

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Addendum zu N,N-Dimethylformamid

### Beurteilungswerte in biologischem Material

T. Göen<sup>1</sup>, H. Drexler<sup>2,\*</sup>, A. Hartwig<sup>3,\*</sup>, MAK Commission<sup>4,\*</sup>

- <sup>1</sup> Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
  - <sup>2</sup> Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
  - <sup>3</sup> Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
  - <sup>4</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn
- \* E-Mail: H. Drexler ([hans.drexler@fau.de](mailto:hans.drexler@fau.de)), A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** N,N-Dimethylformamid; DMF; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; S-(N-Methylcarbamoyl)mercaptursäure; N-Methylformamid; N-Hydroxymethyl-N-methylformamid; Entwicklungstoxizität; Schwangerschaftsgruppe

**Citation Note:** Göen T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum zu N,N-Dimethylformamid. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Jul;4(3):1651-1663]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/bb6812d0024\\_w](https://doi.org/10.34865/bb6812d0024_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6812d0024>

**Addendum abgeschlossen:** 16 Mrz 2018

**Erstveröffentlichung (Online):** 25 Jul 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.

# Addendum to N,N-Dimethylformamide

## [N,N-Dimethylformamid, Addendum]

### BAT value documentation in German language

T. Göen<sup>1</sup>, H. Drexler<sup>2,\*</sup>, A. Hartwig<sup>3,\*</sup>, MAK Commission<sup>4,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.bb6812d0024

#### Abstract

In 2018, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated N,N-dimethylformamide (DMF) and has derived a biological tolerance value at the workplace (BAT) for different biomarkers. Available new publications regarding the relationship between external and internal exposure are described in detail.

The determination of the sum of N-methylformamide and N-hydroxymethyl-N-methylformamide in urine at the end of the working shift reflects the exposure of the last hours of a working day. On the contrary, the concentration of the mercapturic acid AMCC (N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine) in urine reflects the cumulative DMF exposure of the last working days. The DMF haemoglobin adduct MCVaI can be used as long term parameter and sampling should be carried out at the earliest after several weeks of exposure. Since significant correlations were observed between the DMF concentration in the air and the biomarkers' concentration in urine and blood for workers not using breathing masks, these data were used to evaluate BAT values in correlation to the present MAK value of 15 mg/m<sup>3</sup>. In consequence, BAT values of 20 mg NMF (N-methylformamide plus N-hydroxymethyl-N-methylformamid)/l urine (sampling time: end of exposure or end of shift) and 25 mg N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine/g creatinine (sampling time: end of exposure or end of shift, for long-term exposures: at the end of the shift after several shifts) were evaluated.

According to currently available information damage to the embryo or foetus cannot be excluded after exposure to concentrations at the level of the MAK and BAT values (pregnancy risk group B). The MAK value documentation indicates that a concentration of 1 ml/m<sup>3</sup> (3 mg/m<sup>3</sup>) would correspond to the classification in Pregnancy Risk Group C. Considering the described correlations between DMF in the air and the biomarkers, this assumption applies for 4.75 mg NMF/l urine, 7.22 mg AMCC/g creatinine as well as 51.4 nmol MCVaI/g Globin, considering the corresponding sampling times, respectively.

#### Keywords

Dimethylformamid; Ameisensäuredimethylamid; DMF; DMFA; Formyldimethylamin; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; BAT-Wert; biologischer Leitwert; Toxizität

#### Author Information

<sup>1</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

<sup>2</sup> Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# Addendum zu N,N-Dimethylformamid

<b>BAT (2018)</b>	<b>20 mg NMF (N-Methylformamid plus N-Hydroxymethyl-N-methylformamid)/L Urin</b> Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
	<b>25 mg N-Acetyl-S-(methylcarbamoyl)-L-cystein/g Kreatinin</b> Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende; bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten
<b>MAK-Wert (2005, 2018)</b>	<b>5 mL/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 15 mg/m<sup>3</sup></b>
Hautresorption (1969)	H
Krebserzeugende Wirkung (2015)	4
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe B <sup>1)</sup>

## 10 Reevaluierung

Seit der letzten Bewertung von N,N-Dimethylformamid (DMF) im Jahr 2006 (Käfferlein 2007), in der der BAT-Wert von 35 mg N-Methylformamid plus N-Hydroxymethyl-N-methylformamid/L Urin bestätigt wurde, liegen in Bezug auf die Beziehungen zwischen äußerer und innerer Belastung neue Erkenntnisse und Veröffentlichungen vor, die eine Neubewertung des BAT-Wertes sowie der hierfür zur Verfügung stehenden Biomonitoringparameter erlauben.

### 10.1 Metabolismus

DMF wird schnell in der Leber metabolisiert. Nur bei sehr hoher DMF-Exposition wird eine geringe Menge der aufgenommenen Dosis unverändert im Urin und über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden (Eben und Kimmerle 1976). Wie Studien am Menschen und tierexperimentelle Ergebnisse belegen, entsteht als Hauptprodukt des Metabolismus N-Hydroxymethyl-N-methylformamid (HMMF) mittels enzyma-

1) Hinweis auf Voraussetzung für Gruppe C siehe Kapitel 10.5.

tischer Oxidation durch das Cytochrom- P450-Enzymsystem hauptsächlich durch CYP2E1 (Mráz et al. 1993).

Unter Demethylierung erfolgt die Bildung von N-Methylformamid. Durch eine weitere oxidative Demethylierung von N-Methylformamid entsteht Formamid (FA) mit N-Hydroxymethylformamid (HMF) als Zwischenprodukt. Neben dem Hauptmetaboliten HMMF entsteht auch die Mercaptursäure N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-cystein (AMCC) nach Exposition gegen DMF (Mráz und Tureček 1987). AMCC ist dabei das Endprodukt des enzymatischen Abbaus von S-(N-Methylcarbamoyl) glutathion. Letzteres wird durch die Reaktion zwischen Glutathion und Methylisocyanat gebildet.

Ferner wird nach DMF-Belastung an der N-terminalen Position der Globin-Ketten des Hämoglobins das Addukt N-Methylcarbamoylvalin (MCVal) gebildet, das ebenfalls als Reaktionsprodukt eines intermediär gebildeten Methylisocyanates betrachtet wird (Angerer et al. 1998).

## **10.2 Belastung und Beanspruchung**

### **10.2.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung**

Seit der letzten BAT-Begründung sind einige Feldstudien publiziert worden, die u. a. Daten zum Zusammenhang zwischen der äußeren DMF-Belastung und den Konzentrationen verschiedener Biomonitoringparameter des DMF liefern (Shieh et al. 2007; He et al. 2010; Kilo et al. 2016; Wu et al. 2017). Die Expositionsdaten dieser Studien sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Darüber hinaus wurden einige Fallberichte zu DMF-Intoxikationen veröffentlicht, die auch Biomonitoringdaten enthalten (Hamada et al. 2009; Zhang et al. 2015).

Eine taiwanesische Forschergruppe (Shieh et al. 2007) untersuchte die DMF-Belastung von 13 Beschäftigten aus der Kunstleder-Produktion mittels personenbezogenen Luftmessungen und der Bestimmung von NMF und AMCC im Nachschichturin und verglich deren mitochondriale DNA-Abnormitäten mit denen von 13 unbelasteten Beschäftigten desselben Betriebes. Es wurden Schichtmittelwerte der DMF-Luftbelastung, das NMF (vermutlich Summe aus N-Methylformamid plus N-Hydroxymethyl-N-methylformamid) im Nachschichturin sowie die AMCC-Konzentration im Vorschichturin des Folgetages gemessen. Die Autoren der Studie berichteten, dass zum Zeitpunkt der Studie kein Beschäftigter Atemschutz während der Tätigkeit getragen hatte. Der Studienbericht beschreibt nicht, ob und ggf. durch wie viele Arbeitsschichten die Beschäftigten direkt vor dem Untersuchungstag belastet waren.

Einige Autoren der taiwanesischen Arbeitsgruppe hatten bereits im Jahr 2004 in einer Publikation, die nicht in der letzten BAT-Begründung berücksichtigt wurde, über ihre Erfahrungen mit Biomonitoringparametern bei DMF-exponierten Beschäftigten berichtet (Chang et al. 2004). In dieser Studie wird über die Ergebnisse der personengebundenen DMF-Luftmessungen (Schichtmittelwerte), die DMF-Hautbelastung auf den Händen und Unterarmen (durch Tape-Stripping am Schichtende) sowie die NMF- und DMF-Konzentrationen in den Nachschichturinproben von Beschäftigten der Elektroplatinen-Herstellung (n = 20), der Acrylfaser-Herstellung (n = 23) sowie aus zwei Firmen der Kunstlederherstellung (n = 8 und 24) be-

richtet. Die aus den Tape-Stripping-Untersuchungen ermittelte DMF-Hautbelastung der Hände betrug 0,005–0,39  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (geometrischer Mittelwert (GM) 0,01  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), 0,005–0,11  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (GM 0,01  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), 0,005–4,33  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (GM 0,03  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) bzw. 0,06–38,60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (GM 1,23  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). Für die Unterarme betrug die DMF-Hautbelastung 0,01–3,53  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (GM 0,02  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), 0,01–0,07  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (GM 0,02  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), 0,01–1,56  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (GM 0,03  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) bzw. 0,06–12,60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (GM 0,17  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). Die Konzentration des unverstoffwechselten DMF im Nachschichturin betrug 0,02–0,68 mg/L (GM 0,05 mg/L), 0,03–3,50 mg/L (GM 0,14 mg/L), 1,12–15,28 mg/L (GM 2,66 mg/L) bzw. 1,73–9,91 mg/L (GM 3,03 mg/L). Die NMF-Konzentrationen im Nachschichturin sind in Tabelle 1 dargestellt. Auch an diesen Arbeitsplätzen verwendete kein Beschäftigter während der Tätigkeit Atemschutz.

Wu et al. (2017) führten eine Studie zu DMF-induzierten Leberschäden bei 698 DMF-exponierten Beschäftigten in zwei chinesischen Betrieben der Kunstlederproduktion und 188 Beschäftigten ohne DMF-Exposition durch. Die DMF-Exponierten wurden entsprechend der erwarteten DMF-Belastung in 3 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (niedrige Exposition): 106 Verwaltungs- und Bürokräfte der Betriebe; Gruppe 2 (mittlere Exposition): 325 Beschäftigte der Vor- und Nachbereitung der Kunstfasern, DMF-Belastung am Arbeitsplatz zwischen 6,3–9,6 mg/m<sup>3</sup>; Gruppe 3 (hohe Exposition): 267 Beschäftigte mit Misch- und Beschichtungstätigkeiten bei Schichtmittelwerten deutlich über 30 mg/m<sup>3</sup>. Die DMF-Belastung der Beschäftigten wurde durch die Konzentrationen an N-Methylformamid und AMCC im Nachschichturin am Ende der Arbeitswoche bestimmt. Hierfür verwendete die Arbeitsgruppe ein LC-MS/MS-Analysenverfahren, das die simultane Bestimmung von N-Hydroxymethyl-N-methylformamid, N-Methylformamid und AMCC ermöglicht (Sohn et al. 2005). Aus der Publikation wird nicht deutlich, ob die dargestellten N-Methylformamidkonzentrationen ausschließlich das im Urin vorliegende N-Methylformamid repräsentieren oder ob eine Summenbildung aus N-Hydroxymethyl-N-methylformamid und N-Methylformamid durchgeführt wurde. Jeder Beschäftigte gab zudem eine Blutprobe ab, aus der das DMF-Hb-Addukt 3-Methyl-5-isopropylhydantoin (MIH, MCVal) bestimmt wurde. Korrelationen zwischen den Biomonitoringparametern wurden von den Autoren nicht untersucht.

Kilo et al. (2016) berichteten von einer Querschnittsstudie zum Zusammenhang zwischen beruflicher DMF-Exposition und Lebereffekten bzw. Alkoholintoleranz an Arbeitsplätzen in Deutschland. Dazu untersuchten sie 220 DMF-exponierte Beschäftigte in zwei Betrieben der Polyacrylfaser-Produktion sowie 175 Beschäftigte aus anderen Chemiebetrieben ohne DMF-Exposition. Durch DMF ausgelöste Lebereffekte wurden nicht beobachtet, jedoch eine leichte Alkoholintoleranz. Für die DMF-exponierten Beschäftigten wurde die DMF-Luftbelastung durch personen-gebundene Luftmessungen (Schichtmittelwerte) ermittelt. NMF (Summe aus N-Methylformamid und N-Hydroxymethyl-N-methylformamid) und AMCC wurden im Nachschichturin (in der Regel nach mindestens 3 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen) bestimmt und das DMF-Hb-Addukt (MCVal) im Blut gemessen.

Eine detaillierte Auswertung der Studie von Kilo et al. (2016) hinsichtlich der DMF-Belastungsparameter und der Korrelationen zwischen den Biomonitoringparametern und der DMF-Luftbelastung wurden von Seitz et al. (2018) durchgeführt.

**Tab. 1** DMF-Luftbelastung und Konzentrationen von DMF-Biomonitoringparametern von beruflich belasteten Kollektiven, jeweils Median (Bereich)

Studie	Kollektiv	n	DMF Luft [mL/m <sup>3</sup> ]	NMF [mg/L]	AMCC [mg/L]	MCVal Blut [nmol/g Globin]
Shieh et al. 2007	Exponierte	13	10,59 (6,65–34,48)	13,77 (7,47–73,64)	40,70 (6,76–442,24)	
	Platinen-Herstellung	20	0,56 (0,11–9,84)	0,05 (0,03–1,20)		
Chang et al. 2004	Acrylfaser-Produktion	23	0,70 (0,02–5,75)	0,09 (0,03–3,20)		
	Kunstleder-Herstellung	8	6,55 (3,47–19,37)	4,95 (1,32–21,01)		
Wu et al. 2017	Kunstleder-Herstellung	24	4,39 (0,78–16,69)	14,30 (4,90–104,39)		
	Gruppe 1 (niedrige Exposition; Verwaltungs- und Bürokräfte)	106		0,041 (< 0,005–7,41) <sup>a</sup>	1,32 (< 0,2–31,85) <sup>a</sup>	13,73 (< 10–53,30) <sup>a</sup>
Kilo et al. 2016	Gruppe 2 (mittlere Exposition; Vor- und Nachbereitung von Kunstfasern)	325	6,3–9,6 mg/m <sup>3***</sup>	2,10 (< 0,005–27,67) <sup>a</sup>	42,63 (< 0,2–228,41) <sup>a</sup>	43,31 (12,4–112,97) <sup>a</sup>
	Gruppe 3 (hohe Exposition; Misch- und Beschichtungstätigkeiten)	267	> 30 mg/m <sup>3***</sup>	2,53 (< 0,005–32,86) <sup>a</sup>	84,81 (5,09–277,74) <sup>a</sup>	66,00 (19,69–140,849) <sup>a</sup>
Kilo et al. 2016	Polyacrylfaser-Produktion	220	1,03 (0,03–15,4)	4,83 (0,20–50,55)	4,84 <sup>b</sup> (0,006–49,6) <sup>b</sup>	60,5 (0,50–414)
	Kontrollen	175			0,21 <sup>b</sup> (0,004–1,16) <sup>b</sup>	1,18 (0,35–16,3)

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Kollektiv	n	DMF Luft [mL/m <sup>3</sup> ]	NMF [mg/L]	AMCC [mg/L]	MCVal Blut [nmol/g Globin]
Seitz et al. 2018 (Daten aus Studie von Kilo et al. 2016)	Polyacrylfaser-Produktion	201	3,19 ( $< 0,15-46,9$ ) mg/m <sup>3</sup>	4,80 ( $< 0,20-50,6$ ) 3,96 (0,15-43,0) <sup>b</sup>	6,73 (0,05-89,2) 5,62 (0,06-49,6) <sup>b</sup>	57,5 (0,5-414)
	mit Atemschutz	44	13,6 (0,76-46,8) mg/m <sup>3</sup>	13,2 (1,60-48,5) 10,8 (1,54-43,0) <sup>b</sup>	13,0 (1,05-85,9) 15,3 (0,61-49,4) <sup>b</sup>	138 (27,2-414)
	ohne Atemschutz	157	2,19 ( $< 1,15-23,4$ ) mg/m <sup>3</sup>	3,39 (0,20-50,6) 2,95 (0,15-38,3) <sup>b</sup>	5,63 (0,11-89,2) 4,29 (0,17-49,6) <sup>b</sup>	46,4 (0,5-364)
	Kontrollen	158/177			0,26 ( $< 0,01-1,77$ ) 0,21 (0,004-1,16) <sup>b</sup>	1,18 ( $< 0,5-16,3$ )

<sup>a</sup> 5. bis 95. Perzentil

<sup>b</sup> Werte in mg/g Kreatinin

<sup>\*\*</sup> angenommene Exposition

DMF = N,N-Dimethylformamid, NMF = N-Methylformamid plus N-Hydroxymethyl-N-methylformamid, AMCC = N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-cystein, MCVal = N-Methylcarbamoylvalin = 3-Methyl-5-isopropylhydantoin

In der differenzierten Betrachtung wird deutlich, dass von den DMF-Exponierten 157 Beschäftigte am Tag der Studie ihre Tätigkeit ohne Atemschutz durchgeführt haben, während 44 Beschäftigte zumindest zeitweise, insbesondere bei Tätigkeiten mit sehr hoher DMF-Belastung Atemschutzmasken verwendet haben (siehe dazu Tabelle 1). Trotz Anwendung von Atemschutzmasken wiesen diese Personen erhöhte Werte im Urin auf.

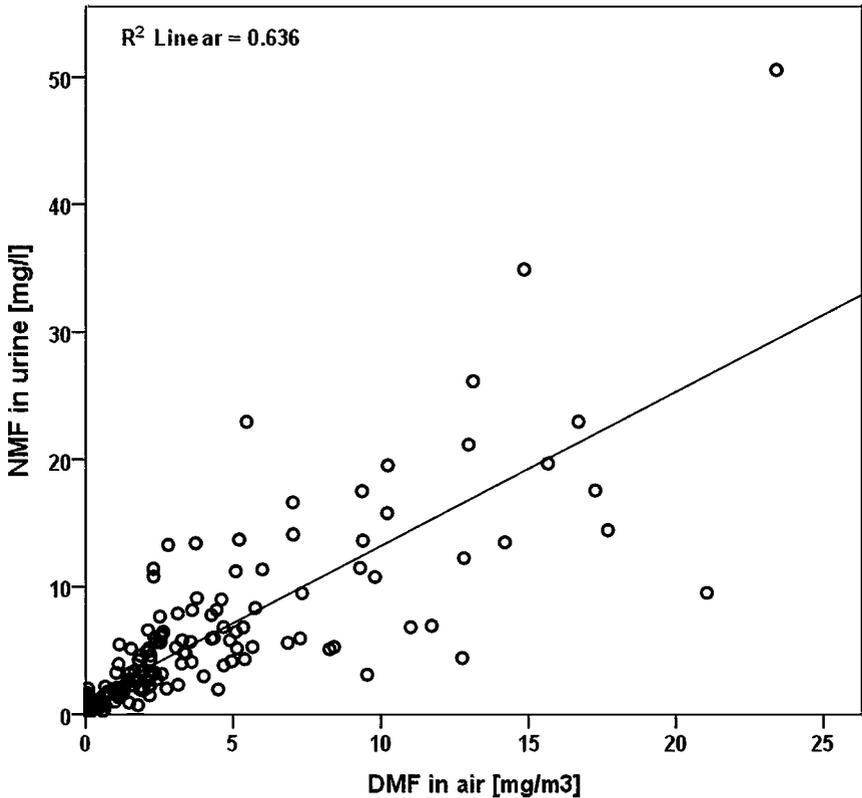
In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Gruppe, die den gesamten Arbeitstag keinen Atemschutz verwendete, dargestellt. Dabei zeigten alle drei Biomonitoringparameter eine signifikante und enge Korrelation mit der individuellen DMF-Luftbelastung. Die Korrelationen zwischen der Konzentration von NMF im Nachschichturin und der individuellen DMF-Luftbelastung sowie zwischen dem MCVal-Spiegel und der aktuellen Luftbelastungen sind in Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Ergänzend zu den Biomonitoringuntersuchungen, die im Rahmen der Querschnittstudie durchgeführt wurden, wurde bei 79 Beschäftigten der Parameter AMCC in den 4 Wochen vor der Querschnittsuntersuchung wöchentlich untersucht. Da der DMF-Addukt-Spiegel einen Parameter darstellt, der die DMF-Belastung der letzten Wochen (bis zu 4 Monate) widerspiegelt, wurde eine Korrelation zwischen dem Mittelwert der AMCC-Untersuchungen der Verlaufsuntersuchungen ( $AMCC_{Mittel}$ ) und dem Parameter MCVal analysiert. Dabei ergab die Korrelationsuntersuchung einen engen Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern. Unter Verknüpfung dieser Korrelation mit der Korrelation zwischen dem AMCC-Wert der Querschnittsuntersuchung und der DMF-Luftbelastung wurde ein weiterer Zusammenhang zwischen DMF-Luftbelastung und dem MCVal-Wert ( $MCVal_{calc}$ ) ermittelt, der dem langen diagnostischen Zeitraum des DMF-Hb-Addukts mehr

**Tab. 2** Regressionsgleichungen zwischen DMF in der Atemluft und DMF-Biomonitoringparametern (Personen ohne Atemschutz; Seitz et al. 2018)

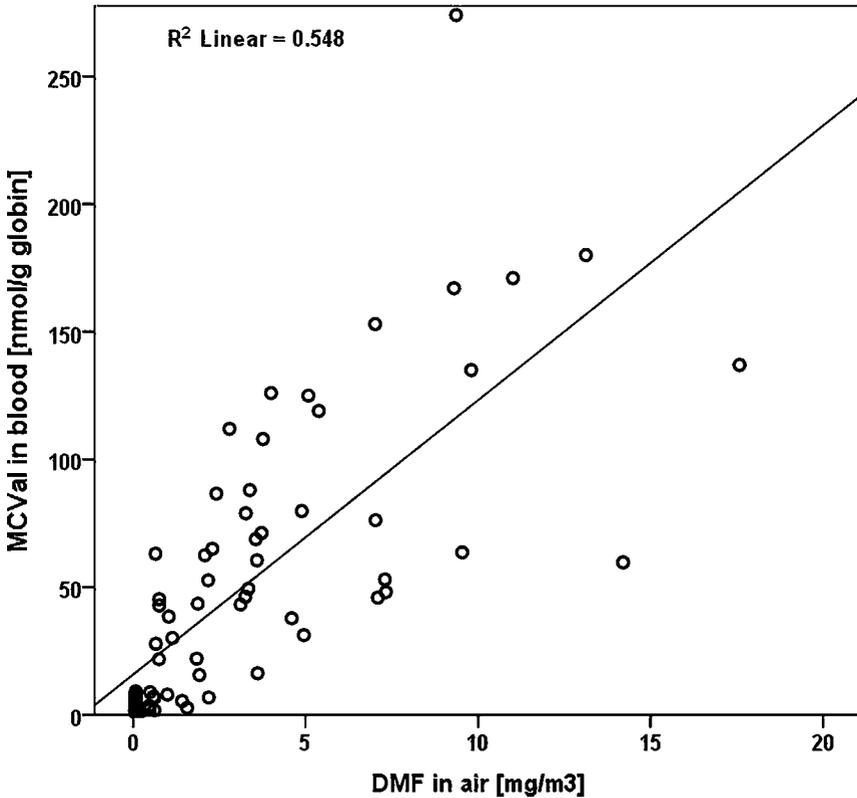
Abhängiger Parameter	Determinante	n	Korrelation [y = a · x + b]	R2
NMF in Urin [mg/L]	DMF in Luft [mg/m <sup>3</sup> ]	156	$C_{NMF} = 1,21 \cdot C_{DMF} + 1,12$	0,636
AMCC in Urin [mg/g Kreatinin]	DMF in Luft [mg/m <sup>3</sup> ]	138	$C_{AMCC} = 1,57 \cdot C_{DMF} + 2,51$	0,494
AMCC in Urin [mg/g Kreatinin]	NMF in Urin [mg/L]	138	$C_{AMCC} = 0,82 \cdot C_{NMF} + 3,91$	0,315
MCVal [nmol/g Globin]	$AMCC_{Mittel}$ [mg/g Kreatinin]	18	$C_{MCVal} = 8,33 \cdot AMCC_{Mittel} - 8,77$	0,721
MCVal [nmol/g Globin]	DMF in Luft [mg/m <sup>3</sup> ]	71	$C_{MCVal} = 10,7 \cdot C_{DMF} + 15,8$	0,548
$MCVal_{calc}$ [nmol/g Globin]	DMF in Luft [mg/m <sup>3</sup> ]	k. A.	$C_{MCVal_{calc}} = 13,08 \cdot C_{DMF} + 12,14$	n/a

## 1658 BAT Value Documentation

Rechnung trägt, als die direkte Korrelation zwischen MCVal und dem Schichtmittelwert der DMF-Luftbelastung. Beide Korrelationen wiesen dabei eine sehr gute Übereinstimmung auf.



**Abb. 1** Korrelation zwischen NMF im Urin und der personenbezogenen DMF-Luftbelastung von exponierten Personen, die am Tag der Messung keinen Atemschutz trugen (aus Seitz et al. 2018)



**Abb. 2** Korrelation zwischen dem DMF-Hb-Addukt-Spiegel und der personenbezogenen DMF-Luftbelastung von exponierten Personen, die am Tag der Messung keinen Atemschutz trugen (aus Seitz et al. 2018)

### 10.2.2 Hintergrundbelastung

Für einige DMF-Biomonitoringparameter liegen Daten von Personen, die beruflich nicht gegen DMF exponiert waren, vor. Kilo et al. (2016) berichteten, dass die AMCC-Ausscheidung im Urin von Kontrollpersonen ( $n = 175$ ) aus Betrieben ohne DMF-Exposition im Bereich von 0,004 bis 1,16 mg/g Kreatinin (Median 0,21 mg/g Kreatinin) lag. Für das DMF-Hb-Addukt wurde für diese Personen ein Bereich von 0,35 bis 16,3 nmol/g Globin (Median 1,18 nmol/g) ermittelt. In der Untersuchung von Wu et al. (2017) waren die Konzentrationen der Parameter NMF in Urin, AMCC in Urin und MCVal bei den Kontrollpersonen ohne berufliche DMF-Belastung unterhalb der Nachweisgrenzen von 0,005 mg/L, 0,2 mg/L und 10 nmol/g Globin. In der ersten Untersuchung des DMF-Hb-Adduktes (Angerer et al. 1998) lag der MCVal-Spiegel von 10 Personen ohne berufliche DMF-Exposition im Bereich von 4,54 bis 12,14 nmol/g Globin (Median 6,56 nmol/g).

## 1660 BAT Value Documentation

### 10.3 Auswahl der Indikatoren

Die neuen Studien bestätigen die bereits in früheren BAT-Begründungen formulierten Feststellungen zu den DMF-Biomonitoringparametern. Demzufolge stellt die Konzentration von NMF (Summe von N-Hydroxymethyl-N-methylformamid und N-Methylformamid) in einer Urinprobe, die am Ende der Schicht bzw. der Exposition gewonnen wurde, die Belastung der letzten Stunden eines Arbeitstages dar. Die Eignung des Parameters für diesen Zweck wurde durch die gute Korrelation zwischen NMF im Urin und der individuellen DMF-Luftbelastung bestätigt (Kilo et al. 2016; Seitz et al. 2018). Dagegen spiegelt die Konzentration von AMCC im (Nachschicht-) Urin nach mehreren vorangegangenen Schichten die kumulative DMF-Belastung der letzten Arbeitstage wider. Als dritter valider Biomonitoringparameter einer DMF-Exposition hat sich das Addukt des DMF am Hämoglobin (MCVal) etabliert. Da das Addukt über die gesamte Lebensdauer des Erythrozyten akkumuliert, kann der Parameter die DMF-Belastung der letzten 4 Monate widerspiegeln. Allerdings benötigt der Parameter aufgrund dieser Kinetik auch etwa 100 Tage, um den Gleichgewichtszustand zu erreichen. Deshalb handelt es sich um einen Langzeitparameter, für den die Probenahme auch erst nach mehreren Wochen Exposition erfolgen sollte. Alle drei genannten Parameter sind für ein Biomonitoring von DMF-Expositionen unter Beachtung der parameterspezifischen Bedingungen geeignet.

### 10.4 Untersuchungsmethoden

Für alle drei DMF-Biomonitoringparameter sind Untersuchungsmethoden im internationalen Schrifttum (Sohn et al. 2005; Schettgen et al. 2008; Angerer et al. 1998) sowie in der Methodensammlung der Kommission (Will et al. 1996; Käfferlein et al. 2012; Schettgen et al. 2012; Käfferlein et al. 2016; Will et al. 2016) verfügbar.

### 10.5 Reevaluierung der BAT-Werte

Auch wenn in den letzten Jahren mehrere Studien von DMF-exponierten Beschäftigten unter Einsatz von Biomonitoringparametern veröffentlicht wurden, bietet nur die Studie von Seitz et al. (2018) die Daten, welche eine BAT-Wert-Ableitung nach dem Mittelwertkonzept durch Verwendung der entsprechenden Regressionszusammenhänge aus der Maximalen Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) ermöglichen. Tabelle 3 gibt die Äquivalenzkonzentrationen der Biomonitoringparameter zum MAK-Wert von 15 mg/m<sup>3</sup> an.

Demzufolge werden als BAT-Werte festgesetzt:

**20 mg NMF (Summe aus N-Methylformamid plus N-Hydroxymethyl-N-methylformamid)/L Urin**

**25 mg N-Acetyl-S-(methylcarbamoyl)-L-cystein (AMCC)/g Kreatinin.**

**Tab. 3** Zusammenhänge zwischen DMF in der Atemluft (mg/m<sup>3</sup>) und DMF-Biomonitoringparametern

<b>Biomonitoringparameter</b>	<b>Korrelation [y = a · x + b]</b>	<b>Äquivalent zum MAK-Wert von 15 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>Äquivalent zum Wert* von 3 mg/m<sup>3</sup></b>
NMF in Urin [mg/L]	$C_{\text{NMF}} = 1,21 \cdot C_{\text{DMF}} + 1,12$	19,3	4,75
AMCC in Urin [mg/g Kreatinin]	$C_{\text{AMCC}} = 1,57 \cdot C_{\text{DMF}} + 2,51$	26,1	7,22
MCVal [nmol/g Globin]	$C_{\text{MCVal}} = 10,7 \cdot C_{\text{DMF}} + 15,8$	176,3	47,9
MCVal <sub>calc</sub> [nmol/g Globin]	$C_{\text{MCValcalc}} = 13,08 \cdot C_{\text{DMF}} + 12,14$	208,3	51,4

\* Hinweis auf Voraussetzung für Schwangerschaftsgruppe C

Probenahmezeitpunkte sind für den Parameter NMF im Urin das Expositionsende bzw. Schichtende und für den Parameter AMCC im Urin das Expositionsende bzw. Schichtende bzw. bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten. Weil es sich bei der hepatotoxischen Wirkung von DMF um keinen chronischen Effekt handelt, wird den Kurzzeitparametern mit ihrer hohen diagnostischen Sensitivität der Vorzug gegeben, BAT-Werte werden nur für diese Parameter festgelegt und der Langzeitwert (MCVal) nicht für die Routinediagnostik empfohlen.

Eine fruchtschädigende Wirkung ist für DMF bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes bzw. des BAT-Wertes nicht ausgeschlossen (Schwangerschaftsgruppe B). In der MAK-Begründung von 2017 (Hartwig 2017) wurde mit Blick auf die Voraussetzung für Schwangerschaftsgruppe C festgestellt, dass bei einer Exposition gegen DMF in Höhe von 1 mL/m<sup>3</sup> (3 mg/m<sup>3</sup>) eine fruchtschädigende Wirkung nicht anzunehmen ist. Auf Basis der in Tabelle 3 dargestellten Zusammenhänge zwischen der Luftbelastung und den Konzentrationen der Biomonitoringparameter gilt diese Annahme auch bei 4,75 mg NMF/L Urin, 7,22 mg AMCC/g Kreatinin bzw. 51,4 nmol MCVal/g Globin, wobei auch hierbei die jeweiligen Probenahmezeitpunkte zu beachten sind.

## 10.6 Interpretation der Untersuchungsdaten

Bei der Interpretation von Daten für die DMF-Biomonitoringparameter sind die Parameter-spezifischen Besonderheiten zu beachten (siehe Auswahl der Indikatoren). Insbesondere ist für den Parameter MCVal die lange Kinetik zu beachten, so dass eine Probenahme erst nach mindestens 3 Monaten Exposition erfolgen sollte.

Die BAT-Werte beziehen sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3,0 g/L liegt (WHO 1996). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

**11 Literatur**

- Angerer J, Göen T, Krämer A, Käfferlein HU (1998) N-methylcarbamoyl adducts at the N-terminal valine of globin in workers exposed to N,N-dimethylformamide. *Arch Toxicol* 72: 309–313
- Chang HY, Tsai CY, Lin YQ, Shih TS, Lin YC (2004) Urinary biomarkers of occupational N,N-dimethylformamide (DMF) exposure attributed to the dermal exposure. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 14: 214–221
- Eben A, Kimmeler G (1976) Metabolism studies of N,N-dimethylformamide, III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *Int Arch Occup Environ Health* 36: 243–265
- Hamada M, Abe M, Tokumoto Y, Miyake T, Murakami H, Hiasa Y, Matsuura B, Sato K, Onji M (2009) Occupational liver injury due to N,N-dimethylformamide in the synthetics industry. *Inter Med* 48: 1647–1650
- Hartwig A (Hrsg.) (2017) N,N-Dimethylformamid. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 62. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim;  
<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6812d0062>
- He J, Wang P, Zhu J, Wu G, Ji J, Xue Y (2010) Role of urinary biomarkers of N,N-dimethylformamide in the early detection of hepatic injury among occupational exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 83: 399–406
- Käfferlein HU (2007) Addendum zu N,N-Dimethylformamid. In: Drexler H, Greim H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW)*, 14. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim;  
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6812d0014>
- Käfferlein HU, Angerer J, Leng G, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (2012) N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-cystein (AMCC), N-Hydroxymethyl-N-methylformamid (HMMF) und N-Methylformamid (NMF) in Urin. In: Göen T, Hartwig A (Hrsg) *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material*, 20. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim;  
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bi6812d0020>
- Käfferlein HU, Angerer J, Leng G, Gries W, Eckert E, Ferstl C, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2016) 3-Methyl-5-isopropylhydantoin als Hämoglobinaddukt des N,N-Dimethylformamids und Methylisocyanats. In: Göen T and Hartwig A (Hrsg). *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Biomonitoring methods*, Vol. 1;  
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bi6812d0021a>
- 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
- Mráz 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
- Mráz J, Tureček F (1987) Identification of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine, a human metabolite of N,N-dimethylformamide and N-methylformamide. *J Chromatogr* 414: 399–404
- Schettgen T, Musiol A, Kraus T (2008) Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 22: 2629–2638

- Schettgen T, Scherer G, Sterz K, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (2012) Mercaptursäuren (N-Acetyl-S-(2-carbamoylethyl)-L-cystein, N-Acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cystein, N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cystein, N-Acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-L-cystein, N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-L-cystein) in Urin. In: Göen T, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material, 20. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Seitz M, Kilo S, Eckert E, Müller J, Drexler H, Göen T (2018) Validity of different biomonitoring parameters for the assessment of occupational exposure to N,N-dimethylformamide (DMF). *Arch Toxicol* 92: 2183–2193;  
<https://doi.org/10.1007/s00204-018-2219-7>
- Shieh DB, Chen CC, Shih TS, Tai HM, Wie YH, Chang HY (2007) Mitochondrial DNA alterations in blood of the humans exposed to N,N-dimethylformamide. *Chem Biol Interact* 165: 211–219
- Sohn JH, Min JH, Mi YL, Kang SK, Yang JS (2005) Simultaneous determination of N-hydroxymethyl-N-methylformamide, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methyl-carbamoyl)cysteine in urine samples from workers exposed to N,N-dimethylformamide by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 37: 165–170
- WHO (World Health Organization) (1996) Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Volume 1, World Health Organization, Genf
- Will W, Schulz G, Lewalter J (1996) N,N-Dimethylformamid – Bestimmung in Harn. In: Angerer J, Greim H (Hrsg.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. Deutsche Forschungsgemeinschaft, 12. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Will W, Bader M, Göen T, Hartwig A, MAK Collection (2016) N,N-Dimethylformamide and N,N-Dimethylacetamide – Determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. *MAK Collect Occup Health Saf* 1: 536–553
- 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
- Zhang H, Liu Q, Duan Y (2015) Chronic occupational N,N-dimethylformamide poisoning induced death: a case report. *Forensic Sci Med Pathol* 11: 584–588

**Autoren:** T. Göen, H. Drexler (Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft), A. Hartwig (Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft), MAK Commission (Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft)

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 16.03.2018