

N,N-Dimethylformamid
(CAS-Nr.: 68-12-2)**Ausgabe: Oktober 2011**

Stand: Mai 2011

Vorschlag AGW:	5 ppm, 2(II), H, Z
TRGS 900 (existierend):	10 ppm, 2(II), H, Z
MAK-Wert:	5 ppm, Kategorie II, ÜF 4, H, B
SCOEL:	5 ppm, STEL: 10 ppm, "skin"

1. Stoffcharakterisierung

Summenformel:	C ₃ H ₇ NO
Synonyma:	DMF, Dimethylformamid
Molekulargewicht:	73.10 g/Mol
CAS-Nr.:	68-12-2
Schmelzpunkt:	-61 °C
Siedepunkt:	155 °C
Dampfdruck:	3.53 hPa (20°C)
Umrechnungsfaktoren:	1 ml/m ³ (ppm) = 3.03 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.329 ml/m ³ (ppm)

Zu N,N-Dimethylformamid existieren MAK Begründungen bzw. Nachträge aus den Jahren 1988, 1990, 1992, 2001, 2006. Ebenso gibt es eine SCOEL Begründung aus dem Jahr 2006. Der abgeleitete MAK-Wert beträgt 5 ppm Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4. Der "Indicative Limit Value" aus dem Jahr 2009 (EC 2009/161/EU) basiert auf der SCOEL Begründung von 2006 und beträgt ebenfalls 5 ppm. N,N-Dimethylformamid ist bereits in der TRGS 900 enthalten mit einem AGW-Wert von 10 ppm, Überschreitungsfaktor 2(II), H, Z.

2. Ableitung des AGW-Wertes

Die Datenlage für N,N-Dimethylformamid (DMF) ist gut. Es gibt sowohl epidemiologische Daten, als auch eine Reihe von Biomonitoring Untersuchungen, ebenso gibt es Inhalations-Langzeitstudien in Ratte und Maus, Studien nach wiederholter Verabreichung im Cynomolgus, eine Maus-Generationenstudie nach Trinkwasserverabreichung und eine Reihe von Teratogenitätsstudien in Ratte und

Kaninchen. Das Zielorgan von DMF bei Mensch und Tier ist die Leber (MAK, 2006). Es zeigten sich in umfassenden in vitro und in vivo Untersuchungen der Genotoxizität keine Hinweise auf genotoxische Effekte des DMF. Beim Vergleich der vorhandenen Studien in Cynomolgus (Hurt et al 1992 finden NOAELs von 500 ppm in 13-Wochen Studien, im Vergleich zu LOECs von 50 ppm in 13-Wochenstudien in Ratte und Maus) wird deutlich, dass der Affe deutlich weniger empfindlich ist als der Nager.

SCOEL

Die Basis für die Ableitung des Grenzwertes nach SCOEL waren die Untersuchungen am Menschen. Die meisten Studien zeigten bis zu einer DMF Konzentration von 7 oder 10 ppm keine signifikanten Effekte auf die Leberenzyme (SCOEL, 2006). In Arbeitern ohne Alkoholkonsum wurden nach Expositionen gegenüber Konzentrationen von 7 +/- 10 ppm keine erhöhten Leberenzymwerte im Serum (ALT, AST und γ -GT) (Wrbitzky, 1999). In einer 18-Monats Inhalationsstudie wurden in Mäusen minimale Lebereffekte bei der niedrigsten Dosis von 25 ppm beobachtet (erhöhte Inzidenzen von centrilobularer hepatozellulärer Hypertrophie, einzelner Zellnekrosen, Kupfferzell-Hyperplasie) (SCOEL, 2006). Diese Dosis entsprach in der parallelen Zwei-Jahres-Rattenstudie dem NOAEL. Benchmark Dosis Kalkulationen aus dieser Studie ergaben BMDL bzw. BMD Werte von 7.8 bzw. 14.7 ppm.

MAK

Auch MAK leitet einen Grenzwert von 5 ppm ab, basierend auf der 2-Jahresstudie in der Maus, in der ein BMDL von 7,8 ml/m³ und eine BMD von 14,7 ml/m³ berechnet wurde. Die Anpassung des verwendeten Benchmark-Dose Modells an die Daten wird als wenig optimal beschrieben. Unter Berücksichtigung der Wrbitzky-Untersuchungen wurde ein MAK Wert von 5 ppm abgeleitet.

UAIII

Unter Berücksichtigung der Kriterien für eine AGW-Ableitung des UA III wird die Ergebnisse der Zwei-Jahres Mausstudie als Startpunkt für die AGW-Ableitung verwendet. Da die Modellanpassung zum Benchmark Modell schlecht ist, wird der **LOAEL von 25 ml/m³ als Startpunkt** verwendet. Die folgenden Studienparameter sind bei der Grenzwertableitung berücksichtigt worden:

- Die Tiere wurden ganzkörperexponiert, so dass neben der inhalativen noch eine orale (Abschlecken des Fells) und eine dermale Exposition (über die Haut) anzunehmen ist, die vor dem Hintergrund der guten Hautgängigkeit von DMF (MAK, 2006) beträchtlich sein kann.
- Bei 25 ppm sind an den Mäusen weder absolute noch relative Lebergewichtsveränderungen beobachtet worden. In subakuten und subchronischen Studien werden bei Effektniveaus Gewichtsveränderungen in der Leber beobachtet. Die Bewertung von Malley, 1994 kommt zu dem Schluss, dass die Effekte minimal sind und der chronische NOAEL in der Maus nah bei der niedrigst geprüften Dosis von 25 ppm liegt.
- Es liegen Daten zu drei Spezies vor. Die Affen sind sehr viel weniger empfindlicher als die ebenfalls getesteten Spezies Maus und Ratte. Das Zielorgan ist Maus, Ratte,

Affe und Mensch die Leber. Deshalb wird bei Vorhandensein von 3 Spezies der Inter/Intraspeziesfaktor üblicherweise von 5 auf 3 reduziert.

Unter Berücksichtigung dieser Informationen wird die folgende Grenzwertableitung vorgeschlagen:

LOAEL/NOAEL: 2 (Die Daten legen nahe, dass die niedrigste geprüfte Dosis nahe am NOAEL für die Mäuse liegt)

Inter/Intraspeziesvariabilität: 2.5 (3 Spezies getestet, Ableitung von der empfindlichsten Spezies verwendet, geringfügig verringerter Faktor basierend auf der Tatsache, dass durch die Ganzkörperexposition von einer zusätzlichen oralen und dermalen Exposition während der Studie auszugehen ist)

$$25 \text{ ml/m}^3 / 2 * 2.5 = 5 \text{ ppm}$$

Die Biomonitoring-Untersuchungen von Wrbitzky (1999) und Wrbitzky und Angerer (1998) an DMF exponierten Arbeitern lassen den Schluss zu, dass bei externen Expositionen bis zu 7.3 +/- 10.2 ppm keine veränderten Leberparameter im Menschen zu beobachten sind.

Überschreitungsfaktor

Bei MAK wird eine Spitzenbegrenzung der Kategorie II auf Basis der systemischen Wirkung festgelegt mit Überschreitungsfaktor 4 auf Basis der bis zu zweistündigen Halbwertszeit des DMF. Das "Short-Term-Exposure Limit" nach SCOEL ist mit 10 ppm festgelegt und kommt zu dem Ergebnis, dass dieser Wert vor lokaler Reizung schützt. Vorschlag wäre den Überschreitungsfaktor aus der TRGS 900 beizubehalten: 2(II)

3. Fertilitätsminderung

Es liegt eine Reproduktionsstudie in Mäusen vor, in der 1000, 4000 und 7000 ppm Konzentrationen im Trinkwasser verabreicht wurden. Ab 1000 ppm (ca. 200 mg/kg KG) zeigten sich erniedrigte Prostatagewichte der F₁-Generation und die Geburtsgewichte der F₂-Generation waren verringert. Ab 4000 ppm (ca. 800 mg/kg KG) wurden craniofaciale Missbildungen beobachtet und eine erniedrigte Fertilität der F₀ und F₁ Generation beobachtbar. Es konnte kein NOAEL ermittelt werden.

4. Fruchtschädigung

Es gibt mehrere Teratogenitätsstudien, die in der SCOEL Begründung zusammengefasst sind. Nach Inhalation ist der NOAEC für die maternale und die Embryotoxizität in Kaninchen 50 ppm, in Ratten wird ein NOAEC von 30 ppm gefunden. Die nächsthöhere Dosierung in dieser Studie war 300 ppm. Nach oraler Exposition wird ein NOAEL von 50 mg/kg bw. Es gibt eine dermale Teratogenitätsstudie (Hellwig et al., 1991), die einen LOAEL von 94 mg/kg bw für die Embryotoxizität in Abwesenheit einer deutlichen Maternaltoxizität findet. Auch im Kaninchen werden teratogene Effekte bei 400 mg/kg KG nach dermalen DMF Applikation bei leichter maternaler Toxizität beobachtet. Der NOAEL ist 200 mg/kg KG.

5. Schwangerschaftskategorie

Derzeit ist DMF in der Schwangerschaftskategorie B eingestuft. Der niedrigste NOAEL aus inhalativen Teratogenitätsstudien ist 30 ppm. Benutzt man den NOAEL aus den vorliegenden oralen Teratogenitätsstudien, so kommt man (unter Berücksichtigung des allometrischen Faktors der Ratte = 4) zu einer NOAEC von 87.5 mg/m³. DMF ist sehr gut hautgängig und Messungen zufolge trägt DMF am Arbeitsplatz signifikant zur endogenen Belastung bei (MAK, 2006). Vor dem Hintergrund der deutlichen teratogenen Befunde in den dermalen Teratogenitätsstudien und der nicht gut kontrollierbaren dermalen Exposition am Arbeitsplatz wird zurzeit eine Einstufung in die Schwangerschaftskategorie Z vorgeschlagen.

6. Literatur

- MAK Begründungen 2006
- SCOEL Begründung 2006
- Wrbitzky R, Angerer J (1998) N,N-Dimethylformamide - influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *Int Arch Occup Environ Health*, 71, 309-316
- Wrbitzky R (1999) Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int Arch Occup Environ Health*, 72, 19-25
- Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy GL (1992) 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in *Cynomolgus* monkeys. *Fundamental and applied toxicology* 18, 596-601
- Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R (1991) Studies on the prenatal toxicity of N,N-Dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem Toxic*, 29(3), 193-201
- ECB, 19. ATP, Einstufung und Kennzeichnung: T Repr.Cat 2, R61, Xn R20/21, Xi, R36