

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

N,N-Dimethylformamid

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

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

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

Keywords: N,N-Dimethylformamid; Leber; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Toxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. N,N-Dimethylformamid. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):670-685]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb6812d0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6812d0067>

Addendum abgeschlossen: 12 Dez 2017

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

N,N-Dimethylformamide

[N,N-Dimethylformamid]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb6812d0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated N,N-dimethylformamide [68-12-2] taking into account the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT Values, sections I b and I c). N,N-Dimethylformamide is a liver toxin and the maximum concentration at the workplace (MAK value) of 5 ml/m³ was set using data from a two-year study in mice showing liver cell hypertrophy and single cell necrosis at the lowest concentration tested of 25 ml/m³. In this study, rats were less susceptible as regards the liver toxicity of N,N-dimethylformamide. Species differences in toxicokinetics are a plausible explanation for the higher toxicity in mice. As human metabolism of N,N-dimethylformamide is quantitatively similar to that of rats, their susceptibility is expected to be similar to that of rats. On the basis of the NOAEC of 25 ml/m³ for rats, the MAK value of 5 ml/m³ is retained even taking into account the increased respiratory volume at the workplace. Peak Limitation Category II and the excursion factor of 2 are confirmed. The assignment of N,N-dimethylformamide to Pregnancy Risk Group B is retained. In an earlier assessment, it was concluded that exposure to a concentration of up to 1 ml/m³ is not expected to lead to developmental toxicity. This prerequisite for an assignment of N,N-dimethylformamide to Pregnancy Risk Group C is confirmed, also taking into account the increased respiratory volume at the workplace.

Keywords

N,N-Dimethylformamid; Ameisensäuredimethylamid; Formyldimethylamin; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

N,N-Dimethylformamid

[68-12-2]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (2005) **5 ml/m³ (ppm) \triangleq 15 mg/m³**
Spitzenbegrenzung (2011) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2**

Hautresorption (1969) **H**
Sensibilisierende Wirkung **–**
Krebserzeugende Wirkung (2015) **Kategorie 4**
Fruchtschädigende Wirkung (2017) **Gruppe B¹**
Keimzellmutagene Wirkung **–**

BAT-Wert (2018) **20 mg N-Methylformamid plus
 N-Hydroxymethyl-N-methylformamid/l Urin
 25 mg N-Acetyl-S-(methylcarbamoyl)-
 L-cystein/g Kreatinin im Urin**

log K_{ow} bei 25 °C **–0,85 (ECHA 2017)**
Dampfdruck bei 20 °C **3,77 hPa (ECHA 2017)**

1 ml/m³ (ppm) \triangleq 3,03 mg/m³ **1 mg/m³ \triangleq 0,329 ml/m³ (ppm)**

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher als unter diesen experimentellen Bedingungen ist. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK¹⁾- und BAT-Werteliste, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von N,N-Dimethylformamid ist nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet, ca. 25 000. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz

1) Hinweis auf Voraussetzung für Gruppe C, siehe Bewertung

der MAK-Wert von N,N-Dimethylformamid und der Hinweis auf die Voraussetzung für Schwangerschaftsgruppe C geändert werden müssen.

Wirkungsmechanismus

Der Mechanismus für die hepatotoxische und -kanzerogene Wirkung ist in den Nachträgen von 2006 und 2016 beschrieben.

Als Ursachen für die durch N,N-Dimethylformamid verursachte Lebertoxizität wurden oxidativer Stress und DNA-Doppelstrangbrüche vermutet. In den humanen Leberzellen HL-7702 kam es nach Inkubation mit N,N-Dimethylformamid ab 6,4 mM zu erhöhter Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und DNA-Doppelstrangbrüchen, gemessen als γ H2AX-Foci, sowie ab 40 mM zu vermehrter Bildung von 8-OH-Desoxyguanosin. Zytotoxizität trat ab 16 mM auf (Wang et al. 2016).

Toxikokinetik und Metabolismus

N,N-Dimethylformamid wird oxidativ über CYP2E1 giftig, und als der für die Toxizität entscheidende Metabolit wird Methylisocyanat angesehen. Aus der Reaktion von Methylisocyanat mit Glutathion entsteht ein Konjugat, das zu N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cystein (AMCC) abgebaut und mit dem Urin ausgeschieden wird. AMCC ist selbst toxisch, da es Proteine carbamoylieren kann (Nachtrag 2006).

Bei 6-stündiger Exposition gegen 500 ml N,N-Dimethylformamid/m³ wurde im Plasma von Ratten und Mäusen eine Konzentration von etwa 1000 mg N,N-Dimethylformamid/l erreicht (ca. 13,7 mM) (Hundley et al. 1993 a; Nachtrag 2006). Bei 6-stündiger Exposition von Affen gegen 500 ml N,N-Dimethylformamid/m³ lag die Plasmakonzentration nur bei 150–250 mg N,N-Dimethylformamid/l (Hundley et al. 1993 b; Nachtrag 2006).

Erfahrungen beim Menschen

In einer Querschnittsstudie an 220 N,N-Dimethylformamid-Exponierten, die im Median gegen eine personenbezogen gemessene Konzentration von 3,13 mg N,N-Dimethylformamid/m³ (Mittelwert: $6,21 \pm 7,60$ mg/m³) exponiert waren, und 175 Kontrollpersonen wurden die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase (ALP), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT) im Blut im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Überwachung bestimmt. Die interne Exposition gegen N,N-Dimethylformamid wurde als Summe von N-Methylformamid und N-Hydroxymethyl-N-methylformamid (NMF und HMMF; Median 4,83 mg/l, Mittelwert: $7,75 \pm 8,82$ mg/l), (AMCC, Median 4,84 mg/g Kreatinin, Mittelwert: $9,42 \pm 10,4$ mg/l) und 3-Methyl-5-isopropylhydantoin (Median 60,5 nmol/g Globin, Mittelwert: $83,8 \pm 83,1$ nmol/g Globin) gemessen. Der Alkoholkonsum war bei Exponierten und Kontrollpersonen ähnlich.

Die Exponierten wurden in zwei Gruppen eingeteilt mit Expositionskonzentrationen $\geq 15 \text{ mg/m}^3$ (AMCC-Median: 20,3 mg/g Kreatinin) sowie $< 15 \text{ mg/m}^3$ (AMCC-Median: 4,15 mg/g Kreatinin). Keines der gemessenen Leberenzyme zeigte eine positive Korrelation mit der äußeren oder inneren Belastung. Bei den Exponierten war die Häufigkeit von Alkoholunverträglichkeit mit ca. 50 % höher als die bei Kontrollpersonen mit 1 % (Kilo et al. 2016).

Eine Studie in China an 72 Personen, die gegen N,N-Dimethylformamid in einer mittleren Konzentration von $18,6 \text{ mg/m}^3$ (9,8–36,2 mg/m^3) exponiert waren, und 72 gesunden Kontrollpersonen hat gezeigt, dass die Leberenzymaktivitäten der Exponierten im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant erhöht waren. Bestimmt wurden AST, ALT und c-Glutamyltranspeptidase (c-GT) im Serum. AMCC im Urin wurde als Marker der internen Exposition sowohl bei den Exponierten (Mittelwert: $28,32 \pm 8,07 \text{ mg/l}$) als auch bei den Kontrollpersonen (Mittelwert: $2,21 \pm 0,47 \text{ mg/l}$) gemessen. Neun der Exponierten hatten eine höhere AMCC-Konzentration als 40 mg/l. Die äußere Exposition wurde anhand der viermal jährlich stattfindenden, gesetzlich vorgeschriebenen Messungen bestimmt. Daten zum Alkoholkonsum in den beiden Gruppen liegen nicht vor, Personen mit einem höheren Alkoholkonsum als 25 g/Tag wurden jedoch ausgeschlossen (He et al. 2015). Anhand der AMCC-Mittelwerte kann geschlossen werden, dass diese Arbeiter höher exponiert waren als die der Studie von Kilo et al. (2016).

In einer Studie an 698 gegen N,N-Dimethylformamid exponierten chinesischen Arbeitern und 188 Kontrollpersonen wiesen 9,17 % der Exponierten und 4,26 % der Kontrollpersonen Lebertoxizität auf, definiert als erhöhte Aktivitäten von ALT, AST oder GGT. Die Exponierten waren an drei Arbeitsplätzen mit unterschiedlich hohen N,N-Dimethylformamid-Konzentrationen beschäftigt. Die äußere Exposition wurde aus historischen Daten für die drei Arbeitsplätze auf bis über 30 mg/m^3 abgeschätzt. Die innere Exposition wurde anhand der Ausscheidung von NMF (Median 1,75 mg/l) und AMCC (Median 44,09 mg/l) mit dem Urin sowie von N-Methylcarbamoyl-Hämoglobin (NMHb) im Blut (Median 46 nmol/g Globin) gemessen. Die Exponierten wurden anhand ihrer inneren Exposition für jeden der drei Biomarker in drei Gruppen unterteilt. Es wurden untere Vertrauensgrenzen der Benchmarkdosis (BMDL) für Lebertoxizität bei Männern und Frauen von 14 mg NMF/l, 155 mg AMCC/l und 93,3 nmol NMHb/g Globin berechnet. Die Autoren weisen darauf hin, dass N,N-Dimethylformamid über CYP2E1 metabolisiert wird, und dass dafür genetische Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Populationen bestehen. Daher sind die Benchmark-Berechnungen nicht auf andere Kollektive als Han-Chinesen übertragbar (Wu et al. 2017). Das Verhältnis der Mediane von NMF zu AMCC ist deutlich anders als in der Studie von Kilo et al. (2016).

In einer weiteren Studie aus China wurde die Leberfunktion von 512 Arbeitern, die gegen N,N-Dimethylformamid in einer durchschnittlichen jährlichen Konzentration von 7 mg/m^3 (3,3–21,6 mg/m^3) exponiert waren, und von 521 nicht exponierten Arbeitern untersucht. Als lebertoxisch wurde dabei eine Aktivität von ALT und AST im Serum von mehr als 40 U/l definiert. Dies traf bei 11,89 % der Exponierten und 6,87 % der Kontrollpersonen zu. Die kumulative Exposition betrug bis zu $94,43 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, Bluthochdruck und Lebererkrankungen wurde mit mathematischen Modellierungen der Do-

sis-Wirkungs-Beziehung eine Schwellenexposition von $7,3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ für eine signifikant erhöhte Inzidenz von Lebertoxizität errechnet (Qi et al. 2017). Die Exposition wurde nicht personenbezogen, sondern nur über Raumluftmessungen erfasst, und es erfolgte kein Biomonitoring. Es ist unklar, wie die Angabe der berechneten Schwelle der kumulativen Exposition in einen konzentrationsbezogenen Grenzwert für N,N-Dimethylformamid übertragen werden kann.

Insgesamt wird die Studie von Kilo et al. (2016) als die für die Bewertung relevante angesehen, weil in dieser Studie im Gegensatz zur Studie von Qi et al. (2017) auch die innere Belastung und anders als bei allen Studien aus China die äußere aktuelle personenbezogene Exposition bestimmt wurde. Weiterhin ist sie umfangreicher als die Studie von He et al. (2015).

Tierexperimentelle Studien

Der MAK-Wert wurde 2005 aufgrund einer 2-Jahre-Studie an CD-Ratten und CD-1-Mäusen mit einer LOAEC von 25 ml/m^3 für Leberzellhypertrophie für Mäuse (Malley et al. 1994; Nachtrag 2006) und der daraus berechneten BMDL₀₅ von $7,8 \text{ ml/m}^3$ auf 5 ml/m^3 abgesenkt. Die Leberzellhypertrophie wirkte sich bei den Mäusen mit einer Erhöhung des relativen Lebergewichts von 2 % bei 25 ml/m^3 nur marginal auf das Lebergewicht aus. Die Messung von Sorbitdehydrogenase (SDH), ALT, AST und ALP im Serum der Ratten ergab für SDH eine Erhöhung bei 100 und 400 ml/m^3 . Die anderen Enzymwerte wurden nicht berichtet. Bei den Mäusen wurden diese Enzyme nicht gemessen (Malley et al. 1994).

Die Autoren der Studie bewerteten die Veränderungen bei 25 ml/m^3 als minimal und sehen die NOEC (sie bezeichnen sie nicht als NOAEC) bei knapp unter 25 ml/m^3 .

Bewertung der Lebertoxizität

Die Kommission bewertet 25 ml/m^3 als LOAEC für Mäuse und als NOAEC für Ratten. Ab 25 ml/m^3 traten bei den Mäusen neben der Leberzellhypertrophie auch Einzelzellnekrosen und als deren Folge eine Hyperplasie der Kupfferzellen in der Leber in konzentrationsabhängig erhöhter Inzidenz auf.

Tab. 1 Leberbefunde in der Kanzerogenitätsstudie von Malley et al. (1994)

Autor:	Malley et al. 1994				
Stoff:	N,N-Dimethylformamid (> 99,5 %)				
Spezies:	Maus (CrI:CD-1 Br)				
Applikation:	Inhalation				
Dauer:	18 Monate, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag				
Konzentration		0 ml/m ³	25 ml/m ³	100 ml/m ³	400 ml/m ³
Anzahl der untersuchten Mäuse	♂	60	62	60	59
	♀	61	61	61	63

Tab. 1 (Fortsetzung)

Tiere mit Leberveränderungen					
zentrilobuläre Hypertrophie	♂	0	8*	41*	52*
	♀	0	6	19*	54*
Einzelzellnekrosen	♂	24	59*	68*	87*
	♀	29	44*	70*	76*
Kupferzellen Hyperplasie/ Pigmentakkumulation	♂	22	52*	60*	86*
	♀	51	57	71*	89*
Leberherde (Foci)					
gemischtzellige Foci	♂	0	3	13*	19*
	♀	0	0	3	3
eosinophile Foci	♂	2	8	10*	8
	♀	0	2	5	6
<hr/>					
Autor:	Malley et al. 1994				
Stoff:	N,N-Dimethylformamid (> 99,5 %)				
Spezies:	Ratte (Crl:CD Br)				
Applikation:	Inhalation				
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag				
Konzentration		0 ml/m ³	25 ml/m ³	100 ml/m ³	400 ml/m ³
Anzahl der untersuchten Ratten	♂	57	59	58	60
	♀	60	59	59	62
<hr/>					
Tiere mit Leberveränderungen					
zentrilobuläre Hypertrophie	♂	0	0	5*	30*
	♀	0	0	3*	40*
Einzelzellnekrosen	♂	2	2	3	30*
	♀	0	0	5*	18*
Akkumulation von Lipofuscin/ Hämosiderin	♂	4	4	17*	58*
	♀	8	7	22*	61*
Leberherde (Foci)					
Klarzellfoci	♂	11	8	22*	35*
	♀	5	5	14	24*
eosinophile Foci	♂	33	38	24*	45
	♀	22	12	25	40*

*p < 0,05

Speziesunterschiede – Lebertoxizität

Hinsichtlich der lebertoxischen Wirkung ist die CD-1-Maus empfindlicher als die CD-Ratte (Tabelle 1; Malley et al. 1994).

Auch die 13-Wochen-Studie von Senoh et al. (2003) (Nachtrag 2016) erlaubt einen Vergleich der Speziesempfindlichkeiten hinsichtlich Leberenzymwerten, Leberzellhypertrophie und Einzelzellnekrosen bei F344/DuCrj-Ratten und Crj:BDF1-Mäusen (siehe Tabelle 2 und 3):

Tab. 2 Serumwerte von Leberenzymen und histopathologische Leberbefunde in der 13-Wochen-Studie von Senoh et al. (2003) bei F344/DuCrj-Ratten

		Konzentration (ml/m ³)					
		0	50	100	200	400	800
Serumwerte							
AST (IU/l)	♂	77	72	73	71	64	199
	♀	69	67	68	69	71	112
ALT (IU/l)	♂	45	44	44	46	51	296**
	♀	37	36	37	39	45*	136**
GGTP (IU/l)	♂	1	1	1	1	0	1
	♀	1	1	1	2	4**	16**
ALP (IU/l)	♂	281	249	251	236	247	256
	♀	201	189	186	208	245**	242**
LDH (IU/l)	♂	136	120	136	136	128	449
	♀	141	161	158	153	194	333**
Tiere mit Leberveränderungen							
Einzelzellnekrosen	♂	0	0	0	8/10**	10/10**	10/10**
	♀	0	0	0	8/10**	9/10**	10/10**
zentrilobuläre Hypertrophie	♂	0	0	0	3/10	8/10**	9/10**
	♀	0	0	0	0	8/10**	10/10**

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01

ALP: alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, GGTP: Gamma-Glutamyltranspeptidase, LDH: Lactatdehydrogenase

Tab. 3 Serumwerte von Leberenzymen und histopathologische Leberbefunde in der 13-Wochen-Studie von Senoh et al. (2003) bei Crj:BDF1-Mäusen

		Konzentration (ml/m ³)					
		0	50	100	200	400	800
Serumwerte							
AST (IU/l)	♂	47	45	42	52	47	151
	♀	67	77	72	77	82	88
ALT (IU/l)	♂	20	22	23	30	38	216**
	♀	24	35	41	59**	52**	89**
ALP (IU/l)	♂	175	160	156	158	166	218
	♀	310	264	254	243	248	277
LDH (IU/l)	♂	261	187	175	248	203	625
	♀	236	263	243	266	349	381
Tiere mit Leberveränderungen							
Einzelzellnekrosen	♂	0	0	0	0	1/10	6/10*
	♀	0	0	0	0	0	5/10*
fokale Nekrosen	♂	0	0/10	4/10	2/10	3/10	4/10
	♀	0	1/10	6/10*	5/10*	7/10*	1/10
zentrilobuläre Hypertrophie	♂	0	4/10*	10/10**	10/10**	10/10**	10/10**
	♀	0	0	0	0	0	7/10*

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

ALP: alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, LDH: Lactatdehydrogenase, Gamma-Glutamyltranspeptidase bei Mäusen nicht bestimmt

Die NOAEC für Leberenzymwerte und histopathologische Leberbefunde dieser Studie sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4 NOAEC (ml/m³) für Leberbefunde in der 13-Wochen-Studie von Senoh et al. (2003)

	Leberenzyme	Leberzellhypertrophie	Einzelzellnekrosen	fokale Nekrosen
Ratte ♂	400	100	100	800
Ratte ♀	200	200	100	800
Maus ♂	400	< 50	200	50
Maus ♀	100	400	400	50

Die NOAEC für statistisch signifikant erhöhte Leberenzyme sind, außer bei den weiblichen Mäusen, höher als die für Leberzellhypertrophie und Nekrosen. Damit können die Inzidenzen für Einzelzellnekrosen und Leberzellhypertrophie bereits erhöht sein, auch wenn die Leberenzymwerte nicht erhöht sind. Auch in dieser Studie ist die Maus, hier jedoch nur die männliche Maus, empfindlicher als die Ratte, was die Hypertrophie betrifft, nicht jedoch was die Einzelzellnekrosen betrifft. Bei den fokalen Nekrosen ist die Maus dagegen empfindlicher, da diese ab 100 ml/m³ auftraten, bei Ratten jedoch nicht beobachtet wurden.

In der Kanzerogenitätsstudie von Senoh et al. (2004), die im Nachtrag 2016 beschrieben ist, wiesen fast alle Crj:BDF1-Mäuse ab der niedrigsten Konzentration von 200 ml/m³ Lebertumoren auf, während bei den F344/DuCrj-Ratten die gleiche Konzentration nur bei 4/50 männlichen Tieren zu Lebertumoren führte. Die Mäuse in dieser Studie hatten auch eine höhere Spontaninzidenz für Lebertumoren als die Ratten, wie die Inzidenzen der Kontrolltiere zeigen: 8/50 der männlichen und 3/49 der weiblichen Mäuse zeigten Lebertumoren, demgegenüber hatten nur jeweils 1/50 männlichen und weiblichen Ratten Lebertumoren. Dies bedeutet, dass sich bei der Crj:BDF1-Maus aus spontan vorkommenden initiierten Zellen leichter Lebertumoren entwickeln als bei der F344/DuCrj-Ratte. Durch lebertoxische Stoffe können sich aus spontan vorkommenden initiierten Zellen aufgrund der regenerativen Zellproliferation ebenfalls Lebertumoren entwickeln. Anhand der Leberenzymwerte im Serum (Tabelle 5 und 6) war N,N-Dimethylformamid bei gleicher äußerer Konzentration in der 2-Jahre-Studie wesentlich lebertoxischer für Crj:BDF1-Mäuse als für F344/DuCrj-Ratten.

Tab. 5 Serumwerte von Leberenzymen bei F344/DuCrj-Ratten in der 2-Jahre-Studie von Senoh et al. (2004)

		Konzentration (ml/m ³)			
		0	200	400	800
AST (IU/l)	♂	73	128	195**	497**
	♀	120	173**	158	230**
ALT (IU/l)	♂	32	56**	96**	195**
	♀	56	81**	79**	110**
GGTP (IU/l)	♂	8	21**	31**	45**
	♀	4	10**	13**	104**
ALP (IU/l)	♂	189	330	352**	395**
	♀	125	148	208**	306**
LDH (IU/l)	♂	174	193	201	850**
	♀	241	216	245	267

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01

ALP: alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, GGTP: Gamma-Glutamyltranspeptidase, LDH: Lactatdehydrogenase

Tab. 6 Serumwerte von Leberenzymen bei Crj:BDF1-Mäusen in der 2-Jahre-Studie von Senoh et al. (2004)

		Konzentration (ml/m ³)			
		0	200	400	800
AST (IU/l)	♂	107	561**	553**	731**
	♀	411	991**	1981**	1748**
ALT (IU/l)	♂	51	501**	668**	829**
	♀	139	781**	1748**	1289**
ALP (IU/l)	♂	145	641**	771**	1209**
	♀	213	1098**	2115**	2168**
LDH (IU/l)	♂	415	4559**	3497**	2115**
	♀	847	3588**	6452**	3299**

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

ALP: alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, LDH: Lactatdehydrogenase, Gamma-Glutamyltranspeptidase bei Mäusen nicht bestimmt

Der Empfindlichkeitsunterschied ist deutlicher als in der 13-Wochen-Studie (Senoh et al. 2003). Zusammen mit der besonderen Anfälligkeit der Maus für die Entwicklung von Lebertumoren kann die höhere Lebertoxizität von N,N-Dimethylformamid für die Maus die höhere Empfindlichkeit dieser Spezies für Lebertumoren durch N,N-Dimethylformamid erklären.

Speziesunterschiede – Toxikokinetik

Sprague-Dawley-Ratten und CD-1-Mäuse erhielten bis zu 2000 mg N,N-Dimethylformamid/kg KG intraperitoneal mit und ohne Aceton-Vorbehandlung per Trinkwasser. Ohne Vorbehandlung rief N,N-Dimethylformamid keine Hepatotoxizität bei Ratten und Mäusen hervor. Die zusätzliche Vorbehandlung verursachte nur bei den Mäusen Lebertoxizität durch N,N-Dimethylformamid. Durch Aceton wird CYP2E1 induziert, welches die Demethylierung von N,N-Dimethylformamid und die Metabolisierung zu Methylisocyanat steigert. Die Aceton-Behandlung allein erhöhte die Geschwindigkeit der Demethylierung von N,N-Dimethylformamid durch Lebermikrosomen von Ratte und Maus. Dabei war die Steigerung von V_{\max} bei Mäusen (10-fach im Vergleich zu Kontrollen) höher als bei Ratten (7-fach im Vergleich zu Kontrollen). Der K_M -Wert für Mikrosomen war jedoch bei Ratten zehnmal so hoch wie bei Mäusen. Die höhere Lebertoxizität von N,N-Dimethylformamid für die Maus wurde dadurch erklärt, dass die oxidative Umsetzung bei Mäusen durch den niedrigen K_M -Wert deutlich effektiver abläuft als bei Ratten. Bei Kontrollen ohne Acetonbehandlung war V_{\max} bei den Mäuse- und Ratten-Lebermikrosomen etwa gleich, jedoch wurde der K_M -Wert nicht bestimmt, weil die spezifischen Aktivitäten zu gering waren. Mit gereinigtem CYP2E1 von Aceton-behandelten Mäusen und Ratten war V_{\max} ähnlich hoch, aber der K_M -Wert für Ratten wie bei den Mikro-

somen etwa zehnmal so hoch. Die Studie belegt, dass die Toxizität von N,N-Dimethylformamid bei Mäusen durch Aceton-bedingte CYP2E1-Induktion zunimmt und dass N,N-Dimethylformamid vom Maus-CYP2E1 wesentlich effizienter umgesetzt wird als vom Ratten-CYP2E1. Mit dem ebenfalls untersuchten Metaboliten NMF trat bei Sprague-Dawley-Ratten keine Hepatotoxizität auf, während er bei CD-1-Mäusen deutliche Leberschäden hervorrief (Chieli et al. 1995).

Die apparenten K_M - und V_{max} -Werte für die Bildung von HMMF aus N,N-Dimethylformamid und die Bildung des Glutathionkonjugats S-(N-Methylcarbamoyl)-glutathion (SMG) aus NMF und HMMF mit Lebermikrosomen von Sprague-Dawley-Ratten und Menschen waren ähnlich. Das Glutathionkonjugat bildet sich mit Methylisocyanat, das bei der Oxidation von sowohl NMF als auch HMMF entsteht (Tabelle 7; Mraz et al. 1993; Nachtrag 2006). Daraus kann geschlossen werden, dass der Mensch und die Sprague-Dawley-Ratte die metabolische Oxidation von Formamiden und die Bildung des Glutathionkonjugats ähnlich effizient durchführen und der Mensch etwa so empfindlich gegenüber N,N-Dimethylformamid ist wie die Sprague-Dawley-Ratte (Amato et al. 2001).

In einer weiteren Untersuchung an Mikrosomen von BALB/c- und CBA/CA-Mäusen sowie Sprague-Dawley-Ratten und Menschen wurden die Geschwindigkeiten der Bildung von SMG aus 10 mM NMF gemessen. Sie waren bei beiden Mäusestämmen etwa gleich und betragen bei BALB/c-Mäusen, Sprague-Dawley-Ratten und Menschen $0,60 \pm 0,08$; $0,32 \pm 0,11$ bzw. $0,34 \pm 0,24$ nmol/mg Protein/Minute. Die Bildungsgeschwindigkeit von SMG aus 10 mM HMMF lag bei Mikrosomen von BALB/c-Mäusen nach 20 Minuten bei $1,4$ nmol/mg Protein ($0,070$ nmol/mg Protein/Minute) und blieb dann konstant. Bei Humanmikrosomen betrug sie $0,046$ nmol/mg Protein/Minute, und die Bildung von SMG nahm auch nach 20 Minuten noch zu. Eine Umsetzung von N,N-Dimethylformamid zu SMG konnte weder mit Human- noch mit Mäusemikrosomen beobachtet werden (Cross et al. 1990). K_M -Werte und auch die Umsetzung von N,N-Dimethylformamid zu HMMF wurden nicht berichtet, so dass der Vergleich mit den Studien von Chieli et al. (1995) und Mraz et al. (1993) schwierig ist.

Tab. 7 Kinetische Parameter für die metabolische Oxidation von Formamiden und die Bildung des Glutathionkonjugats (SMG) bei Lebermikrosomen von Sprague-Dawley-Ratten und Menschen (Mraz et al. 1993)

Substrat	Produkt	app K_M (mM)		app V_{max} (nmol/mg Protein/min)	
		Ratte	Mensch	Ratte	Mensch
N,N-Dimethylformamid	HMMF	$0,20 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,06$	$0,54 \pm 0,20$	$0,57 \pm 0,49$
NMF	SMG	$4,28 \pm 1,35$	$3,92 \pm 2,11$	$0,34 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,17$
HMMF	SMG	$2,52 \pm 0,34$	$1,25$	$0,016 \pm 0,006$	$0,033$

app K_M : apparente Michaelis-Menten-Konstante, app V_{max} : apparente Maximalgeschwindigkeit, HMMF: N-Hydroxymethyl-N-methylformamid, NMF: N-Methylformamid, SMG: S-(N-Methylcarbamoyl)glutathion

Es wurde vermutet, dass der Mensch empfindlicher gegenüber N,N-Dimethylformamid ist als Ratten und Mäuse, da Probanden bei 8-stündiger Ganzkörper-Exposition gegen 20 ml N,N-Dimethylformamid/m³ mit 14,5 % der resorbierten Menge einen größeren Anteil an AMCC mit dem Urin ausschieden als Sprague-Dawley-Ratten und BALB/c-Mäuse nach intraperitonealer Gabe von N,N-Dimethylformamid. Bei dieser Abschätzung wurde die Resorption von N,N-Dimethylformamid aus der Gasphase über die Haut nicht berücksichtigt, die bis zu 50 % der gesamten resorbierten Menge ausmachen kann (Nachtrag 2016). Daher ist der Prozent-Anteil, der als AMCC ausgeschieden wird, tatsächlich geringer. Bei oraler Gabe wurden von einem Probanden 10 % der N,N-Dimethylformamid-Dosis als AMCC ausgeschieden. Die unterschiedlichen Applikationswege können also auch eine Rolle spielen (Mraz et al. 1989; Nachtrag 2006). Die Daten legen jedoch nahe, dass Menschen anteilig mehr über den reaktiven Metaboliten Methylisocyanat metabolisieren als Ratten und Mäuse. Jedoch scheiden BALB/c-Mäuse und Sprague-Dawley-Ratten prozentual etwa gleichviel AMCC aus. Bei niedrigen Dosen (0,1 mmol/kg KG, intraperitoneal) scheiden Sprague-Dawley-Ratten mit 5,2 % sogar mehr AMCC aus als BALB/c-Mäuse mit 1,6 % (Mraz et al. 1989), was nicht mit der höheren Lebertoxizität und Leberkanzerogenität von N,N-Dimethylformamid für Mäuse im Vergleich zu Ratten übereinstimmt.

BALB/c-Mäuse wurden jedoch als relativ insensitiver Mäusestamm bezüglich der Lebertoxizität durch N,N-Dimethylformamid eingeschätzt, was mit der geringen prozentualen Ausscheidung von AMCC übereinstimmen würde. Bei Sprague-Dawley-Ratten war die Sensitivität in zwei Studien unterschiedlich (Mraz et al. 1989). Mit den in den Kanzerogenitätsstudien eingesetzten F344- und CD-Ratten sowie den CD-1- und Crj:BDF1-Mäusen gibt es keine Daten zur Ausscheidung von AMCC, so dass unklar ist, ob bei diesen Stämmen die Metabolisierung über Methylisocyanat quantitativ ähnlich verläuft wie bei BALB/c-Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten. Aus dem Vergleich der Metabolisierungseffizienz und der Bildung des Glutathionkonjugats kann geschlossen werden, dass der Mensch bezüglich der Methylisocyanat-Bildung der Sprague-Dawley-Ratte ähnlich ist. Da die Sprague-Dawley-Ratte weniger empfindlich für Lebertoxizität von N,N-Dimethylformamid ist als die CD-1-Maus, ist anzunehmen, dass auch der Mensch weniger empfindlich ist als die CD-1-Maus.

In einer 13-Wochen-Studie an *Cynomolgus*-Affen wurden nach Inhalation von bis zu 500 ml N,N-Dimethylformamid/m³ an 6 Stunden pro Tag und an 5 Tagen pro Woche keine Anzeichen von Lebertoxizität bei der histologischen Untersuchung und auch keine Veränderungen der Aktivitäten von ALT, AST und SDH im Serum beobachtet. Es wurden jedoch nur 3 Tiere pro Geschlecht exponiert (Hurtt et al. 1992; Nachtrag 2006).

Bei Exposition gegen 500 ml/m³ ergaben sich deutlich höhere Konzentrationen von N,N-Dimethylformamid im Plasma von Ratten und Mäusen als von Affen (siehe Abschnitt „Toxikokinetik und Metabolismus“). Dies wurde von den Autoren als ein Grund für die geringere Toxizität von N,N-Dimethylformamid für Affen angeführt. Im Bereich von 20–100 ml/m³ ist die Toxikokinetik bei Menschen und Affen ähnlich (Hundley et al. 1993 b).

Speziesunterschiede – Fazit

N,N-Dimethylformamid wird über CYP2E1 oxidativ giftig. Die Maus ist für die Lebertoxizität und Leberkanzerogenität von N,N-Dimethylformamid empfindlicher als die Ratte (Malley et al. 1994; Senoh et al. 2003, 2004).

CD-1-Mäuse sind im Vergleich zu Sprague-Dawley-Ratten empfindlicher bezüglich Lebertoxizität und aktivieren N,N-Dimethylformamid effizienter über CYP2E1 (Chieli et al. 1995). V_{\max} und K_M für die Oxidation von N,N-Dimethylformamid sowie die Bildung des Glutathionkonjugats mit Methylisocyanat aus NMF und HMMF sind bei Lebermikrosomen von Mensch und Sprague-Dawley-Ratte ähnlich (Mraz et al. 1993). Daher ist zu erwarten, dass der Mensch unempfindlicher ist als die in der Kanzerogenitätsstudie (Malley et al. 1994) eingesetzten CD-1-Mäuse.

Es gibt jedoch kein PBPK-Modell für den Menschen. Affen erscheinen für die Lebertoxizität weniger empfindlich als Ratten und Mäuse. Ein Grund dafür könnte der bei gleicher äußerer Konzentration von N,N-Dimethylformamid geringere Plasmaspiegel bei Affen im Vergleich zu Mäusen und Ratten sein.

Bewertung

Eine lebertoxische Wirkung in Form erhöhter Leberenzyme im Blut wurde in einer Arbeitsplatzstudie bei Exposition gegen bis zu 15 mg N,N-Dimethylformamid/m³ (5 ml/m³) nicht festgestellt (Kilo et al. 2016). Kritische Effekte sind die zentrilobuläre Leberzellhypertrophie und die Einzelzellnekrosen in der Leber bei Crl:CD-1-BR-Mäusen, die in einer Kanzerogenitätsstudie gegen 25 ml N,N-Dimethylformamid/m³ an 6 Stunden pro Tag an 5 Tagen pro Woche ganzkörperexponiert wurden (Malley et al. 1994). In Arbeitsplatzstudien können diese histopathologischen Wirkungen nicht erfasst werden. Es ist aber aus den Tierversuchen zu erwarten, dass sie bei geringeren Konzentrationen auftreten können als die üblicherweise gemessenen Veränderungen von Leber-spezifischen Enzymen im Blut.

MAK-Wert. Ausgangspunkte für die MAK-Wert-Ableitung sind die BMDL₀₅ für zentrilobuläre Leberzellhypertrophie und die LOAEC von 25 ml/m³ für Einzelzellnekrosen in der Leber bei Crl:CD-1-BR-Mäusen sowie die NOAEC von 25 ml/m³ bei Ratten (Malley et al. 1994).

Aufgrund der Überlegungen zu den Speziesunterschieden zwischen Ratte, Maus und Mensch ist zu erwarten, dass der Mensch hinsichtlich der lebertoxischen Wirkung von N,N-Dimethylformamid unempfindlicher ist als die in der Kanzerogenitätsstudie (Malley et al. 1994) eingesetzten CD-1-Mäuse und die NOAEC für Ratten der geeignetere Startpunkt für die Ableitung des MAK-Werts ist.

Für die MAK-Wert-Berechnung muss das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz berücksichtigt werden. Im Vergleich zum Tierversuch wirkt sich das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz in einer Erhöhung der Aufnahme um das 1,5-Fache aus, die längere tägliche Expositionszeit am Arbeitsplatz (8 Stunden statt 6 Stunden) um das 1,33-Fache (Begründung „Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz“ 2017). In der kritischen Kanzerogenitätsstudie waren die Mäuse ganzkörperexponiert. N,N-

Dimethylformamid wird jedoch etwa zu gleichen Teilen aus der Gasphase über die Haut und über die Lunge aufgenommen (Nachtrag 2016), so dass sich der Anteil des erhöhten Atemvolumens an der Gesamtbelastung durch dermale und inhalative Aufnahme von 1,5 auf 1,25 reduziert, wenn man annimmt, dass die Aufnahme über die Haut bei erhöhter körperlicher Tätigkeit gleich bleibt. Zusammen mit der längeren täglichen Arbeitsplatzbelastung ist somit die NOAEC des Tierversuchs 1,7-mal ($1,25 \times 1,33$) so hoch wie die entsprechende Konzentration unter Arbeitsplatzbedingungen.

Ausgehend von der BMDL für zentrilobuläre Leberzellhypertrophie bei Mäusen von $7,8 \text{ ml/m}^3$ resultiert eine Konzentration von $4,5 \text{ ml/m}^3$, wenn das erhöhte Atemvolumen (1:1,7) und die besondere Empfindlichkeit der Maus berücksichtigt und somit auf den üblichen Abstand bei der Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen verzichtet wird. Daher wird der bisherige MAK-Wert von 5 ml/m^3 beibehalten. Nimmt man als NAEC für Einzelzellnekrosen der Leber ein Drittel der LOAEC von 25 ml/m^3 , also $8,3 \text{ ml/m}^3$, an, führt dies ebenfalls zu einem MAK-Wert von 5 ml/m^3 .

Ausgehend von der NOAEC für Ratten von 25 ml/m^3 resultiert bei Berücksichtigung der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und des erhöhten Atemvolumens (1:1,7) eine Konzentration von $7,4 \text{ ml/m}^3$. Dies bestätigt den MAK-Wert von 5 ml/m^3 .

Ein MAK-Wert, aus der NOAEC von 500 ml/m^3 der 13-Wochen-Studie an Affen (Hurt et al. 1992) berechnet, würde höher liegen, wobei jedoch die geringere Tierzahl zu berücksichtigen ist. Daher ist die Berechnung weniger verlässlich als bei der Kanzerogenitätsstudie mit 60 Ratten bzw. Mäusen.

Spitzenbegrenzung. Im Nachtrag 2012 zur Spitzenbegrenzung wurde N,N-Dimethylformamid wegen der systemischen Wirkung der Kurzzeitwert-Kategorie II zugeordnet. Wegen der Halbwertszeit von N,N-Dimethylformamid im Bereich von 1–2 Stunden wurde ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt. Hierzu gibt es keine neuen Daten. Deshalb wird der Überschreitungsfaktor von 2 beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. Die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe B wird beibehalten. Im Nachtrag 2017 wurde als Voraussetzung für Schwangerschaftsgruppe C angegeben, dass bei einer Exposition gegen N,N-Dimethylformamid in Höhe von 1 ml/m^3 eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist. Auch bei Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:1,7 siehe „MAK-Wert“) weist die NOAEC von 31 ml/m^3 einen ausreichend großen Abstand zur Konzentration von 1 ml/m^3 auf. Der Hinweis auf Voraussetzung für Gruppe C wird deshalb ebenfalls beibehalten.

Literatur

- Amato G, Grasso E, Longo V, Gervasi PG (2001) Oxidation of N,N-dimethylformamide and N,N-diethylformamide by human liver microsomes and human recombinant P450s. *Toxicol Lett* 124: 11–19
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Chieli E, Saviozzi M, Menicagli S, Branca T, Gervasi PG (1995) Hepatotoxicity and P-450E1-dependent metabolic oxidation of N,N-dimethylformamide in rats and mice. *Arch Toxicol* 69: 165–170
- Cross H, Dayal R, Hyland R, Gescher A (1990) N-Alkylformamides are metabolized to N-alkyl-carbamoylating species by hepatic microsomes from rodents and humans. *Chem Res Toxicol* 3: 357–362
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on N,N-dimethylformamide (CAS Number 68-12-2), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 21.02.2018, <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- He J, Liu J, Kong Y, Yang W, Zhang Z (2015) Serum activities of liver enzymes in workers exposed to sub-TLV levels of dimethylformamide. *Int J Occup Med Environ Health* 28: 395–398
- Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA, Kennedy Jr GL (1993 a) Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 16: 21–52
- Hundley SG, McCooley KT, Lieder PH, Hurtt ME, Kennedy Jr GL (1993 b) Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposure in monkeys. *Drug Chem Toxicol* 16: 53–79
- Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy Jr GL (1992) 13-Week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in Cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol* 18: 596–601
- Kilo S, Göen T, Drexler H (2016) Cross-sectional study on N,N-dimethylformamide (DMF); effects on liver and alcohol intolerance. *Int Arch Occup Environ Health* 89: 1309–1320
- Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy Jr GL (1994) Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 23: 268–279
- Mraz J, Gross H, Gescher A, Threadgill MD, Flek J (1989) Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-dimethylformamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 98: 507–516
- Mraz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD (1993) Investigation of the mechanistic basis of N,N-dimethylformamide toxicity. Metabolism of N,N-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chem Res Toxicol* 6: 197–207
- Qi C, Gu Y, Sun Q, Gu H, Xu B, Gu Q, Xiao J, Lian Y (2017) Low-dose N,N-dimethylformamide exposure and liver injuries in a cohort of Chinese leather industry workers. *J Occup Environ Med* 59: 434–439
- Senoh H, Katagiri T, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T (2003) Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health* 45: 365–375
- Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T (2004) Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health* 46: 429–439

- Wang C, Yang J, Lu D, Fan Y, Zhao M, Li Z (2016) Oxidative stress-related DNA damage and homologous recombination repairing induced by N,N-dimethylformamide. *J Appl Toxicol* 36: 936–945
- Wu Z, Liu Q, Wang C, Xu B, Guan M, Ye M, Jiang H, Zheng M, Zhang M, Zhao W, Jiang X, Leng S, Cheng J (2017) A comparative benchmark dose study for N,N-dimethylformamide induced liver injury in a Chinese occupational cohort. *Toxicol Sci* 158: 140–150

abgeschlossen am 12.12.2017