 1986. BP Chemicals UK.

Breslin WJ, Cieszlak FS, Zablony CL, Corley RA, Verschuuren HG, Yano BL (1996): Evaluation of the developmental toxicity of inhaled dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Occup Hyg* **2**: 161-170.

Breslin WJ, Cieszlak FS, Zablony CL, Corley RA, Yano BL, Verschuuren HG (1990): Developmental toxicity of inhaled dipropylene glycol monomethyl ether (DPGME) in rabbits and rats. *Toxicologist* **10**: 39.

Bushy Run Research Center (1992): Developmental toxicity study of diethylene glycol administered by gavage to CD (Sprague-Dawley) rats. Report Project No. 54-11 (BRCC Numbers 89-22-75003 and 89-22-75001) im Auftrag der Union Carbide Cooperation. NTIS/OTS 0530381.

Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB (1989a): The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2- methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicol Ind Health* **5**: 601-607.

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**: 150-159.

Cheever KL, Weigel WW, Richards DE, Lal JB, Plotnick HB (1989b): Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. *Toxicol Ind Health* **5**: 1099-1109.

Chemical Manufacturers Association (1992): Developmental neurotoxicity evaluation of triethylene glycol monomethylether (CAS 112-35-6) administered by gavage to time-mated CD rats on gestational day 6 through postnatal day 21. CMA Reference No. GD-43. O-DEV/NEU-RTL, March 3.

Chen PC, Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ (2002): Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology* **13**: 191-196.

Chia SE, Foo SC, Khoo NY, Jeyaratnam J (1997): Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2- ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am J Ind Med* **31**: 148-152.

Christian M, Hoberman A, Krasavage W, Stack C (1992): Triethylene glycol monomethyl ether (TGME): a developmental toxicity study in the rat. *Toxicologist* **12**: 233.

Cicoella A (1997): [Evaluation of risks of glycol ethers for the reproductive health]. *Sante Publique* **9**: 157-183.

Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananche B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L (1997): Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology* **8**: 355-363.

Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM (1997): Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2- butoxyethanol vapor by humans. *Fundam Appl Toxicol* **39**: 120-130.

Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Seacat H, Corn M (1996): Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* **143**: 707-717.

Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R, Maronpot RR (1997): Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* **142**: 328-337.

DFG (1986): Dipropylenglykolmonomethylether. In: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Hg.): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim (Wiley-VCH).

DFG (1996): 2-(Propyloxy)ethanol. In: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Hg.): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim (Wiley-VCH).

DFG (1998): 2-Phenoxyethanol. In: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Hg.): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim (Wiley-VCH).

Dodd DE, Snellings WM, Maronpot RR, Ballantyne B (1983): Ethylene glycol monobutyl ether: acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **68**: 405-414.

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.

Doe JE, Samuels DM, Tinston DJ, Silva Wickramaratne GA (1983): Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol* **69**: 43-47.

Driscoll CD, Valentine R, Staples RE, Chromey NC, Kennedy GL, Jr. (1998): Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* **21**: 119-136.

Eastman Chemical Products Inc. (1985): Material Safety Data Sheet, Ektasolve DM solvent. EPA/OTS 0516747.

Eastman Kodak Company (1982): Comparative toxicity of nine Glycol ethers: III. Six week repeated dose study. Eastman Kodak Company; Health, Safety and Human Factors Laboratory. EPA/OTS 0516747.

ECETOC (1995): The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man. Technical Report.No. 64 ECETOC. Brussels, Belgium.

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1988): Teratology study of diethylene glycol mono-n-butyl ether in rats. *Drug Chem Toxicol* **11**: 97-111.

Eskenazi B, Gold EB, Samuels SJ, Wight S, Lasley BL, Hammond SK, O'Neill RM, Schenker MB (1995): Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am J Ind Med* **28**: 817-831.

Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP, Talcott PA (1991): Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* **16**: 830-840.

Gage JC (1970): The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med* **27**: 1-18.

Gaunt IF, Colley J, Grasso P, Lansdown AB (1968): Short-term toxicity of diethylene glycol monethyl ether in the rat, mouse and pig. *Food Cosmet Toxicol* **6**: 689-705.

Ghanayem BI, Blair PC, Thompson MB, Maronpot RR, Matthews HB (1987): Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **91**: 222-234.

Gibson WB, Nolen GA, Christian MS (1989): Determination of the developmental toxicity potential of butoxypropanol in rabbits after topical administration. *Fundam Appl Toxicol* **13**: 359-365.

Gill MW, Negley JE (1990): Triethylene Glycol Monomethyl Ether. Ninety Day Subchronic Drinking Water Inclusion Neurotoxicity Study in Rats. Report to the US Chemical Manufacturers Association. September 1990.

Grant D, Sulsh S, Jones HB, Gangolli SD, Butler WH (1985): Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* **77**: 187-200.

Hall DE, Lee FS, Austin P, Fairweather FA (1966): Short-term feeding study with diethylene glycol monoethyl ether in rats. *Food Cosmet Toxicol* **4**: 263-268.

Hanley TR, Jr., Calhoun LL, Yano BL, Rao KS (1984): Teratologic evaluation of inhaled propylene glycol monomethyl ether in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **4**: 784-794.

Hardin BD, Eisenmann CJ (1987a): Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology* **35**: 321-328.

Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984): Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect* **57**: 69-74.

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN (1987b): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen* **7**: 29-48.

Harris MW, Chapin RE, Lockhart AC, Jokinen MP (1992): Assessment of a short-term reproductive and developmental toxicity screen. *Fundam Appl Toxicol* **19**: 186-196.

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) (2003): GESTIS - Gefahrstoffinformationssystem der gewerblichen Berufsgenossenschaften. <http://www.hvbg.de/d/bia/fac/zesp/zesp.htm>

Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD, Lamb JC (1990): Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* **15**: 683-696.

Hellwig J, Klimisch HJ, Jackh R (1994): Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-methoxypropanol-1 in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **23**: 608-613.

Hellwig J, Klimisch HJ, Jackh R (1995): Investigation of the prenatal toxicity of orally administered diethylene glycol in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **28**: 27-33.

Hoberman AM, Krasavage WJ, Christian MS, Stack CR (1996): Developmental toxicity studies of triethylene glycol monomethyl ether administered orally to rats and rabbits. *J Am Coll Toxicol* **15**: 349-370.

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**: 339-348.

Hutson DH, Pickering BA (1971): The metabolism of isopropyl oxitol in rat and dog. *Xenobiotica* **1**: 105-114.

INSERM (1999): Ethers de glycol. Quels risques pour la sante? Expertise Collective INSERM Paris (INSERM). <http://disc.vjf.inserm.fr:2010/basisrapports/ether.html>

Johanson G (1996): An Overview of Glycol Ethers Metabolism and Toxicokinetics. *Occup Hyg* **2**: 5-24.

Kamerling JP, Duran M, Bruinvis L, Ketting D, Wadmann SK, de Groot CJ, Hommes FA (1977): (2-Ethoxyethoxy)acetic acid. An unusual compound found in the gas chromatographic analysis of urinary organic acids. *Clin Chim Acta* **77**: 397-405.

Katz GV, Krasavage WJ, Terhaar CJ (1984): Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environ Health Perspect* **57**: 165-175.

Kavlock RJ, Short RD, Jr., Chernoff N (1987): Further evaluation of an in vivo teratology screen. *Teratog Carcinog Mutagen* **7**: 7-16.

Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y (1990): Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bull Environ Contam Toxicol* **44**: 602-608.

Kawasaki H, Murai T, Kanoh S (1984): Studies on the toxicity of insecticides and food additives in the pregnant rats. 6. Fetal toxicity of diethylene glycol. *Oyo Yakuri (Pharmacometrics)* **27**: 801-807.

Koeter HBWM, Snijders GBM, Falke HE (1987): Inhalation embryotoxicity/teratogenicity study with isopropylethyleneglycolether in rats. TNO report no. V85.416/251371 im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, 1987.

Koeter HBWM, Snijders GBM, Falke HE (1988): Inhalation embryotoxicity/teratogenicity study with isopropylethyleneglycolether in New Zealand white rabbits. TNO report no. V88.222 im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, 1988.

Krasavage W, Hoberman A, Christian M, Stack C (1992): Triethylene glycol monomethyl ether (TGME): a developmental toxicity study in the rabbit. *Toxicologist* **12**: 233.

Krasavage WJ (1986): Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundam Appl Toxicol* **6**: 349-355.

Krasavage WJ, Hosenfeld RS, Katz GV (1990): Ethylene glycol monopropyl ether: a developmental toxicity study in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **15**: 517-527.

Krasavage WJ, Katz GV (1985): Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. *Teratology* **32**: 93-102.

Lamb JC, Gulati DK, Russell VS, Hommel L, Sabharwal PS (1984): Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice. *Environ Health Perspect* **57**: 85-90.

Landry TD, Gushow TS, Yano BL (1983): Propylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **3**: 627-630.

Landry TD, Yano BL (1984): Dipropylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **4**: 612-617.

Leber AP, Scott RC, Hodge MC, Johnson D, Krasavage WJ (1990): Triethylene glycol ethers: evaluations of in vitro absorption through human epidermis, 21-day dermal toxicity in rabbits, and a developmental toxicity screen in rats. *J Am Coll Toxicol* **9**: 507-515.

Lee KP, Kinney LA, Valentine R (1989): Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl) ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology* **59**: 239-258.

Leonhardt DE, Coleman LW, Bradshaw WS (1991): Perinatal toxicity of ethylene glycol dimethyl ether in the rat. *Reprod Toxicol* **5**: 157-162.

McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmstrom M, McDonald D, Niemeier RW (1983): Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* **70**: 303-316.

- Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS, Henderson RF (1990): Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **102**: 443-455.
- Miller RR, Ayres JA, Calhoun LL, Young JT, McKenna MJ (1981): Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* **61**: 368-377.
- Miller RR, Hermann EA, Langvardt PW, McKenna MJ, Schwetz BA (1983): Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **67**: 229-237.
- Morrissey RE, Lamb JC, Morris RW, Chapin RE, Gulati DK, Heindel JJ (1989): Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundam Appl Toxicol* **13**: 747-777.
- Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1979): [Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers (author's transl)]. *Sangyo Igaku* **21**: 29-35.
- Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamazaki K (1984): Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect* **57**: 75-84.
- Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Butler BL, Kubena MF, Ballantyne B (1994): Developmental toxicity evaluation of triethylene glycol (TEG) administered by gavage to CD \bar{N} rats and CD \bar{N} -1 mice. *Toxicologist* **14**: 160.
- Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Tarasi DJ, Fowler EH, Ballantyne B (1992): Developmental toxicity evaluation of diethylene glycol (DEG) administered to DC (Sprague-Dawley) rats. Meeting of the Society of Toxicology, February 23-28, 1992, Seattle, Washington 1992.
- Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA, Losco PE (1995): Determination of a no-observed-effect level for developmental toxicity of ethylene glycol administered by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* **27**: 121-130.
- Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, Taylor BJ, Hornung RW, O'Donohue TL (1981): Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology* **2**: 231-249.
- Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT (1984): Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect* **57**: 261-271.
- Nipa (1977): Phenoxetol. Toxicity in oral administration to rats for thirteen weeks. Life Science Research report reference 77/NLL5/375. Nipa Laboratories Ltd., Portypridd, UK.
- Nolen GA, Gibson WB, Benedict JH, Briggs DW, Schardein JL (1985): Fertility and teratogenic studies of diethylene glycol monobutyl ether in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **5**: 1137-1143.
- NTP (1984): Reproductive and Fertility Assessment of Triethylene Glycol (CAS #112-27-6) in CD-1 Mice when Administered in Drinking Water. Abstract. NTP Report # RACB83115, NTIS#PB85137073
- NTP (1985): Propylene Glycol (CAS No. 57-55-6): Reproduction and Fertility Assessment in CD-1 Mice When Administered in Drinking Water. Abstract. NTP Report # RACB84068, NTIS# PB86140662
- NTP (1991): Developmental Toxicity of Diethylene Glycol (CAS No. 111-46-6) in CD-1 Swiss Mice. Abstract. NTP Study: TER89001, NTIS# PB91-159327
- NTP (1992a): Developmental Toxicity of Dipropylene glycol (CAS No. 25265-71-8) in New Zealand White Rabbits. Abstract. NTP Study: TER90014, NTIS# PB92-238294/AS

NTP (1992b): Final Report on the Developmental Toxicity of Dipropylene Glycol (CAS No. 25265-71-8) in Sprague-Dawley CD Rats. Abstract. NTP Study: TER91013, NTIS# PB92-196179

NTP (1993): Toxicity Studies of Ethylene Glycol Ethers: 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, 2-Butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP-Study TOX-26, NTIS# PB94-118106

Plasterer MR, Bradshaw WS, Booth GM, Carter MW, Schuler RL, Hardin BD (1985): Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health* **15**: 25-38.

Price CJ, Kimmel CA, George JD, Marr MC (1987): The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundam Appl Toxicol* **8**: 115-126.

Rao KS, Cobel-Geard SR, Young JT, Hanley TR, Jr., Hayes WC, John JA, Miller RR (1983): Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* **3**: 80-85.

Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW, Hornung RW (1989): Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med* **46**: 399-406.

Rawlings SJ, Shuker DE, Webb M, Brown NA (1985): The teratogenic potential of alkoxy acids in post-implantation rat embryo culture: structure-activity relationships. *Toxicol Lett* **28**: 49-58.

RCC (1985): Embryotoxicity (including teratogenicity) study with diethylenglycol in the rat. Unveröffentlichter Bericht, Project 039497. Im Auftrag der Bayer AG. Research and Consulting Company AG.

Robertson OH, Loosli CG, Puck TT (1947): Test for chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. *J Pharmacol Exper Therap* **91**: 52-76.

Rodwell DE, Davis RA, Tasker EJ, Friedman MA (1987): A fertility and general reproductive performance study in rats with a teratology phase on diethylene glycol. *Toxicologist* **7**: 145.

Rowe VK, McCollister DD, Spencer HC, Oyen F, Hollingsworth RL, Drill VA (1954): Toxicology of mono- and tripropylene glycol methyl ethers. *Arch Ind Hyg Occup Med* **9**: 509-525.

Samuels SJ, McCurdy SA, Pocekay D, Hammond SK, Missell L, Schenker MB (1995): Fertility history of currently employed male semiconductor workers. *Am J Ind Med* **28**: 873-882.

Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels SJ, Saiki CL, Swan SH (1995): Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Am J Ind Med* **28**: 639-659.

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.

Schwetz BA, Price CJ, George JD, Kimmel CA, Morrissey RE, Marr MC (1992): The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **19**: 238-245.

Scortichini BH, Quast JF, Rao KS (1987): Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in New Zealand White rabbits following dermal exposure. *Fundam Appl Toxicol* **8**: 272-279.

Scott WJ, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H (1989): Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* **39**: 363-373.

Smyth HF, Carpenter CP (1948): Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg* **30**: 63-68.

Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Fait DL, Dodd DE, Klonne DR, Pritts IM, Losco PE (1995a): Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in CD-1 mice by nose-only exposure. *Fundam Appl Toxicol* **27**: 49-62.

Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Fait DL, Savine TA, Dodd DE, Klonne DR, Pritts IM (1995b): Evaluation of the developmental toxicity of ethylene glycol aerosol in the CD rat and CD-1 mouse by whole-body exposure. *Fundam Appl Toxicol* **24**: 57-75.

Tyl RW, Ballantyne B, Fisher LC, Fait DL, Savine TA, Klonne DR, Pritts IM, Dodd DE (1989a): Developmental toxicity of ethylene glycol (EG) aerosol by whole-body exposure in CD rats and CD-1 mice. *Toxicologist* **9**: 270.

Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Losco PE, Vrbanic MA (1989b): Determination of a developmental toxicity no observable effect level for ethylene glycol by gavage in cd-1 mice. *Teratology* **39**: 487.

Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA, Losco PE (1995c): Assessment of the developmental toxicity of ethylene glycol applied cutaneously to CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* **27**: 155-166.

Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Pritts IM, France KA, Fisher LC (1984): Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure. *Environ Health Perspect* **57**: 47-68.

UCC (1991): Letter from Union Carbide Chem & Plast Co Inc to US EPA submitting preliminary results of rat developmental toxicity study using diethylene glycol with attachments. Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. NTIS/OTS 0530381.

Uemura K (1980): [The teratogenic effects of ethylene glycol dimethyl ether on mouse (author's transl)]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* **32**: 113-121.

Unilever (1984): Teratogenicity of phenoxyethanol by subcutaneous injection in Colworth Wistar rats. Research report PES 841023. Unilever Research, UK.

US-EPA (1999): Toxicological review of ethylene glycol monobutyl ether (CAS No. 111-76-2): In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). October 1999. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0500-tr.pdf>

Vannier B, Bremaud R, Benicourt M, Julien P (1989): Teratogenic effects of polyethylene glycol 200 in the mouse but not in the rat. *Teratology* **40**: 302.

Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D (1993): Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med* **50**: 71-78.

Waalkens-Berendsen DH, Koeter HBWM, van Marwijk MW, Verschuuren HG (1989): Dermal embryotoxicity/teratogenicity study with propylene glycol n-butyl ether (PnB) in rats. Toxicology Research Laboratory report, Dow Europe, Horgen, Switzerland.

Wegener H (1953): Über die Fortpflanzungsfähigkeit der Ratte nach Einwirkung von Diäthylenglykol. *Arch Exp Pathol Pharmacol* **220**: 414-417.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988): Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* **14**: 509-526.

Werner HW, Nawrocki CZ, Mitchell JL, Miller JW, Von Oettingen WF (1943): Effects of repeated exposures of rats to vapors of monoalkyl ethylene glycol ethers. *J Ind Hyg Toxicol* **25**: 374-379.

WHO (2002): Ethylene Glycol: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document (CICAD).45 http://www.who.int/pcs/cicad/full_text/cicad45_ethylene%20glycol.pdf

Williams J, Reel JR, George JD, Lamb JC (1990): Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol* **14**: 622-635.