

Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:1041–1052  
DOI 10.1007/s00103-015-2210-x  
Online publiziert: 15. August 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015



# Stoffmonographie für N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Metaboliten 5-Hydroxy-NEP (5-HNEP) und 2-Hydroxy-N-ethylsuccinimid (2-HESI) im Urin

## Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

### Zusammenfassung

N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP), ein polares aprotisches Lösemittel, dient in vielen Anwendungsbereichen, z. B. bei Oberflächenbeschichtungen oder in Reinigungsmitteln und Farbentfernern, als Ersatzstoff für das homologe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP). Monitoringstudien weisen darauf hin, dass in der Allgemeinbevölkerung, auch bei Personen ohne berufliche Exposition, Belastungen durch NEP auftreten können, die mit der durch NMP vergleichbar sind. NEP stellt wie NMP aufgrund seiner entwicklungstoxischen und teratogenen Wirkungen eine potenzielle Gesundheitsgefährdung dar. Zur quantitativen Erfassung einer Exposition mit NEP kann die Ausscheidung der beiden Metaboliten 5-Hydroxy-N-ethyl-2-pyrrolidon (5-HNEP) und 2-Hydroxy-N-ethylsuccinimid (2-HESI) im Urin herangezogen werden. Für die Ableitung von HBM-Werten hat die deutsche Kommission Human-Biomonitoring (HBM-Kommission) Bewertungen auf Basis verschiedener toxikologischer Endpunkte vorgenommen und letztlich die BMDL<sub>05</sub> und die BMD<sub>10</sub> für den Endpunkt „verminderte Griffstärke“ aus einer subchronischen Fütterungsstudie an Ratten als Aus-

gangspunkt (point of departure, POD) für die weiteren Ableitungsschritte ausgewählt. Es wurden für die Summe der Metaboliten 5-HNEP und 2-HESI im Urin von Kindern HBM-I- und HBM-II-Werte von 10 bzw. 25 mg/L und im Urin von Erwachsenen HBM-I- und HBM-II-Werte von 15 bzw. 40 mg/L abgeleitet. Diese HBM-Werte sind ebenfalls hinsichtlich reproduktions- und entwicklungstoxischer Effekte protektiv. Bei Überschreiten der HBM-Werte ist zunächst eine Kontrolluntersuchung zu veranlassen. Bei Messwerten oberhalb des HBM-II-Wertes besteht insbesondere für Schwangere Grund zur Besorgnis. Luftmessungen zur Ermittlung der Expositionsquelle können sinnvoll sein. Anamnestisch ist auch der möglichen Hautresorption durch Fragen zur Verwendung von Reinigungsmitteln und Farbentfernern nachzugehen. Da NEP und NMP ähnliche toxische Wirkungen aufweisen, ist eine potenzielle Mischexposition gegenüber beiden Stoffen zu berücksichtigen.

### Abstract

N-Ethyl-2-pyrrolidone (NEP), a polar aprotic solvent, is used in many applications as substitute for the structural analogue N-methyl-2-pyrrolidone (NMP),

e. g. for surface coatings, in cleaning agents and paint strippers. Monitoring studies indicate that individuals within the general public, without occupational exposure, may be exposed to NEP to an extent, which is comparable to NMP. As NMP, NEP presents a potential health hazard due to its developmental toxicity and teratogenicity. Exposure to NEP can be quantified by the determination of the excretion of its urinary metabolites 5-Hydroxy-N-ethyl-2-pyrrolidone (5-HNEP) and 2-Hydroxy-N-ethylsuccinimide (2-HESI). For the derivation of HBM values, the German Human Biomonitoring Commission (HBM commission) evaluated different toxicological endpoints and finally decided on the BMDL<sub>05</sub> and the BMD<sub>10</sub> for the endpoint “reduced grasp intensity” of a subchronic feeding study with rats as point of departure (POD) for further procedural steps. The resulting HBM-I and HBM-II values for the sum of the metabolites 5-HNEP and 2-HESI in the urine of children are 10 resp. 25 mg/l and in the urine of adults are 15 resp. 40 mg/l. If the HBM values are exceeded, a check-up will be necessary at first. Measurements above the HBM-II value give cause for concern, especially for pregnant women. Air measurements to determine the source of exposure can

**Tab. 1** Physikochemische Daten zu N-Ethyl-2-pyrrolidon [3, 4]

Eigenschaft	Wert
Zustand	Flüssig, farblos bis schwach gelblich
Schmelzpunkt	< -75°C
Siedepunkt	212–213°C
Dichte	0,998 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
Dampfdruck	0,18 hPa (20°C)
Verteilungskoeffizient log K <sub>OW</sub>	-0,2 (pH 7,4, 23°C)
Wasserlöslichkeit	Vollständig mischbar (pH 9, 20°C)
pK <sub>s</sub>	0,93 (25°C)

be useful. The possibility of skin absorption from use of cleaning agents and paint strippers should also be traced. As NEP and NMP have similar toxic effects, a potential mixed exposure to both substances has to be taken into account.

### Schlüsselwörter

N-Ethyl-2-Pyrrolidon  
NEP  
Urin  
HBM-Werte  
Human-Biomonitoring  
HBM-Kommission

### Keywords

N-Ethyl-2-pyrrolidone  
NEP  
Urine  
HBM values  
Human Biomonitoring  
HBM commission

### Verzeichnis der Abkürzungen

2-HESI	2-Hydroxy-N-ethylsuccinimid
2-HMSI	2-Hydroxy-N-methylsuccinimid
5-HNEP	5-Hydroxy-N-ethyl-2-pyrrolidon
5-HNMP	5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon
fue	Anteil stoffspezifischer Metaboliten, die mit dem Urin ausgeschieden werden, an zugeführter gesamter Stoffdosis, molare Basis
ESI	Ethylsuccinimid
MSI	Methylsuccinimid
POD	Point of Departure
RAC	Committee for Risk Assessment
TDI/ADI	tolerable daily intake/acceptable daily intake

## 1 Einleitung

Nach Angaben des Herstellers BASF wird N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) (CAS-

Nr. 2687-91-4, EC-Nr. 220-250-6) in der pharmazeutischen, kosmetischen und Elektronik-Industrie eingesetzt, überwiegend für Farben und Drucktinten, als Farbfremder und als Löse- und Reinigungsmittel, z. B. für Polymerrückstände [1]. Es ist in seinen chemischen Eigenschaften dem N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) sehr ähnlich und dient als aprotisches, stark polares organisches Lösungsmittel in vielen Anwendungsbereichen, z. B. für Oberflächenbeschichtungen und in Reinigungsmitteln, als NMP-Ersatzstoff [2].

Die Produktion von NEP in der EU liegt bei über 1000 t/a [3]. Über die Verbreitung in Produkten und über Konzentrationen in Verbraucherprodukten oder Umweltkompartimenten liegen bislang keine Daten vor.

## 2 Physikochemische Eigenschaften und chemische Struktur

Bei Raumtemperatur ist NEP eine farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit mit geringem Dampfdruck und einem aminartigen Geruch. Die wichtigsten physikochemischen Daten für NEP sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Die Strukturformel von NEP ist in **Abb. 1** dargestellt.

## 3 Allgemeines toxikologisches Profil

Daten zur Toxikologie von NEP sind in erster Linie im REACH-Dossier [3] sowie in einem Hintergrunddokument des Committee for Risk Assessment (RAC) der ECHA [4, 5] zusammengestellt. Neuere Daten zur humanen Toxikokinetik

stammen aus einer im Jahr 2014 publizierten Studie von Koch et al. [6].

Das homologe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) bildet an der Luft typischerweise Aerosole, dabei nimmt die Tendenz zur Aerosolbildung mit steigender NMP-Konzentration und Luftfeuchtigkeit sowie abnehmender Temperatur zu. Bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 100 % liegt NMP in Luft ausschließlich als Aerosol vor. Die Dampfsättigungsgrenze von NMP liegt bei Raumtemperatur und einer Luftfeuchtigkeit von 60 % bei etwa 100 ppm (412 mg/m<sup>3</sup>) [7]. Für NEP wird auf Grund der engen Strukturverwandtschaft zu NMP eine ähnliche Tendenz zur Aerosolbildung erwartet.

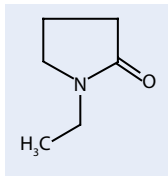
## 3.1 Toxikokinetik

### 3.1.1 Tierexperimentelle Befunde

Es liegen zu NEP keine Angaben vor. Das homologe NMP wird über die Atemwege, oral und dermal rasch und weitgehend vollständig aufgenommen [8, 9]. Befunde an Ratten zur Toxikokinetik von NMP ergaben nach oraler, dermaler bzw. intravenöser Verabreichung vergleichbare Ergebnisse. Demnach wird NMP rasch resorbiert, metabolisiert und binnen 24 Stunden zu 80–90 % in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden [10, 11]. Aufgenommenes NMP verteilt sich in alle Organe. NMP überwindet die Plazentaschranke und erreicht im fetalen eine ebenso hohe Konzentration wie im mütterlichen Blut [9]. Die Metabolisierung von NMP erfolgt sehr rasch in der Leber unter sukzessiver Oxidation des Pyrrolidonrings.

### 3.1.2 Befunde am Menschen

Koch et al. [6] untersuchten den Metabolismus von NEP beim Menschen. Dazu erhielten 3 männliche Probanden im Alter von 40–43 Jahren (Gewicht 83–95 kg, keine bekannte berufliche NEP-Exposition) mit dem Frühstück eine orale Einzeldosis von 20,9 mg NEP (220–250 µg/kg KG). Der Urin wurde über einen Zeitraum von 4 Tagen vollständig gesammelt und die in Analogie zur Verstoffwechslung von NMP gebildeten Metaboliten 5-HNEP und 2-HESI mittels GC-MS mit Isotopenverdünnung quantifiziert. Beide Metabo-

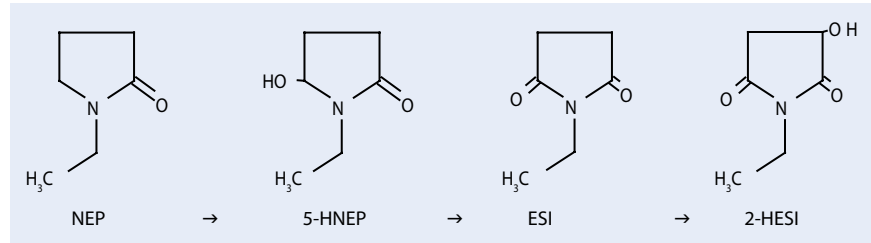


**Abb. 1** ◀ Strukturformel von N-Ethyl-2-pyrrolidone (NEP)

liten wurden in allen Urinproben nachgewiesen und machten in dem erfassten Zeitraum 50,5 % (Bereich: 45,9–55,4 %) der verabreichten Dosis aus. Auf 5-HNEP entfielen 28,9 % (27,8–30,1 %), auf 2-HESI 21,6 % (17,2–26,9 %). Der Hauptanteil des 5-HNEP wurde bereits am ersten Tag ausgeschieden (26,4 %), danach fiel die Ausscheidung rasch ab (2,3 % am zweiten Tag). Dagegen stieg die Exkretion von 2-HESI vom ersten Tag (6,9 %) zum zweiten Tag (8,2 %) leicht an und fiel erst danach ab. Die Halbwertszeit im Urin war mit etwa 7 h für 5-HNEP deutlich kürzer als für 2-HESI mit 27 h. Das Maximum der Konzentration im Urin wurde im Fall von 5-HNEP mit 7,5 mg/L nach 7,2 h, von 2-HESI mit 1,7 mg/L hingegen erst nach 18,1 h erreicht. Auch am vierten Tag wurden noch 2,1 % der zugeführten Dosis als 2-HESI im Urin ausgeschieden, während 5-HNEP zu diesem Zeitpunkt nur noch in Spuren im Urin nachweisbar war (alle Angaben bezogen auf die Konzentration pro Urinvolumen).

Die analog zu NMP verlaufende Metabolisierung von NEP ist in **Abb. 2** dargestellt.

Von dem analogen NMP wurden vom Menschen nach oraler Verabreichung 43,8 % der Dosis als 5-HNMP und 19,7 % als 2-HMSI (jeweils Mittelwerte von 3 Freiwilligen) innerhalb von 4 Tagen über den Urin ausgeschieden [12]. Diese Anteile für die NMP Metabolite stimmen gut mit den für NEP ermittelten Anteilen [6] überein, wobei der 5-HNEP Anteil von ca. 29 % bei NEP etwas geringer ist als der 5-HNMP Anteil von ca. 44 % bei NMP. Gegenläufig dazu ist der 2-HESI Anteil bei NEP (ca. 22 %) etwas grösser als der 2-HMSI Anteil bei NMP (ca. 20 %). Die Autoren der NEP Studie mutmaßen, dass der Unterschied der Alkyl-Seitenkettenlänge möglicherweise einen Einfluss auf die leicht unterschiedliche Gewichtung der Metabolisierung der beiden Alkyl-Pyrrolidone hat.



**Abb. 2** ▲ Metabolismus von NEP beim Menschen [6]

Ferner betonen die Autoren, dass neben den 2 gemessenen Hauptmetaboliten weitere (nicht gemessene) Metaboliten wie ESI oder 2-Pyrrolidone, oder unmetabolisiertes NEP den über den Urin ausgeschiedenen NEP Dosisanteil erhöhen.

### 3.2 Akute Toxizität

Es liegen Daten aus dem REACH-Stoffdatensatz vor [3].

Die akute Toxizität von NEP nach oraler, inhalativer oder dermalen Verabreichung ist gering. Eine Studie zur oralen Toxizität ergab bei Ratten eine LD<sub>50</sub> von ca. 3200 mg/kg KG. Als Symptome wurden erschwerte Atmung, Apathie, Gleichgewichtsstörungen, Atonie und Lähmungen beschrieben. Postmortal fanden sich in der Autopsie Herzerweiterung, blasse Nieren, Blutstau und Ödeme in der Lunge und ein atonischer Darmtrakt. Die vierstündige inhalative Exposition („head only“) von Ratten gegenüber einem NEP-Dampf-Aerosol-Gemisch (Test gemäß OECD-Richtlinie 403) [13] verursachte im Anschluss an die Exposition beschleunigte Atmung, Fellsträuben, zusammengekauerte Haltung und in der Woche nach der Exposition vorübergehend verzögerte Gewichtszunahme; die LC<sub>50</sub> lag bei > 5100 mg/m<sup>3</sup>. Nach dermalen Verabreichung von 2000 mg/kg KG auf die rasierte Rückenfläche von Ratten (Test nach OECD-Richtlinie 402) [14] wurden keine systemischen Wirkungen beobachtet (LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg KG).

### 3.3 Haut- und Schleimhautreizung

Es liegen Daten aus dem REACH-Stoffdatensatz vor [3]. Danach führt die unverdünnte Testsubstanz im Standardtest gemäß OECD-Richtlinie 405 [15] am Auge von Kaninchen zu schwerwiegenden Au-

genschäden. Auf der Haut von Kaninchen verursachte die unverdünnte Testsubstanz im Test gemäß OECD-Richtlinie 404 [16] eine vorübergehende Rötung, die Substanz wurde nicht als hautreizend bewertet.

### 3.4 Sensibilisierung

Im LLNA (Local Lymph Node Assay) an der Maus gemäß OECD-Richtlinie 429 [17] ergaben sich keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung [3].

### 3.5 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Toxische Wirkungen von NEP wurden in einer subakuten Inhalationsstudie und in je einer subchronischen Studie mit oraler bzw. inhalativer Verabreichung an Ratten untersucht (**Tab. 2**). Zur dermalen Exposition liegen keine Daten vor.

In einer subakuten Inhalationsstudie (gemäß OECD-Richtlinie 412) [18] mit einem Dampf-Aerosolgemisch wurden ab der mittleren Konzentration von 200 mg/m<sup>3</sup> unmittelbar im Anschluss an die Exposition Reizeffekte an Augen und Schleimhäuten festgestellt [19]. Histologisch fanden sich bei dieser und bei der höchsten Konzentration von 400 mg/m<sup>3</sup> in beiden Geschlechtern fokale Degeneration und Regeneration des olfaktorischen Epithels der Nase, bei Weibchen bei 400 mg/m<sup>3</sup> auch im Kehlkopf. Bei der höchsten Dosis war bei den Männchen die Gewichtszunahme vorübergehend vermindert. Substanzbedingte systemische Veränderungen von Organen oder klinisch-chemischer Parameter zeigten sich nicht. Als NOAEC für lokale Effekte leiteten die Autoren eine Konzentration von 80 mg/m<sup>3</sup> ab.

In der nachfolgenden subchronischen Inhalationsstudie (gemäß OECD-

**Tab. 2** Ergebnisse zur Wirkung von NEP nach wiederholter Verabreichung

Spezies, Stamm, Geschlecht <sup>a</sup> , Anzahl <sup>b</sup>	Dauer	Verabreichung, Dosis	NOAEL <sup>c</sup>	Effekte/Anmerkungen	Quelle
Ratte, Wistar, m/w, 10/5	28 d	6 h/d, 5 d/Woche, 0, 80, 200, 400 mg/m <sup>3</sup> , „head-nose only“, als Dampf-Aerosol-Gemisch (MMAD 0,89–3,20 µm)	80 mg/m <sup>3</sup>	80 mg/m <sup>3</sup> : keine systemischen Effekte; ≥ 200 mg/m <sup>3</sup> : Reizeffekte an Augen und Schleimhäuten, Degeneration/Regeneration im olfaktorischen Epithel der Nase; 400 mg/m <sup>3</sup> : ♂ KG-Zunahme vorübergehend ↓, ♀ Epithelveränderungen im Kehlkopf	[19]
Ratte, Wistar, m/w, 10/10	13 Wochen	6 h/d, 5 d/Woche, 0, 30, 60, 200 mg/m <sup>3</sup> , „head-nose only“, als Dampf	60 mg/m <sup>3</sup> (lokal), 200 mg/m <sup>3</sup> (systemisch)	200 mg/m <sup>3</sup> : Degeneration/Regeneration des olfaktorischen Epithels, keine systemischen Effekte; ≤ 60 mg/m <sup>3</sup> : keine lokalen oder systemischen Effekte	[21]
Ratte, Wistar, m/w, 10/10	3 Monate	Futter, 0, 100, 300, 1000 mg/(kg KG × d)	♀: 100 mg/(kg KG × d) ♂: < 100 mg/(kg KG × d)	≥ 100 mg/kg KG/d: ♂: Lebergewicht ↑ mit Hypertrophie von Hepatozyten, Nierengewicht ↑, Niere mit basophilen Tubuli und hyalinen Tröpfchen, ♀ ohne Effekt; ≥ 300 mg/kg KG/d: Endgewicht, Futterverbrauch und KG-Zunahme ↓, Lebergewicht ↑, veränderte klinisch-chemische Parameter, Griffstärke ♂ ↓ (-33%); 1000 mg/kg KG/d: Lebergewicht ↑ mit Hypertrophie von Hepatozyten, veränderte klinisch-chemische Parameter, ♀ motorische Aktivität ↓, Griffstärke ♂ ↓ (-40,1%), ♂ erhöhte Zahl abnormer Spermien	[23]

<sup>a</sup>m Männchen, w Weibchen.

<sup>b</sup>Anzahl Männchen/Weibchen je Dosisgruppe.

<sup>c</sup>nach Angabe der Autoren der Studie.

Richtlinie 413) [20] gegenüber NEP (ca. 90 % Dampf) waren bei der niedrigen und mittleren Konzentration von 30 bzw. 60 mg/m<sup>3</sup> keine substanzbedingten Effekte zu verzeichnen [21]. Die höchste Konzentration von 200 mg/m<sup>3</sup> führte bei allen Tieren lokal zu degenerativen und regenerativen Veränderungen im olfaktorischen Epithel; systemische substanzbedingte Effekte traten nicht auf. Die Autoren der Studie geben eine NOAEC für lokale Effekte von 60 mg/m<sup>3</sup> an.

In einer subchronischen Fütterungsstudie (gemäß OECD-Richtlinie 408) [22, 23] mit NEP-Verabreichung von 0, 100, 300 bzw. 1000 mg/(kg KG × d) trat bei allen NEP-exponierten Männchen und bei den Weibchen der mittleren und höchsten Dosis eine dunkelgelbe bis orange-farbene Verfärbung des Urins auf. Diese Verfärbung ist substanzbedingt und auf die Ausscheidung des Stoffs bzw. von Metaboliten desselben zurückzuführen. Sie zeigt somit die systemische Verfügbarkeit an, stellt aber keinen adversen toxischen Effekt dar. Bereits die niedrigste Dosis von 100 mg/(kg KG × d) verursachte bei den Männchen eine zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten und ein erhöhtes Lebergewicht. Bei den Männchen war außerdem auch das Nierengewicht erhöht und in der Nie-

re fanden sich basophile Tubuli und Ansammlungen hyaliner Tröpfchen. Bei den Weibchen traten bei der niedrigsten Dosis keine behandlungsbedingten Effekte auf. Ab der mittleren Dosis von 300 mg/(kg KG × d) waren bei Männchen und Weibchen Gewichtszunahme und Endgewicht sowie Futteraufnahme vermindert. Bei den Männchen war außerdem die Griffstärke vermindert.

In der Functional Observational Battery (FOB) zeigte sich bei den Männchen ab 300 mg/(kg KG × d) eine verminderte Griffstärke der Vorderbeine. Klinisch-chemisch war im Blut bei den Männchen der Gehalt an Gesamtbilirubin, bei den Weibchen an Gesamtprotein und Albumin vermindert. In beiden Geschlechtern war das Lebergewicht erhöht. Bei der höchsten Dosis von 1000 mg/(kg KG × d) zeigte sich auch bei den Weibchen eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen. Im Blut bzw. -serum waren mehrere hämatologische und klinisch-chemische Parameter verändert (beide Geschlechter: Plättchenzahl, Phosphat, Calcium, Cholesterin und Triglyceride erhöht, Prothrombinzeit verkürzt, Kreatinin vermindert, bei den Männchen außerdem Chlorid, Glucose und Gesamtbilirubin, bei den Weibchen Gesamtprotein und Albumin vermindert).

Bei den Weibchen war die motorische Aktivität vermindert. Letzteres wird von den Autoren der Studie auf die systemische Toxizität zurückgeführt. Bei den Männchen fand sich eine vermehrte Zahl anomaler Spermien, jedoch keine Veränderung der Spermienzahl oder -beweglichkeit oder der Histologie der Hoden. Als NOAEL geben die Autoren der Studie eine Dosis von 100 mg/(kg KG × d) für Weibchen und von < 100 mg/(kg KG × d) für Männchen an. Dabei wird die zentrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen von den Studienautoren als Anzeichen einer Induktion des Cytochroms P450 und somit als adaptiver Prozess ohne Hinweise auf zytotoxische Effekte gewertet. Ebenso werden die ab 100 mg/(kg KG × d) auftretenden Veränderungen in der Niere männlicher Ratten von den Autoren der Studie als anfängliche Stadien der spezies- und geschlechtsspezifischen α<sub>2</sub>-Nephropathie gesehen, die für den Menschen nicht relevant ist. Das erhöhte relative Nierengewicht der Weibchen wird als Folge des verminderten Körperendgewichts angesehen und damit auf die generelle systemische Toxizität zurückgeführt.

## 3.6 Gentoxizität

Zur genotoxischen Wirkung von NEP liegen Daten aus dem REACH-Stoffdaten-satz vor [3].

### 3.6.1 In vitro

In Tests gemäß OECD-Richtlinie 471 [24] an Bakterien (Ames-Test an mehreren Stämmen von *Salmonella typhimurium* sowie *Escherichia coli*) mit und ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem trat keine mutagene Wirkung auf. In einem HPR-Test mit Säugerzellen (Ovarzellen des Chinesischen Hamsters) gemäß OECD-Richtlinie 476 [25] wurden durch die Substanz in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System keine Mutationen hervorgerufen [3].

### 3.6.2 In vivo

In einem Mikronukleustest gemäß OECD-Richtlinie 474 [26] an Mäusen verursachte die Testsubstanz nach oraler Verabreichung von Dosen bis in den akut toxisch wirkenden Bereich keine Zunahme der Zahl polychromatischer Erythrozyten mit Mikrokernen. In einem weiteren Test gemäß OECD-Richtlinie 475 [27] an Mäusen führte die Testsubstanz nach oraler Verabreichung nicht zur vermehrten Bildung von Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen [3].

## 3.7 Kanzerogenität

Es liegen keine Angaben vor.

## 3.8 Wirkung auf Reproduktion und Entwicklung

Befunde am Menschen liegen nicht vor. Die tierexperimentellen Studien, bei denen die Effekte von NEP auf die Reproduktion und die embryonale Entwicklung untersucht wurden, sind in den folgenden Kapiteln dargestellt.

### 3.8.1 Reproduktionstoxizität

Nach Angaben im Registrierungsdossier zu NEP wurde eine 2-Generationenstudie an Ratten angeregt. Über eine entsprechende Studie liegen keine Angaben vor.

In einer subchronischen Studie an Ratten traten nach oraler Verabreichung von 1000 mg NEP/(kg KG × d) bei den Männ-

chen Veränderungen der Spermien auf (siehe Kap. 3.5).

### 3.8.2 Entwicklungstoxizität

Es liegen Ergebnisse zu mehreren nach OECD-Richtlinie 414 [28] oder damit in Übereinstimmung durchgeführten Untersuchungen an Kaninchen und Ratten mit dermalen und oraler Verabreichung vor [3].

#### Untersuchungen mit dermalen Exposition

In einer Studie mit dermalen Exposition von Himalaya-Kaninchen wurden Gruppen von je 25 künstlich befruchteten Weibchen vom 6.–28. Tag der Gestation (GD 6–28) mit Dosierungen von 0, 100, 300 bzw. 1000 mg NEP/(kg KG × d) behandelt [4]. Dazu wurde die Testsubstanz täglich als Lösung in Wasser (Konzentration 33,3%) auf die intakte rasierte Rückenhaut aufgetragen, die Fläche semiokklusiv abgedeckt, verbliebenes Material nach 6 h abgewaschen und die Haut getrocknet. Die Tiere wurden am 29. Tag getötet und untersucht.

Die Haut der Tiere ließ keine Veränderungen erkennen. Alle Tiere der höchsten Dosierung zeigten eine orangefarbene bis rötliche Färbung des Urins. Dies stellt keinen adversen toxischen Effekt dar, sondern wird (wie im Fall von NMP) auf gefärbte Abbauprodukte von NEP zurückgeführt und belegt somit die systemische Verfügbarkeit der Testsubstanz. Bei der höchsten Dosierung zeigte sich eine im Vergleich zur Kontrolle verminderte Futterraufnahme (–17% über den gesamten Behandlungszeitraum). Zu Anfang der Behandlung (GD 6–9) waren signifikanter Gewichtsverlust und signifikant verminderte Gewichtszunahme zu verzeichnen, im späteren Verlauf und über die gesamte Zeit betrachtet waren die Effekte nicht mehr signifikant. Die um das Uterusgewicht korrigierte Körpergewichtszunahme wurde nicht signifikant beeinflusst und war bei allen Gruppen ähnlich. Auswirkungen der Behandlung auf Reproduktionsparameter, insbesondere Postimplantationsverluste und Fötusgewicht, waren nicht zu verzeichnen. Bei einem Fötus in der höchsten Dosierung wurde das Auftreten einer Gaumenspalte berichtet, die Inzidenz liegt nach

Angaben des RAC [4] noch im Bereich historischer Kontrollen. Eine signifikante Zunahme viszeraler Fehlbildungen insgesamt oder spezieller Natur war ebenfalls nicht zu verzeichnen. Es wurden jedoch einzelne Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems beobachtet, insbesondere das Fehlen der Arteria subclavia bei je einem Fötus der mittleren und höchsten Dosierung, eine Veränderung, die in historischen Kontrollen nie berichtet wurde. Weiterhin traten Defekte des Ventrikelseptums und Dextrokardie häufiger als in der historischen Kontrolle auf, wobei die betroffenen drei Föten alle demselben Wurf entstammten. In der höchsten Dosierung traten außerdem vermehrt (und häufiger als in historischen Kontrollen) 13. Rippen als Skelettvariationen auf, jedoch keine -fehlbildungen.

In einer entsprechenden Studie wurden Gruppen von je 25 trächtigen Wistar-Ratten vom 6.–19. Tag der Gestation (GD 6–19) mit Dosierungen von 0, 200, 400 bzw. 800 mg NEP/(kg KG × d) dermal behandelt [4]. Dazu wurde die Testsubstanz, wie im Versuch mit Kaninchen beschrieben, täglich für 6 h dermal semiokklusiv aufgebracht und verbliebenes Material nach 6 h abgewaschen. Die Tiere wurden am 20. Tag getötet und untersucht.

Die Haut der Tiere ließ keine Veränderungen erkennen. Ähnlich wie bei den Kaninchen war bei der mittleren und höchsten Dosierung eine rötliche oder orangefarbene Färbung des Urins festzustellen, die die systemische Verfügbarkeit des NEP belegt. Bei der höchsten Dosierung war der Futterverbrauch der Tiere über den Behandlungszeitraum reduziert, bei der mittleren Dosis vom GD 6–8. Über den gesamten Behandlungszeitraum betrachtet war die Gewichtszunahme bei der höchsten Dosierung (um 22%) vermindert, bei der höchsten und mittleren Dosierung auch das um das Uterusgewicht korrigierte Körpergewicht. Das Fötusgewicht war bei der höchsten Dosierung leicht (–11%) im Vergleich zur Kontrolle und den anderen Dosierungen vermindert; es ist unklar, ob dies eine direkte fetotoxische Wirkung darstellt oder auf maternale Effekte zurückzuführen ist. Bei drei Föten eines Wurfs der Kontrollgruppe traten externe Fehlbildungen in Form

eines Nabelschnurbruchs auf. Andere externe Fehlbildungen oder Variationen traten nicht auf, ebenso wenig viszerale Fehlbildungen oder Variationen. Fehlbildungen des Skeletts wurden in je einem Fötus jeder Dosisgruppe beobachtet. Die Inzidenz von Skelettvariationen zeigte keine Dosisabhängigkeit und/oder lag im Bereich historischer Kontrollen, lediglich überzählige 14. Rippen traten in der höchsten Dosierung signifikant häufiger und häufiger als in historischen Kontrollen auf.

Die niedrigsten Dosierungen, die in diesen Studien noch signifikante entwicklungstoxische bzw. teratogene (und schwache maternal-toxische) adverse Effekte zeigten (LOAEL) bzw. nicht mehr zeigten (NOAEL), waren folgende:

Dermal, Kaninchen, Verabreichung vom Gestationstag 6–28: LOAEL 1000 mg/(kg KG × d), NOAEL 300 mg/(kg KG × d) [4].

Dermal, Ratte, Verabreichung vom Gestationstag 6–19: LOAEL 800 mg/(kg KG × d), NOAEL 400 mg/(kg KG × d) [4].

#### Untersuchungen mit oraler Exposition

In einer Untersuchung an künstlich befruchteten Himalaya-Kaninchen erhielten die Tiere vom 6.–28. Tag der Trächtigkeit (GD 6–28) täglich per Schlundsonde 0, 20, 60 bzw. 200 mg NEP/(kg KG × d) [4]. Die Tiere wurden am 29. Tag getötet und untersucht.

Wie in anderen Versuchen trat nach Verabreichen des NEP eine orangefarbene bis rötliche Verfärbung des Urins auf. Bei der höchsten Dosierung war die Körpergewichtszunahme vom GD 6–29 numerisch und über den gesamten Verlauf der Trächtigkeit (GD 0–29) signifikant im Vergleich zur Kontrolle vermindert. Das um das Uterusgewicht korrigierte Körpergewicht am GD 29 unterschied sich nicht. Das relative, nicht aber das absolute Gewicht von Leber und Nieren war bei der höchsten Dosierung signifikant erhöht. Im Blut war die Aktivität der Alanin-Aminotransferase (ALT) ab der mittleren, der  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) bei der höchsten Dosis leicht erhöht. Dies wird von den Autoren der Studie als Hinweis auf eine leichte Schädigung gewertet. Auch die ab der mittleren Dosis leicht erhöhten Spiegel an Calcium und anorga-

nischem Phosphat werden als substanzbedingte Veränderungen, jedoch mit unklarer Pathogenese angesehen. Eine histologische Untersuchung der Organe wurde nicht vorgenommen.

Reproduktionsparameter, insbesondere die Zahl an Postimplantationsverlusten und das Fötusgewicht, wurden durch die Behandlung mit NEP nicht signifikant beeinflusst. Als externe Fehlbildungen wurden bei der mittleren Dosierung eine Spina bifida, in der höchsten Dosierung eine Meningocele festgestellt. Beide Fehlbildungen sind sehr selten und wurden in den historischen Kontrollen nie verzeichnet. Die Zahl an Würfen mit Skelettfehlbildungen war bei der höchsten Dosierung signifikant erhöht. 2 Föten aus der Gruppe mit der höchsten Dosierung und ein Fötus aus der Kontrollgruppe wiesen eine viszerale Fehlbildung in Form eines Ventrikelseptumdefekts auf, die Inzidenz lag noch innerhalb des Bereichs historischer Kontrollen. Würfe mit Föten, die Skelettfehlbildungen aufwiesen, traten bei der höchsten Dosierung signifikant häufiger auf. Betroffen waren in erster Linie Brustbein, Wirbelsäule, Rippen und Schädelknochen. Die Häufigkeit, mit der bestimmte Skelettfehlbildungen bei den einzelnen Dosierungen auftraten, ließ keine klare Dosisabhängigkeit erkennen.

Zur genaueren Untersuchung möglicher Effekte wurde eine zweite, ergänzende Studie durchgeführt [4]. Dabei wurden die Kaninchen gegenüber Dosen von 0 bzw. 220 mg/(kg KG × d) nach demselben Schema wie in der vorherigen Studie exponiert. Wie in anderen Studien war der Urin der mit NEP behandelten Tiere orange bis rötlich verfärbt. Die Futteraufnahme der exponierten Tiere war anfänglich und zwischenzeitlich während der Behandlung reduziert. Die Gewichtszunahme NEP-behandelter Tiere war, betrachtet über den gesamten Behandlungszeitraum oder auch die gesamte Dauer der Trächtigkeit, niedriger als die der Kontrollen. Das um das Uterusgewicht korrigierte Körpergewicht am Ende des Versuchszeitraums unterschied sich nicht. Absolutes und relatives Lebergewicht waren erhöht. Veränderungen verschiedener klinisch-chemischer Parameter weisen auf Veränderungen im Leberstoffwechsel mit einer Induktion mikro-

somaler Enzyme hin, die leicht erhöhte Alanin-Aminotransferase – Aktivität auf eine leichte Leberschädigung.

In der mit NEP behandelten Gruppe war das Fötusgewicht im Vergleich zur Kontrolle signifikant erniedrigt, weitere Reproduktionsparameter waren nicht verändert. Wie in der vorherigen Untersuchung bei 200 mg/(kg KG × d) war die Zahl an Würfen mit Fehlbildungen irgendeiner Art signifikant erhöht. Aufgeschlüsselt zeigte sich eine signifikante Erhöhung externer und viszeraler Fehlbildungen sowie viszeraler Variationen. Außerdem waren vermehrt Föten mit Fehlbildungen des Skeletts zu verzeichnen. Die meisten der beobachteten Fehlbildungen waren, wie etwa Gaumenspalten, fehlende Arteria subclavia oder Wirbelschäden, schwerwiegender Natur und traten häufiger auf als in historischen Kontrollen.

In einer Studie an Sprague-Dawley-Ratten erhielten 19–24 trächtige Weibchen/Gruppe vom 6.–20. Tag der Trächtigkeit per Schlundsonde 0, 50, 250, 500 bzw. 750 mg NEP/(kg KG × d) als wässrige Lösung verabreicht [29]. Die Tiere wurden am 21. Tag getötet und untersucht.

Außer einer hellgelben Färbung des Urins traten keine klinischen Veränderungen auf. Die maternale Gewichtszunahme war am GD 6–9 bei allen Dosierungen vermindert, bei 250 mg/(kg KG × d) außerdem am GD 15–18, bei 500 mg/(kg KG × d) vom GD 15–21 und bei 750 mg/(kg KG × d) vom GD 12–21. Die um das Gewicht des graviden Uterus korrigierte Körpergewichtszunahme und das entsprechend korrigierte Körpergewicht am 21. Tag waren nicht vermindert. Die Futteraufnahme war bei den beiden niedrigsten Dosierungen anfänglich (GD 6–9), bei der zweithöchsten Dosierung vom GD 6–12 und bei der höchsten auch zu späteren Phasen bis zum Ende der Trächtigkeit signifikant reduziert.

Die Anzahl an Implantationen war bei allen Dosierungen ähnlich. Bei den beiden höchsten Dosierungen traten signifikant häufiger Postimplantationsverluste auf, die in erster Linie auf späte Resorptionen zurückzuführen sind. Das Fötusgewicht war ab der Dosierung von 250 mg/(kg KG × d) signifikant und dosisabhängig zunehmend reduziert (–7, –28, –42% der Kontrolle). Die Inzidenz von Föten sowie von Würfen,

bei denen Fehlbildungen jeglicher Art auftraten, war in den beiden höchsten Dosierungen signifikant und dosisabhängig erhöht. Aufgeschlüsselt zeigte sich eine signifikante Zunahme externer sowie skelettaler Fehlbildungen ab 500 mg/(kg KG × d) und viszeraler Fehlbildungen bei 750 mg/(kg KG × d); Skelettvariationen traten bereits ab 250 mg/(kg KG × d) häufiger auf. Bei den Fehlbildungen handelte es sich um meist schwere Fehlbildungen, wie Ödeme, Analatresie mit fehlendem Schwanz, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Skelettdeformationen wie etwa zusammengewachsene zervikale Wirbelbögen. Bei allen hier aufgetretenen Fehlbildungen handelt es sich um prinzipiell seltene Fehlbildungen, deren Inzidenz die der historischen Kontrolle überstieg.

#### Fazit der Studien zur Entwicklungstoxizität

Nach den Befunden dieser Studien hat NEP nach Einschätzung des RAC [4]:

- adverse Effekte auf das Fötusgewicht von Kaninchen nach oraler und von Ratten nach dermalen sowie oraler Verabreichung,
- Effekte auf Postimplantationsverluste (insbesondere durch späte Resorptionen) bei Ratten nach oraler Verabreichung,
- teratogene Wirkungen (Erzeugte Fehlbildungen bei Kaninchen nach dermalen und oraler sowie bei Ratten nach oraler Verabreichung. Diese bestanden bei beiden Spezies in Fehlbildungen des Skeletts nach oraler Verabreichung sowie in seltenen kardiovaskulären Fehlbildungen bei Ratten nach oraler, bei Kaninchen nach dermalen und oraler Verabreichung.)

Die entwicklungstoxischen Effekte von NEP, insbesondere die auftretenden Fehlbildungen bei Ratten nach oraler Verabreichung, ähneln denen durch N-Methylpyrrolidon (NMP).

Die niedrigsten Dosierungen, die in den o.g. Studien noch signifikante entwicklungstoxische bzw. teratogene (und zugleich schwach maternal-toxische) adverse Effekte zeigten (LOAEL), und die höchsten Dosierungen ohne adverse Effekte (NOAEL) waren folgende:

Oral (Schlundsonde), Kaninchen, Verabreichung vom Gestationstag 6–28:

LOAEL 200 mg/(kg KG × d), NOAEL 60 mg/(kg KG × d) [4];

Oral (Schlundsonde), Ratte, Verabreichung vom Gestationstag 6–20:

LOAEL 250 mg/(kg KG × d), NOAEL 50 mg/(kg KG × d) [4].

Die genannten Effekte wurden z. T. bei Dosierungen beobachtet, die schwach maternal-toxische Wirkungen wie zeitweilig verminderte Futteraufnahme oder verminderte Gewichtszunahme hatten. Die entwicklungstoxischen Effekte und Fehlbildungen können aber in der Gesamtbetrachtung nicht mit den maternal-toxischen Wirkungen korreliert werden und werden daher vom RAC der ECHA als spezifisch und nicht als sekundäre Folgen maternaler Toxizität angesehen [4].

### 3.9 Sonstige Effekte

#### Neurotoxizität

Die subchronische orale Exposition von Ratten führte ab 300 mg NEP/(kg KG × d) zu verminderter Griffstärke und reduzierter motorischer Aktivität (siehe Kap. 3.5). Es ist nicht untersucht, ob dies auf einer spezifischen neurotoxischen Wirkung von NEP beruht oder mit der allgemeinen systemisch toxischen Wirkung der Substanz in Zusammenhang steht. Weiterführende Untersuchungen liegen nicht vor.

## 4 Vorliegende Bewertungen und Ableitung tolerabler Dosen

Bei der Registrierung als Industriechemikalie nach der europäischen Chemikalienverordnung REACH sind DNEL-Werte (siehe [Tab. 3](#)) abgeleitet und im Registrierungsdatensatz veröffentlicht worden [3]. Die kritischen Studien und die zur Ableitung herangezogenen Extrapolationsfaktoren sind im Stoffdatensatz nicht im Einzelnen offengelegt.

Aufgrund der in den Studien zur Entwicklungstoxizität durch NEP bewirkten vermehrten Postimplantationsverluste, der Gewichtsreduktion bei den Foeten und der Induktion von Fehlbildungen wurde für NEP in Analogie zum Struktur-analogen NMP eine Einstufung als reproduktionstoxisch, Kategorie 1B – H360D

(„Kann das Kind im Mutterleib schädigen“) vorgeschlagen [4]. Eine quantitative Bewertung wurde dabei nicht vorgenommen.

## 5 Ableitung eines HBM-Wertes

Die HBM-Kommission hat in ihrem Grundsatzpapier mögliche Ableitungswege für HBM-Werte skizziert und die Voraussetzungen zur Ableitung von HBM-Werten aus tierexperimentellen Studien formuliert [30].

### 5.1 Voraussetzung 1: Vorliegen eines anerkannten TDI/ADI-Wertes oder einer geeigneten Schlüsselstudie zur Toxizität

Ein anerkannter TDI/ADI-Wert liegt nicht vor.

Die bei der Registrierung als Industriechemikalie nach der europäischen Chemikalienverordnung REACH von der Herstellerfirma abgeleiteten DNEL-Werte (siehe [Tab. 3](#)) sind von der Verwendung ausgeschlossen, da die kritischen Studien und die zur Ableitung herangezogenen Extrapolationsfaktoren im Stoffdatensatz nicht im Einzelnen offengelegt wurden [30].

Gemäß Grundsatzpapier [30] sollte als Schlüsselstudie bevorzugt eine Studie ausgewählt werden, die den für den Menschen relevanten Expositionsweg simuliert. Für NEP ist aufgrund der Anwendung als Ersatzstoff für NMP zu vermuten, dass in erster Linie die inhalative Exposition, daneben die dermale, bestimmend sein dürfte. Hinsichtlich der Wirkung bei inhalativer Exposition liegt neben einer Studie zur subakuten inwischen auch eine zur subchronischen Exposition von Ratten vor [21]. In dieser Studie wurden bei der höchsten eingesetzten Dampfkonzentration von 200 mg/m<sup>3</sup>, wie zuvor in der subakuten Studie bei derselben Konzentration, zwar lokale Wirkungen auf die Schleimhäute der Nase, jedoch keine systemisch-toxischen Wirkungen beobachtet. Damit werden diese Befunde nicht zur Ableitung von HBM-Werten herangezogen.

Eine denkbare Ableitung auf Basis tierexperimenteller Studien mit dermalen

Tab. 3 DNEL-Werte für NEP		
DNEL	Arbeitnehmer	Verbraucher
<i>Akute/Kurzzeit Exposition – systemische Effekte</i>		
Dermal (mg/kg KG/d)	–	–
Inhalation (mg/m <sup>3</sup> )	(80) (NOAEC: k.A.)	40
Oral (mg/kg KG/d)	–	–
<i>Akute/Kurzzeit Exposition – lokale Effekte</i>		
Inhalation (mg/m <sup>3</sup> )	80 (NOAEC: k.A.)	40
<i>Langzeit Exposition – systemische Effekte</i>		
Dermal (mg/kg KG/d)	8 (NOAEL: 12,5)	5 (NOAEL: 20)
Inhalation (mg/m <sup>3</sup> )	(40) (NOAEC: k.A.)	10
Oral (mg/kg KG/d)	–	2,5 (NOAEL: 40)
<i>Langzeit Exposition – lokale Effekte (Atemtrakt)</i>		
Inhalation (mg/m <sup>3</sup> )	40	10

KG Körpergewicht, k.A. keine Angaben

Verabreichung wird wegen der Schwierigkeiten bei der Extrapolation, insbesondere hinsichtlich der Unterschiede in der dermalen Resorption bei Nagern und beim Menschen als zu unsicher angesehen.

Für die Ableitung werden daher Daten zur oralen Exposition herangezogen. Die niedrigsten Dosen, die in den Studien zur Entwicklungstoxizität noch signifikante adverse Effekte zeigten, und die höchsten Dosen ohne adverse Effekte waren

bei Kaninchen 200 mg/(kg KG × d) (LOAEL) und 60 mg/(kg KG × d) (NOAEL) sowie

bei Ratten 250 mg/(kg KG × d) (LOAEL) und 50 mg/(kg KG × d) (NOAEL).

Nach Prüfung der Daten zu den verschiedenen untersuchten Parametern wurde die in Abhängigkeit von der NEP-Dosis bei Ratten ermittelte Abnahme des Fötusgewichtes am Ende der Gestation als geeignet für eine Benchmarkberechnung angesehen. Diese mittels des Programms BMDS 4.20 der US EPA durchgeführte Berechnung ergab nach dem Hill-Modell eine BMDL<sub>05</sub> von 206 mg/(kg KG × d) und eine BMD<sub>10</sub> von 286 mg/(kg KG × d). Letzterer Wert entspricht dem LOAEL der entsprechenden Studie von 250 mg/(kg KG × d); der Wert für die BMDL<sub>05</sub> hingegen liegt deutlich über dem NOAEL von 50 mg/(kg KG × d).

Dagegen ergab die Betrachtung des Endpunktes „verminderte Griffstärke“ aus der subchronischen Fütterungsstudie an Ratten nach dem Benchmark-Dose-Verfahren im Vergleich zu den für diese

Studie ermittelten NOAEL- und LOAEL-Werten Folgendes:

BMDL<sub>05</sub>: 90 mg/(kg KG × d), liegt im Bereich des NOAEL von 100 mg/(kg KG × d);

BMD<sub>10</sub>: 250 mg/(kg KG × d), liegt etwas unter dem LOAEL von 300 mg/(kg KG × d).

Die niedrigsten BMDL<sub>05</sub>, die als POD zur Ableitung eines HBM-I-Werts herangezogen werden könnten, ergaben sich dabei formal durch eine Anpassung mit der Hill-Gleichung oder einem Polynom. Im Falle des Polynoms erfolgte jedoch keine plausible Anpassung des Kurvenverlaufs, im Fall der Hill-Anpassung führte der sehr flache Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve im Bereich niedriger Dosen zu Unsicherheiten, die sich in einer großen Differenz zwischen BMD<sub>5</sub> und BMDL<sub>05</sub> widerspiegelten. Deshalb wurde die BMDL<sub>05</sub> der linearen Anpassung entnommen.

Da im Falle der Befunde aus der subchronischen Fütterungsstudie im weiteren Verlauf der HBM-Wert-Ableitung (siehe Kap. 5.4) ein Zeitextrapolationsfaktor von 2 anzusetzen ist, dieser im Falle der Befunde aus der Studie zur Entwicklungstoxizität aber entfällt, dürfte der auf Basis der Befunde aus der subchronischen Fütterungsstudie abgeleitete HBM-I- bzw. HBM-II-Wert etwas niedriger ausfallen als der auf Basis entwicklungsstoxischer Befunde abgeleitete HBM-Wert. Aus diesem Grund wird der Ableitung auf Basis der subchronischen Studie der Vorzug gegeben. Der so abgeleitete

te Wert ist nach den vorliegenden Daten ebenfalls hinsichtlich entwicklungsstoxischer Effekte protektiv.

## 5.2 Voraussetzung 2: kinetische Basisdaten

Kinetische Basisdaten liegen vor (siehe Kap. 3.1.2)

## 5.3 Voraussetzung 3: Analytik

Zur Analyse und Quantifizierung von NEP-Metaboliten im Urin liegt eine spezifische Methode vor [31], die für das Human-Biomonitoring der Allgemeinbevölkerung optimiert wurde [32]. Hierbei erfolgt im Anschluss an eine Festphasenextraktion die gaschromatographische Trennung und der Nachweis mittels Tandem-Massenspektrometrie mit einer Quantifizierung über Isotopenverdünnung. Die Nachweisgrenze (LOD) für 5-HNEP und für 2-HESI liegt jeweils bei 1 µg/L, die Bestimmungsgrenze (LOQ) jeweils bei 2,5 µg/L.

## 5.4 Ableitung von HBM-Werten für NEP bzw. seine Metabolite

**POD für HBM-I: 90 mg/(kg KG × d)**

**POD für HBM-II: 250 mg/(kg KG × d)**

Es ergibt sich folgender Gesamtextrapolationsfaktor:

2 (Zeitextrapolation) × 4 × 2,5 (Interspezies) × 10 (Intraspezies) = 200

– Externe Dosis zur Berechnung des HBM-I: 90: 200 = 0,45 mg/(kg KG × d)

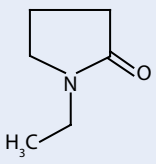
– Externe Dosis zur Berechnung des HBM-II: 250: 200 = 1,25 mg/(kg KG × d)

### Bezug auf die Metabolitenausscheidung im Urin

$\Sigma$  (5-HNEP + 2-HESI) im Urin = zugeführte (externe) Dosis × (Mittelwert der Molmasse Metaboliten/Molmasse NEP) × fue

Die Molmasse von NEP beträgt 113,2 g/mol, die der beiden Metaboliten 5-HNEP und 2-HESI 129,2 bzw. 143,2 g/mol (Mittelwert: 136,2 g/mol); somit kann von einem Wert von 1,2 für das Verhältnis Mittelwert der Molmasse Metaboliten zu Molmasse NEP ausgegangen werden.



Derivation of HBM guide values <sup>a</sup> FACTSHEET NEP			
			
<b>Substance</b>	<b>N-Ethyl-2-pyrrolidone (NEP)</b>		
<b>Parameter</b>	<b>Value/Descriptor</b>	<b>Dimension</b>	<b>Comments</b>
<b>HBM guide value</b>			
Guide value II (HBM-II – Health hazard value)	Children: 25 adults: 40	mg/l	Urin sum of 5-HNEP and 2-HESI
Guide value I (HBM-I – Precautionary value)	Children: 10 adults: 15	mg/l	Urin sum of 5-HNEP and 2-HESI
Year of issue	2015		
Status	Final		
<b>General Information</b>			
CAS No.	2687-91-4		
IUPAC name	1-Ethylpyrrolidin-2-one		
Molar mass	113,2	g/mol	
HBM-parameter	$\Sigma$ 5-HNEP + 2-HESI		Substance specific metabolites
Molar mass	129,2/143,2 → mean: 136,2	g/mol	Mean molar mass of 5-HNEP + 2-HESI
<b>Database (TDI or key study)</b>			
Key study: Author(s) (Year)	Kaspers et al. [23]		
Species	Rat		
Route/type of study	Oral		Subchronic feeding study
Study length (Exposure duration)	90 d		
Critical endpoint/effect	Reduced grasp intensity		
POD <sub>HBM-II</sub>	250	mg/(kg bw × d)	BMD <sub>10</sub>
POD <sub>HBM-I</sub>	90	mg/(kg bw × d)	BMDL <sub>05</sub>
<b>Assessment factors</b>			<b>Used by HBM Commission</b>
Severity of effect	–		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n. a.		Oral study
Adjusted study length factor	2		Subchronic → chronic
Route-to-route extrapolation factor	n. a.		
Adjusted absorption factor	n. a.		
Interspecies factor	4		Allometric
	2,5		Dynamic
Intraspecies factor	10		General population
Sensitive population factor	1		
<b>Total assessment factor (TAF)</b>	<b>200</b>		
<b>Kinetik terms</b>			
Fue	5-HNEP: 28,9%, 2-HESI: 21,6% sum: 50,5% → 0,505		Fraction of dose excreted in urine (96 h), molar basis
Proportion molar mass metabolites to molar mass NEP	136,2/113,2 → 1,2		5-HNEP: 129,2; 2-HESI: 143,2 g/mol (mean metabolites: 136,2 g/mol); NEP: 113,2 g/mol
Urine volume	0,02 0,03	l/(kg bw × d) l/(kg bw × d)	Adults Children
<b>Result (Calculation)</b>			
POD/TAF	250/200 → 1,25 90/200 → 0,45	mg/(kg bw × d)	Basis for HBM-II value derivation Basis for HBM-I value derivation
Kinetic extrapolation and HBM value calculation for children	1,25 × 0,505 × 1,2 : 0,03 → 25,25 0,45 × 0,505 × 1,2 : 0,03 → 9,09	mg/L	Rounded value: HBM-II: 25 HBM-I: 10

Derivation of HBM guide values <sup>a</sup> FACTSHEET NEP			
Substance	N-Ethyl-2-pyrrolidone (NEP)		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
Kinetic extrapolation and calculated HBM values for adults	1,25 × 0,505 × 1,2 : 0,02 → 37,88	mg/L	Rounded value: HBM-II: 40 HBM-I: 15
	0,45 × 0,505 × 1,2 : 0,02 → 13,64		
Management			
The values apply to children or adults, respectively. If the HBM value is exceeded first a check-up will be necessary. For measurements above the HBM-II value there is cause for concern for pregnant women. Air measurements to determine the source of exposure can be useful. Also a history of skin absorption should be considered and the use of cleaning and maintenance products and building products should be inquired			
<sup>a</sup> Grundsatzpapier for the derivation of HBM guide values. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 57(1):138–147.			

fue = Anteil stoffspezifischer Metaboliten, die mit dem Urin ausgeschieden werden, an zugeführter gesamter Stoffdosis (hier binnen 96 h): 5-HNEP: 28,9 %, 2-HESI: 21,6 %, Summe: 50,5 % oder 0,505

- Auf das Körpergewicht bezogene Metabolitenausscheidung im Urin zur Berechnung des HBM-I:  $0,45 \times 1,2 \times 0,505 = 0,27 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$
- Auf das Körpergewicht bezogene Metabolitenausscheidung im Urin zur Berechnung des HBM-II:  $1,25 \times 1,2 \times 0,505 = 0,76 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{d})$

Wird die berechnete Ausscheidung vereinfachend auf eine körperrgewichtproportionale Urinmenge von 0,03 L/(kg KG × d) bei Kindern bzw. 0,02 L/(kg KG × d) bei Erwachsenen bezogen, so ergeben sich als HBM-I- bzw. HBM-II-Werte für die Summe der beiden Metaboliten folgende Werte:

- HBM-I (5-HNEP + 2-HESI), Urin, Kinder: 9,09 mg/L, gerundet 10 mg/L
- HBM-I (5-HNEP + 2-HESI), Urin, Erwachsene: 13,64 mg/L, gerundet 15 mg/L
- HBM-II (5-HNEP + 2-HESI), Urin, Kinder: 25,25 mg/L, gerundet 25 mg/L
- HBM-II (5-HNEP + 2-HESI), Urin, Erwachsene: 37,88 mg/L, gerundet 40 mg/L

### 5.5 HBM-Werte im Vergleich mit der Exposition der Allgemeinbevölkerung

Erste Hinweise auf eine Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung durch NEP berichteten Koslitz et al. [33] nach einer Untersuchung von 9 nicht beruflich exponierten Personen. Dabei wurden im Urin dieser Personen Konzentrationen

des NEP-Metaboliten 5-HNEP von unterhalb der Nachweisgrenze (23,0 µg/L) bis 679 µg/L, des Metaboliten 2-HESI von unterhalb der Nachweisgrenze (9,0 µg/L) bis 64 µg/L ermittelt. In einem weiteren Tagungsbericht werden von derselben Arbeitsgruppe [34] auch Werte für 18 Personen berichtet, die beruflich als Lackierer in der Automobilindustrie gegenüber NEP (und NMP) exponiert sind. NEP-Metabolite konnten im Urin aller Beschäftigten, jedoch nur bei 5 der 9 Kontrollpersonen nachgewiesen werden. In einer weiteren Untersuchung an 56 erwachsenen Personen (31 Frauen, 25 Männer, Alter 18–64, im Median 40 Jahre) ohne berufliche Exposition lag bei 32,1 % (5-HNEP) bzw. 45,4 % (2-HESI) der Proben die Konzentration dieser Metaboliten im Urin über der Nachweisgrenze von 15 bzw. 5,0 µg/L. Der Median der Konzentration an 5-HNEP lag mit < 15 µg/L, der von 2-HESI mit < 5,0 µg/L unter der Nachweisgrenze. Die 95. Perzentile lagen bei 642,6 bzw. 238,4 µg/L, die Maxima bei 769,3 bzw. 310,8 µg/L [35]. Im Vergleich zu den entsprechenden NMP-Metaboliten, die ebenfalls bestimmt wurden, lagen die Konzentrationen der NEP-Metaboliten im Median unter, die 95. Perzentile und Maximalwerte jedoch über denen der NMP-Metaboliten. Die Autoren der Untersuchung sehen dies als Hinweis darauf, dass in der Allgemeinbevölkerung zumindest einzelne Personen in einem Ausmaß gegenüber NEP exponiert sind, das mit dem für NMP vergleichbar ist. Der HBM-I-Wert für Erwachsene wurde bei den untersuchten Personen nicht überschritten.

Weitere Daten zur Exposition der Allgemeinbevölkerung werden im Rahmen

der derzeit laufenden Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen, GerES 2014 bis 2017 erhoben [36].

### 5.6 Summenbewertung NEP und NMP

Die oben genannten Werte gelten für eine Einzelstoffbetrachtung. In der Praxis ist davon auszugehen, dass neben einer Belastung mit NEP stets auch eine zeitgleiche Belastung mit NMP erfolgen kann. Da beide Stoffe ein sehr ähnliches Wirkungsprofil haben, insbesondere hinsichtlich entwicklungstoxischer und teratogener Effekte, ist die Mischexposition gegenüber beiden Stoffen bei der Bewertung von Befunden zu berücksichtigen. Für den Gesamt HBM-I bzw. HBM-II muss jeweils folgende Gleichung erfüllt sein:

$$\frac{\text{Konzentration im Urin}(\text{mg}_{\text{NEP-Metabolite}} / \text{L})}{\text{HBM}(\text{mg}_{\text{NEP-Metabolite}} / \text{L})} + \frac{\text{Konzentration im Urin}(\text{mg}_{\text{NMP-Metabolite}} / \text{L})}{\text{HBM}(\text{mg}_{\text{NMP-Metabolite}} / \text{L})} \leq 1$$

**Danksagung.** Die HBM-Kommission dankt Dr. Jens-Uwe Voss (Müllheim) für die Erstellung des Manuskriptes, Petra Apel (Berlin), Dr. Holger M. Koch (Bochum) und Prof. Dr. Jürgen Angerer (Bochum) für die ergänzenden Beiträge sowie Angela Lehmann (Berlin) für die Unterstützung bei der redaktionellen Bearbeitung.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Es bestand kein Interessenkonflikt bei der Ableitung o. g. HBM-Werte.

## Literatur

1. BASF (2009) N-Ethylpyrrolidone-2 (NEP). Technical Data Sheet. BASF Corporation
2. BASF (2007) N-Ethylpyrrolidon (NEP). Das beste Ersatzprodukt für N-Methylpyrrolidon (NMP). [http://www.intermediates.basf.com/chemicals/web/de/function/conversions:publish/content/news-and-publications/brochures/download/BASF\\_Broschuere\\_NEP.pdf](http://www.intermediates.basf.com/chemicals/web/de/function/conversions:publish/content/news-and-publications/brochures/download/BASF_Broschuere_NEP.pdf)
3. European Chemicals Agency (ECHA) (2013) 1-ethyl-2-pyrrolidone. Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland
4. Committee for Risk Assessment (RAC) (2011a) Annex 1. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP). ECHA/RAC/CLH-O-000002192-83-01/A1, European Chemicals Agency (ECHA)
5. Committee for Risk Assessment (RAC) (2011b) Annex 2. Response to comments document (RCOM) to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP). ECHA/RAC/CLH-O-000002192-83-01/A2. European Chemicals Agency (ECHA)
6. Koch HM, Bader M, Weiss T, Koslitz S, Schütze A, Käfferlein HU, Brüning T (2014) Metabolism and elimination of N-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) in human males after oral dosage. *Arch Tox* 88(4):893–899. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00204-013-1150-1>
7. Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) (2011) Begründung für die Festlegung der Schwangerschaftskategorie für N-Methyl-2-pyrrolidon (CAS 872-50-4) Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) Dortmund. [http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-n-methyl-2-pyrrolidon.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-n-methyl-2-pyrrolidon.pdf?__blob=publicationFile&v=1)
8. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2006) N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, MAK-Collection for Occupational Health and Safety 41. Lieferung, S 1–25. Wiley-VCH, Weinheim. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb87250damd0041/pdf>
9. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) (2007) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-Methyl-2-Pyrrolidone. SCOEL/SUM/119. European Commission, Employment, Social Affairs & Inclusion, Health and safety at work
10. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1994) N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, MAK-Collection for Occupational Health and Safety 20. Lieferung, S 1–24. Wiley-VCH, Weinheim. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb87250damd0020/pdf>
11. Wells DA, Digenis GA (1988) Disposition and metabolism of double-labeled [3H and 14C] N-methyl-2-pyrrolidinone in the rat. *Drug Metab. Dispos.* 16(2):243–249. <http://dmd.aspetjournals.org/content/16/2/243.abstract>
12. Åkesson B, Jönsson BA (1997) Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug Metab Dispos* 25(2):267–269
13. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2009) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects Test No. 403: Acute Inhalation Toxicity. ISBN: 9789264070608. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-403-acute-inhalation-toxicity\\_9789264070608-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-403-acute-inhalation-toxicity_9789264070608-en)
14. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (1987) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects Test No. 402: Acute Dermal Toxicity. ISBN: 9789264070585. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-402-acute-dermal-toxicity\\_9789264070585-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-402-acute-dermal-toxicity_9789264070585-en)
15. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2012) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion ISBN: 9789264185333. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-405-acute-eye-irritation-corrosion\\_9789264185333-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-405-acute-eye-irritation-corrosion_9789264185333-en)
16. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2002) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion. ISBN: 9789264070622. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion\\_9789264070622-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion_9789264070622-en)
17. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2010) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 429: Skin Sensitisation Local Lymph Node Assay. ISBN: 9789264071100. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-429-skin-sensitisation\\_9789264071100-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-429-skin-sensitisation_9789264071100-en)
18. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2009) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study. ISBN: 9789264070783. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-412-subacute-inhalation-toxicity-28-day-study\\_9789264070783-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-412-subacute-inhalation-toxicity-28-day-study_9789264070783-en)
19. Ma-Hock L, Strauss V, Becker M, Küttler K, van Ravenzwaay B (2011) N-Ethyl-2-pyrrolidone: Subacute 28-day inhalation lung toxicity in Wistar rats, liquid aerosol with vapor fraction. 4010033/041021. BASF SE, Ludwigshafen
20. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2009) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study. ISBN: 9789264070806. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-413-subchronic-inhalation-toxicity-90-day-study\\_9789264070806-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-413-subchronic-inhalation-toxicity-90-day-study_9789264070806-en)
21. Ma-Hock L, Strauss V, Küttler K, Becker M, van Ravenzwaay B (2013) N-Ethyl-2-pyrrolidone: 90-day inhalation study in Wistar rats, vapor exposure. 5010033/041036. BASF SE, Ludwigshafen
22. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (1998) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents. ISBN: 9789264070707. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents\\_9789264070707-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070707-en)
23. Kaspers U, Strauss V, Kaufmann W, Fabian E, van Ravenzwaay B (2006) N-Ethyl-2-pyrrolidone: Repeated Dose 90-day Oral Toxicity study in Wistar rats; Administration in the Diet. 50S0033/04072. BASF SE, Ludwigshafen
24. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (1997) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test. ISBN:9789264071247. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test\\_9789264071247-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en)
25. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (1997) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 476: In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test. ISBN: 9789264071322. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-test\\_9789264071322-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-test_9789264071322-en)
26. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2014) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. ISBN: 9789264224292. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test\\_9789264224292-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_9789264224292-en)
27. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2014) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test. ISBN: 9789264224407. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-475-mammalian-bone-marrow-chromosomal-aberration-test\\_9789264224407-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-475-mammalian-bone-marrow-chromosomal-aberration-test_9789264224407-en)
28. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2001) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects-Test No. 414: Prenatal Development Toxicity Study. ISBN: 9789264070820. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study\\_9789264070820-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study_9789264070820-en)
29. Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP (2007) Developmental toxic effects of N-ethyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *J. Appl Toxicol* 27(5):491–497. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.1237/abstract>
30. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2014) Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57(1):138–147. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-013-1867-2>
31. Schindler BK, Koslitz S, Meier S, Belov VN, Koch HM, Weiss T, Brüning T, Käfferlein HU (2012) Quantification of four major metabolites of embryotoxic N-methyl- and N-ethyl-2-pyrrolidone in human urine by cooled-injection gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chem* 84(8):3787–3794
32. Bader M, Brodbeck T, Weiß T, Koch HM (2014) Human-Biomonitoring von N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) im Urin mittels Gaschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie. 54. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V
33. Koslitz S, Meier S, Schindler BK, Koch HM, Weiss T, Brüning T, Käfferlein HU (2011) Erste Hinweise auf eine Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit N-Methyl-2-pyrrolidon und N-Ethyl-2-pyrrolidon. Dokumentation der 51. Jahrestagung der DGAUM. 51. Triebig G (Hrsg). Aachen. <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/image/poster/330.pdf>

34. Weiß T, Meier S, Koslitz S, Schindler B, Koch HM, Käfferlein HU, Brüning T (2012) Innere Belastung mit N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und N-Ethyl-2-pyrrolidon (NEP) bei Lackierern aus der Automobilindustrie und beruflich nicht exponierten Kontrollen. Conference: 52. Wissenschaftliche Jahrestagung der Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 14.–17. März 2012, Göttingen, Vortrag, Abstractband V 8:56–57. <http://www.dgaum.de/dgaum-jahrestagung/archiv-jahrestagungen/jahrestagung-2012/#c199> und In: Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 47: 122. [http://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Tagungsbaende/DGAUM\\_Tagungsband\\_2012.pdf](http://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Tagungsbaende/DGAUM_Tagungsband_2012.pdf)
35. Käfferlein HU, Meier S, Koslitz S, Weis T, Koch HM, Ronge T, Brüning T (2013) Exposition gegenüber entwicklungstoxischen N-Alkyl-2-pyrrolidonen. IPA-Journal 01/2013:14–17. ISSN: 1612-9857. [http://wwwserver.ipa.ruhr-uni-bochum.de/publik/IPA-Journal\\_1301.php](http://wwwserver.ipa.ruhr-uni-bochum.de/publik/IPA-Journal_1301.php)
36. <http://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/belastung-des-menschen-ermitteln/umwelt-survey/5-umwelt-survey-von-2013-bis-2016>