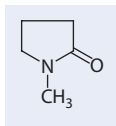


Richtwerte für 1-Methyl-2-pyrrolidon in der Innenraumluft

Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

1 Stoffidentifizierung [1, 2]

Systematischer Name:	1-Methylazacyclopentan-2-on
Synonyme:	N-Methyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 1-Methylpyrrolidin-2-on, N-Methyl-2-pyrrolidinon, N-Methyl- γ -butyrolactam
CLP-Index-Nr.:	606-021-00-7
EG-Nr.:	212-828-1
CAS-Nr.:	872-50-4
Summenformel:	C ₅ H ₉ NO
Strukturformel:	



1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften [1, 2]

Molekulargewicht:	99,1 g/mol
Schmelzpunkt:	-23,5 °C
Siedepunkt:	204,3 °C (bei 1013 hPa)
Dichte:	1,028 g/cm ³ (bei 20 °C)
Dampfdruck:	32 Pa (bei 20 °C), 45 Pa (bei 25 °C)
Relative Gasdichte (Luft = 1):	3,4
Wasserlöslichkeit:	vollständig mischbar
Verteilungskoeffizient lg K _{Octanol/Wasser} :	-0,46
Dissoziationskonstante (pK _s):	0,93 (bei 25 °C)
Umrechnung (bei 20 °C, 1013 hPa):	1 ml/m ³ = 4,1 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,24 ml/m ³

1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) ist eine farblose bis schwach gelbliche, basisch reagierende Flüssigkeit mit schwach aminartigem, an Fisch erinnerndem Geruch. Die Substanz ist hygroskopisch, vollständig mit Wasser mischbar und in den meisten anderen Lösemitteln löslich [3]. NMP ist beständig gegen Wasser und wird an der Luft nur langsam oxidiert [1, 4].

Natürliche Vorkommen von NMP sind nicht bekannt [3]. NMP ist ein großtechnisches Produkt, das über einen mehrstufigen Prozess gewonnen wird, bei dem Methanal und Ethin über mehrere Zwischenstufen zu γ -Butyrolacton und dieses mit Methylamin zu NMP umgesetzt wird. Als Verunreinigungen des technischen Produkts (insgesamt <0,5%) werden Dimethylpyrrolidone (Isomerenmisch), Methylamin, γ -Butyrolacton und Wasser angegeben [1]. NMP wird als polares aprotisches Lösemittel für viele technische Anwendungen verwendet, unter anderem als Lösemittel in der Petrochemie, als reaktives Medium bei chemischen Synthesen und Lösevermittler in der pharmazeutischen Industrie und zu Reinigungszwecken in der Mikroelektronik. Eine Exposition am Arbeitsplatz oder auch in der Allgemeinbevölkerung kann sich aus der Verwendung als Lösemittel zum Entfernen von Farben und Graffiti ergeben, in Innenräumen aus dem Einsatz in Farben und Tinten sowie in Aus-

legeware und Teppichen. Schließlich wird NMP auch in Kosmetika als Lösemittel und oberflächenaktive Substanz und in manchen Pharmazeutika als Lösevermittler verwendet [1, 4, 5].

2 Exposition

2.1 Innenraumluft

Zum Vorkommen von NMP in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kindergärten in Deutschland liegen nur sehr wenige Veröffentlichungen vor. Diese ergaben in der weit überwiegenden Zahl der Messungen Konzentrationen in der Raumluft von weniger als 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mit Höchstwerten unterhalb von 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Tab. 1).

2.2 Gesamtexposition

In einer Pilotuntersuchung wurde an 9 beruflich nicht exponierten Personen die innere Belastung untersucht. Für den Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) wurden im Urin Konzentrationen von unterhalb der Nachweisgrenze (NWG: 23 $\mu\text{g}/\text{l}$) bis 69 $\mu\text{g}/\text{l}$, für den Metaboliten 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) von ebenfalls unterhalb der NWG (15 $\mu\text{g}/\text{l}$) bis 116 $\mu\text{g}/\text{l}$ ermittelt [8].

In einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe wurde die Ausscheidung von NMP und Metaboliten im Urin von 56 Personen (31 Frauen, 25 Männer, Alter 18–64 Jahre) ohne bekannte Exposition gegenüber NMP untersucht [9]. In

Tab. 1 Konzentration von 1-Methyl-2-pyrrolidon in der Innenraumluft von Schulen, Wohnungen und Büroräumen

Innenraum	N	BG [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	N > BG (% > BG)	Median [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	95. Perzentil [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Maximalwert [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Referenz
Schule, Lüftung am Vortag	37	1	19 (51)	3	88	107	[6]
Schule, letzte Lüftung vor 1 bzw. 1,5 h	19		4 (21)	1	46	53	
Schlaf-, Wohnzimmer, Büroräume, Klassenräume	2003	1	413 (21)	1	19	760	[7]

fast allen Proben (> 96 %) lag die Konzentration an 5-HNMP und 2-HMSI über der Nachweisgrenze, für 5-HNMP wurden Median-, 95. Perzentil und Maximalwerte von 69,5, 337 und 620 $\mu\text{g}/\text{l}$ ermittelt, für 2-HMSI von 63,5, 200 und 256 $\mu\text{g}/\text{l}$. Über die Quellen der Belastung liegen keine Angaben vor.

3 Toxikokinetik

NMP wird über die Atemwege, oral und dermal rasch und weitgehend vollständig aufgenommen [10, 11]. Befunde an Ratten zur Toxikokinetik ergaben nach oraler, dermal oder intravenöser Verabreichung vergleichbare Ergebnisse. Demnach wird NMP rasch resorbiert, metabolisiert und binnen 24 h zu 80–90 % in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden [12, 13]. Für den Menschen wurde aus der Differenz zwischen der NMP-Konzentration in der eingeatmeten und der ausgeatmeten Luft eine inhalative Resorption von ca. 90 % ermittelt [14, 15].

In einer Untersuchung an 16 männlichen Probanden, die 8 h lang (2×4 h mit 30 min Pause) 80 mg NMP/ m^3 entweder als Ganzkörperexposition oder ausschließlich über die Atemwege ausgesetzt waren, wurde die Aufnahme von NMP anhand der Ausscheidung der beiden Hauptmetaboliten 5-HNMP und 2-HMSI erfasst [16]. Bei gleichzeitiger perkutaner Exposition trat im Vergleich zur alleinigen inhalativen Exposition der Spitzenwert der Metaboliten im Urin später auf, und die Halbwertszeit der Elimination wurde verlängert. Von der Menge der Metaboliten, die bei Ganzkörperexposition binnen 48 h nach Expositionsbeginn insgesamt im Urin ausgeschieden wurde, entfielen in Ruhe 42 %, unter moderater körperlicher Belastung immer noch 33 % auf den dermal resorbierten Anteil.

Aufgrund des geringen Dampfdrucks und der hohen Wasserlöslichkeit von NMP ist bei hohen Konzentrationen und

hoher Luftfeuchtigkeit die Bildung von Aerosolen nicht auszuschließen, die als Kondensat auf die Haut gelangen und dort resorbiert werden können [11, 17]. In einer Probandenstudie an 6 männlichen Freiwilligen, die 8 h 20 mg NMP/ m^3 in feuchter (80 % rel. Feuchte) oder trockener Luft (20 %) ausgesetzt worden waren, zeigten sich interindividuelle Unterschiede der inneren Belastung, die anhand von Plasmaspiegeln und der Ausscheidung im Urin erfasst wurde. Jedoch bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Expositionsbedingungen hinsichtlich Spitzenkonzentrationen in Plasma und Urin, Gesamtexkretion oder AUC [18]. Diese Befunde sprechen dafür, dass bei der eingesetzten Konzentration noch keine Aerosolbildung auftrat.

Aufgenommenes NMP verteilt sich in alle Organe. In einer Untersuchung an männlichen Ratten wurden die höchsten Konzentrationen in Leber, Galle und Dünndarm sowie Nieren, Magen und Hoden gefunden [10, 13]. In einer weiteren Studie an Ratten traten die höchsten Gehalte 4 h nach der intraperitonealen Verabreichung in Muskel, Fett und Leber sowie den Hoden auf [19]. In einer Untersuchung mit inhalativer Exposition von Ratten wurde gezeigt, dass NMP die Plazentaschranke überwindet und im fetalen Blut eine ebenso hohe Konzentration erreicht wie im mütterlichen [10].

Die Metabolisierung erfolgt sehr rasch in der Leber unter sukzessiver Oxidation des Pyrrolidonrings. Dabei wird im ersten Schritt 5-HNMP gebildet, das über N-Methylsuccinimid (MSI) weiter zu 2-HMSI oxidiert wird. Unabhängig vom Aufnahmepfad stellt sowohl beim Menschen wie der Ratte 5-HNMP den Hauptmetaboliten dar, gefolgt von 2-HMSI [11, 14, 20]. Bei beiden Spezies konnte außerdem in geringer Konzentration 2-Pyrrolidon im Blut und Urin nachgewiesen werden, das durch Demethylierung von NMP gebildet worden sein könnte [18].

Nach Untersuchungen am Menschen wird bei 8-stündiger inhalativer Exposition der Maximalwert an NMP im Blut mit Expositionsende erreicht, der des 5-HNMP 2 h später, der des MSI 4 h und der des 2-HMSI 16 h später. Die Halbwertszeiten im Plasma liegen für die vier genannten Stoffe bei 4, 6, 8 und 16 h [3, 15, 21, 22].

Die Ausscheidung erfolgt weitgehend über die Nieren mit dem Urin in Form der genannten Metaboliten (≥ 80 %) und nur zu einem geringen Teil (ca. 5 %) mit den Faeces [19]. Dabei entfallen nach Untersuchungen an Ratten unabhängig vom Aufnahmepfad knapp 70 % des relativen Anteils im Urin auf 5-HNMP, 30 % auf 2-HMSI und jeweils etwa 1 % auf MSI und unverändertes NMP [14]. Praktisch identische Verhältnisse wurden auch beim Menschen ermittelt: So entfielen in einer Studie an 16 männlichen Probanden, die 2×4 h (mit 30 min Unterbrechung) gegenüber 10 mg/ m^3 exponiert worden waren, auf den binnen 48 h im Urin ausgeschiedenen Anteil im Mittel 66 % auf 5-HNMP, 31 % auf 2-HMSI und knapp 1 % auf NMP. Mit steigender Konzentration (bis 80 mg/ m^3) nahm der Anteil unveränderten NMPs geringfügig zu (1,5 %), der des 5-HNMP leicht ab (61 %) [23]. Die Halbwertszeit der Elimination mit dem Urin liegt nach Inhalation mit Ganzkörperexposition in Ruhe und bei leichter körperlicher Aktivität (75 W) für NMP bei 8,5 h, für 5-HNMP bei 10–12 h und für 2-HMSI bei 30 h. Bei alleiniger dermalen Ganzkörperexposition verlängert sich die Halbwertszeit für NMP und 5-HNMP um etwa 20 %, vermutlich aufgrund der fortgesetzten systemischen Verfügbarkeit aus der Haut nach Ende der Exposition [16].

4 Wirkungen

Bei höheren Konzentrationen von NMP in Luft erfolgt die Bildung von Aerosolen: In absolut trockener Luft liegt die Dampf-

sättigung bei Raumtemperatur erst bei etwa 1300 mg/m³, bei Raumtemperatur und 60 % rel. Feuchte ist ab ca. 410 mg/m³ mit Aerosolbildung zu rechnen, bei 100 % rel. Feuchte liegt ausschließlich Aerosol vor [12, 17]. Konzentrationen über 400 mg NMP/m³ wurden in vielen Tierversuchen eingesetzt, in denen jedoch nähere Angaben darüber fehlen, ob bzw. in welchem Umfang es zur Bildung von Aerosolen in der Expositionsatmosphäre kam. Damit muss mit der Deposition von NMP-Aerosolen auf der Haut bzw. dem Fell der Versuchstiere gerechnet werden. Bei der hohen Resorption von NMP durch die Haut führt dies bei Ganzkörperexposition zu einer zusätzlichen, aber in den Versuchen nicht quantifizierten Aufnahme in den Körper. In einem Teil der Inhalationsstudien mit NMP wurde dieser Schwierigkeit dadurch begegnet, dass die Tiere ausschließlich im Kopfbereich („head only“ oder „nose only“) exponiert wurden.

4.1 Akute und irritative Wirkungen

In einer Untersuchung an drei beruflich gegenüber NMP exponierten Beschäftigten in der Mikroelektronik wird berichtet, dass bereits bei mittleren Konzentrationen von 3 mg/m³ Kopfschmerzen und chronische Augenreizungen auftraten, 275 mg/m³ wurden als unerträglich angesehen [11, 24]. Wegen des Fehlens wichtiger Angaben, so zur Exposition gegenüber anderen Chemikalien, dem Einfluss von Abzugsanlagen und der Bildung hoher Spitzenbelastungen beim Erhitzen von NMP auf Temperaturen von 85 °C und darüber können diese Befunde nicht bewertet werden.

In einer Studie an 7 Arbeitern eines Betriebs, in dem Klebstoffe und Klebeband hergestellt werden, traten in den meisten Arbeitsbereichen mittlere Belastungen (TWA) der Luft von 0,2–3 mg NMP/m³ auf [25]. In Bereichen, in denen NMP zum manuellen Entfernen von Klebstoffrückständen aus Rührkesseln und Geräten verwendet wird, wurden jedoch 8-Stundenmittel bis zu 15,5 mg/m³ mit Spitzenwerten bis zu 85 mg/m³ gemessen. NMP und Metaboliten konnten im Urin der Beschäftigten nachgewiesen werden, wobei die gemessenen Werte für eine zusätzliche Exposition durch derma-

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:1232–1241 DOI 10.1007/s00103-014-2041-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für 1-Methyl-2-pyrrolidon in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von 1-Methyl-2-pyrrolidon in der Luft liegen keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. In einer gut dokumentierten chronischen Inhalationsstudie an Ratten wurde eine signifikante Beeinträchtigung der Gewichtszunahme bei 400 mg/m³ beobachtet. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe geht von dieser nachteiligen Wirkungskonzentration als Ausgangspunkt für die Ableitung des Richtwertes II aus. Mit einem Faktor von 5,6 zur Umrechnung auf eine kontinuierliche Exposition, einem Interziesfaktor für Toxikodynamik von 2,5,

einem Faktor von 10 zur Berücksichtigung individueller Unterschiede und einem Faktor 2 zum Schutz besonders empfindlicher Gruppen ergibt sich ein gerundeter Richtwert II (Gefahrenwert) von 1 mg 1-Methyl-2-pyrrolidon/m³ Innenraumluft. Der Richtwert I (Vorsorgewert) wird ausgehend von einer NOAEC von 40 mg/m³ aus derselben Studie abgeleitet. Unter Anwendung derselben Extrapolationsfaktoren ergibt sich ein Richtwert I von 0,1 mg 1-Methyl-2-pyrrolidon/m³ Innenraumluft.

Schlüsselwörter

N-Methylpyrrolidon · 1-Methyl-2-pyrrolidon · Innenraumluft · Inhalation · Chronische Exposition · Richtwert

Guide values for 1-methyl-2-pyrrolidone in indoor air. Report of the German Ad-hoc Working Group on indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the States' Supreme Health Authorities

Abstract

The German Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and the States' Supreme Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. No human studies of sufficient quality are available for health evaluation of 1-methyl-2-pyrrolidone in air. In a well-documented chronic inhalation toxicity study in rats significant impairment of weight gain development has been observed (LOAEC = 400 mg/m³). The Working Group used this LOAEC as the point of departure for the derivation of guide value II. The conversion of repeated inhalation to continuous exposure (6–24 h; 5–7 days) used a factor of 5.6. By applying an interspecies factor of 2.5 for

toxicodynamics, a factor of 10 to account for individual differences and an additional factor of 2 to include sensitive subgroups, results in a health hazard guide value (RW II) of 1 mg 1-methyl-2-pyrrolidone/m³ indoor air (rounded). By using the NOAEC of 40 mg/m³ from the same study and applying the same assessment factors as above a precautionary guide value (RW I) of 0.1 mg 1-methyl-2-pyrrolidone/m³ is calculated.

Keywords

N-methylpyrrolidone · 1-Methyl-2-pyrrolidone · Indoor air · Inhalation · Chronic exposure · Guide value

le Exposition und Aufnahme sprachen. Der bei der Reinigung der Rührkessel am höchsten exponierte Beschäftigte klagte über Reizwirkungen an den Augen und im oberen Atemtrakt sowie Kopfschmerzen.

In einer anderen Studie an 15 beruflich gegenüber niedrigeren NMP-Konzentrationen exponierten Männern (8-Stunden-Mittel: 0,7 mg/m³, Bereich 0,1–1,4 mg/m³)

wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe weder subjektive Beschwerden noch neurologische, klinisch-chemische oder Blutbildveränderungen festgestellt [26].

In einer Studie an 6 männlichen Probanden mit 8 h Exposition (2 × 4 h mit 30 min Pause) gegenüber bis zu 50 mg NMP/m³ gaben einige Teilnehmer an, einen von ihnen als acetonartig empfunden

denen Lösemittelgeruch wahrgenommen zu haben. Es traten aber weder subjektive Reizwirkungen an Augen, Nase und Atemwegen auf noch Veränderungen von Lungenfunktion und Rhinometrie [22].

In einer weiteren Probandenstudie an 16 Männern verursachte die Exposition (2×4 h mit 30 min Pause) gegenüber 10, 40 oder 80 mg/m³ oder 25 mg/m³ mit 4-mal 15 min Spitzen von je 160 mg/m³ ohne und mit leichter körperlicher Belastung (75 W) gemessen an der Blinzelhäufigkeit keine Augenreizung [27]. In einer weiteren Untersuchung mit identischem Expositionsprotokoll wurden chemosensorische Effekte anhand von olfaktorischen (Geruchsintensität, Lästigkeit, Ekel, scharfer Geruch) und trigeminalen Empfindungen (Augen- und Nasenreizung in Form von Brennen, Stechen, Prickeln, Niesreiz) mithilfe von Ratings erfasst. Geruchsintensität und Geruchsbelästigung nahmen ab der niedrigsten Konzentration von 10 mg/m³ mit steigender Konzentration zu, auch der Einfluss von Spitzenbelastungen zeigte sich in den Ratings. Unter keiner Expositionsbedingung berichteten die Probanden trigeminale Reizungen [28, 29].

4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

In einer subakuten Studie wurden CD-Ratten (je 15 Männchen und Weibchen pro Dosis) 6 h/Tag, 5 Tage/Woche gegenüber einem Aerosol-Dampf-Gemisch (0, 100, 500, 1000 mg NMP/m³) ganzkörperexponiert [30]. Die NMP-Exposition führte unter allen Tieren nach 3–4 h zu Lethargie und Atemproblemen. Bei der höchsten Dosierung starben 13 der Tiere in den ersten 9 Tagen oder wurden wegen schlechten Allgemeinzustands eingeschläfert, die überlebenden wurden nicht weiter exponiert. Diese Tiere zeigten Gewichtsverlust, fokale Pneumonien, Hypoplasie des Knochenmarks, Atrophie des lymphatischen Gewebes in Milz und Thymus sowie eine erhöhte Zahl von Neutrophilen im Blut. Bei den anderen beiden Konzentrationen wurden keine substanzbedingten Wirkungen festgestellt.

In einer subchronischen Studie an Wistar-Ratten (je 10 Männchen und Weibchen pro Dosis) erfolgte eine Kopf-

Nasen-Exposition gegenüber NMP-Aerosol mit 0, 500, 1000 bzw. 3000 mg/m³ an 6 h/Tag, 5 Tage/Woche für 13 Wochen [2]. Alle Konzentrationen verursachten eine dunkelgelbe Färbung des Urins. Bei Konzentrationen ab 1000 mg/m³ waren am Ende der Exposition nasale Reizung mit Gewebsverkrustungen und Reizwirkungen auf die Atemwege erkennbar. Ab 1000 mg/m³ war die Körpergewichtszunahme der Männchen reduziert, das absolute Hodengewicht vermindert und das Keimepithel geschädigt. Bei beiden Geschlechtern waren hämatologische Parameter beeinträchtigt, u. a. mit erhöhter Zahl an Neutrophilen und verminderter Lymphozytenzahl.

Chronische Toxizität und Kanzerogenität von NMP wurde bei inhalativer Exposition von CD-Ratten untersucht [12, 30]. Dazu wurden je 120 Männchen und Weibchen pro Gruppe bis zu 2 Jahre lang 6 h/Tag, 5 Tage/Woche gegenüber 0, 40 oder 400 mg NMP/m³ ganzkörperexponiert. Die Exposition erfolgte gegenüber NMP-Dampf mit allenfalls Spuren von Aerosolanteilen. Bei der höchsten Konzentration waren bei den männlichen Tieren die Gewichtszunahme signifikant leicht (6%) vermindert und das Harnvolumen erhöht. Bei beiden Geschlechtern war bei der höchsten Konzentration der Urin dunkelgelb gefärbt, und in der Lunge fanden sich im numerischen Vergleich zur Kontrolle häufiger Anzeichen minimaler Veränderungen (Männchen: akute fokale Alveolitis bei 10/85 Tieren vs. 2/84 Tieren in der Kontrolle, außerdem Hyperplasie der Alveolarzellen bei 4/84 vs. 0/84 Tieren; Weibchen: Alveolarzellhyperplasie bei 9/84 Tieren vs. 4/84 in der Kontrolle). Weibchen beider Dosierungen und Männchen der höheren Dosierung zeigten häufiger gefärbte, feuchte Dammgengen als die Kontrolltiere. In einer nach 18 Monaten untersuchten Teilgruppe von Männchen waren Hämatokrit und die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum erhöht; diese Effekte waren nach 2 Jahren nicht mehr nachweisbar. Männliche Ratten in der Gruppe mit der höchsten Exposition, die vor Ablauf von 18 Monaten Versuchsdauer starben oder wegen schlechten Allgemeinzustands getötet wurden, zeigten häufiger als Kontrolltiere eine chronische Nephropathie

mit Glomerulosklerose; die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren aber weder nach 18 noch nach 24 Monaten signifikant. Auch die Mortalität sowie die Inzidenz neoplastischer und anderer Organveränderungen waren in den exponierten Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht.

In einer Studie mit oraler Verabreichung erhielten CD-Ratten (je 62 Männchen und Weibchen pro Dosis) 2 Jahre lang 0, 1,6, 5 oder 15 g NMP/kg Futter (entsprechend 0, 66, 210 oder 680 mg/kg KG Tag bei den Männchen und 0, 88, 280 oder 940 mg/kg KG Tag bei den Weibchen) [31]. Am Ende dieses Zeitraums war bei der höchsten Dosierung das Körpergewicht der Tiere gegenüber den Kontrolltieren signifikant niedriger; bei den Männchen war außerdem die Überlebenszeit in Zusammenhang mit einer chronischen fortschreitenden Nephropathie reduziert. Auch bei der mittleren Dosis war die Überlebenszeit der Männchen in Zusammenhang mit unterschiedlichen Veränderungen wie etwa Hypophysentumoren reduziert, wegen fehlender Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurden diese Beobachtungen von den Autoren aber als nicht substanzbedingt bewertet. In der höchsten Dosis zeigten sich bei den Männchen außerdem Veränderungen der mesenterialen Lymphknoten und in der Milz Makrophagenansammlung, zentrilobuläre fettige Leberdegeneration, Degeneration der Nierenrinde sowie Degeneration und Atrophie der Hoden und Oligospermie der Nebenhoden. Bei den Weibchen fielen lediglich Milzveränderungen auf. Eine substanzbedingte erhöhte Inzidenz von Tumoren wurde nicht festgestellt.

In derselben Studie erhielten B6C3F1-Mäuse (je 50 Männchen und Weibchen pro Dosis) 0, 600, 1200 oder 7200 mg NMP/kg Futter (entsprechend 0, 89, 170 oder 1100 mg/kg KG Tag bei den Männchen und 0, 115, 220 oder 1400 mg/kg KG Tag bei Weibchen). Am Ende des Behandlungszeitraums war das Körpergewicht der Männchen in der höchsten Dosierung im Vergleich zur Kontrolle leicht vermindert. Das absolute und relative Lebergewicht war bei den Männchen ab der mittleren, bei den Weibchen bei der höchsten Dosis erhöht. Veränderungen des Gewichts anderer Organe zeigten kei-

ne Dosisabhängigkeit oder kein histologisches Korrelat und wurden daher von den Autoren nicht als substanzbedingt bewertet. In der Leber wurden vermehrt klarzellige, eosinophile und basophile Foci sowie eine zentrilobuläre Hypertrophie beobachtet. Außerdem war bei den Männchen die Zahl der Adenome und Karzinome, bei den Weibchen die der Adenome jeweils bei der höchsten Dosierung signifikant erhöht [31]. Die bei männlichen Mäusen im Vergleich zur mitgeführten Kontrollgruppe bei allen Dosierungen schwach erhöhte Inzidenz von Adenomen und Adenokarzinomen der Lunge wurde nicht als substanzbedingt gewertet, da die Inzidenz in der Kontrollgruppe sehr niedrig war, die Inzidenz in den anderen Gruppen im Bereich der historischen Kontrollen lag und die auch spontan bei diesem Mäusestamm auftretenden Tumoren in ihrer Inzidenz eine beträchtliche Variabilität zeigen [11].

Bei den B6C3F1-Mäusen steigerte sich bei der höchsten NMP-Dosis bereits nach 4 Wochen die Zellproliferation in der Leber. Daraus wurde geschlossen, dass die nur bei der höchsten Dosis erhöhte Inzidenz von Lebertumoren bei diesem Mäusestamm auf eine nicht-gentoxische, zellproliferationsstimulierende Wirkung von NMP zurückgeführt werden kann [11, 32].

4.3 Immuntoxizität

An Mäusen, die gegenüber Ovalbumin sensibilisiert worden waren, wurde die Wirkung einer inhalativen Exposition gegenüber NMP in Bezug auf die allergische Reaktion auf Ovalbumin untersucht [5]. Um eine akute allergische Entzündung der Atemwege hervorzurufen, erhielten weibliche BALB/cByJ-Mäuse am 1. und 14. Tag der Studie jeweils i.p. 20 µg Ovalbumin auf Al-/Mg-hydroxid und am 14. sowie 17.–19. Tag je 40 µl Ovalbumin in Salzlösung intranasal verabreicht. Mindestens 9 Tiere wurden 5 h/Tag von Tag 0 bis 19 oder nur vom 17. bis 19. Tag gegenüber Umgebungsluft oder Umgebungsluft mit zugesetztem NMP (0,019 oder 0,051 mg NMP/m³) ganzkörperexponiert. Wurden die Tiere während der Sensibilisierung gegen Ovalbumin mit 0,019 mg NMP/m³ exponiert, so zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verstärkte

Entzündungsreaktion in der Lunge mit erhöhter Zahl eosinophiler Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage (BAL), erhöhtem Th2-Cytokin und antigenspezifischem IgE-Spiegel bei erniedrigter Bildung von γ -Interferon. Der unter Methacholinprovokation gemessene Lungenwiderstand war jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht. Auf die stattfindende allergische Entzündung in bereits sensibilisierten Mäusen hatten 0,019 mg NMP/m³ keinen Einfluss, bei 0,051 mg/m³ waren jedoch auch hier erhöhte antigenspezifische IgE-Spiegel und Th2-Cytokingehalte sowie eine verstärkte eosinophile Entzündungsreaktion in der BAL feststellbar. Ähnliche Veränderungen wurden auch beobachtet, wenn die Tiere den gasförmigen (VOC) Ausdünstungen von Teppichboden ausgesetzt wurden, die neben anderen Substanzen wie 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol-diisobutanat, Glykolethern, 2-Ethyl-1-hexanol, Aliphaten und Phenol einen hohen Anteil NMP enthielten. Die entzündlichen Veränderungen konnten durch gleichzeitige Gabe von N-Acetylcystein im Trinkwasser verhindert werden.

4.4 Reproduktionstoxizität

Es liegt ein Fallbericht über eine Schwangere vor, die in den ersten 20 Wochen ihrer Schwangerschaft beruflich gegenüber NMP exponiert war, vermutlich in erster Linie durch Hautkontakt mit flüssigem NMP. In der 16. Woche der Schwangerschaft kam es zu einer Kontamination durch Verschütten von NMP. Danach klagte die Betroffene über Kopfschmerzen, Übelkeit und allgemeines Krankheitsgefühl. Über die Höhe der Exposition liegt keine Abschätzung vor. In der 25. Woche wurde eine verzögerte Embryonalentwicklung festgestellt, in der 31. Woche erfolgte nach einer anfänglich unauffälligen Schwangerschaft eine Totgeburt [33].

Bei männlichen Ratten führte eine Ganzkörperexposition über 90 Tage (6 h/Tag) mit 620 mg NMP/m³ zu keiner Veränderung des Hodengewichts, der Histologie des Hodens oder der Morphologie und Zahl der Spermien [34]. In anderen Untersuchungen traten bei höherer Exposition (4 Tage bei 7000 mg/m³, 2 Wochen bei 4000 mg/m³ oder 13 Wochen bei

3000 mg/m³) mit Aerosol-Dampf-Gemischen jedoch vermindertes Hodengewicht, histopathologische Veränderungen und Zellverlust im Keimepithel des Hodens auf [12].

In einer 2-Generationen-Studie wurden je 10 männliche und 20 weibliche CD-Ratten pro Dosis für mindestens 14 Wochen 6 h/Tag, 5 Tage/Woche gegenüber 0, 41, 210 oder 480 mg NMP/m³ ganzkörperexponiert; anschließend wurden jeweils mit derselben Dosis exponierte Männchen und Weibchen verpaart [3, 12, 35]. Ein Teil der Nachkommen (F₁-Generation), die ab dem 4. Tag nach der Geburt exponiert wurden, wurde wie beschrieben gegenüber 0 oder 480 mg/m³ exponiert und jeweils NMP-exponierte Tiere des einen Geschlechts mit Kontrolltieren des anderen für die F₂-Generation verpaart. Es wurden keine Wirkungen auf Körpergewicht und Gewicht der Fortpflanzungsorgane oder die Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Bei den Jungtieren der F₁-Generation war das Körpergewicht bis zum 21. Tag, aber nicht am 28. Tag, um 4–11 % vermindert. Der Effekt zeigte aber im Trendtest bis auf die höchste Dosierung keine Dosisabhängigkeit.

Für den Untersuchungsteil zur Entwicklungstoxizität erfolgte die Exposition wie beschrieben gegenüber 0 oder 478 mg/m³; die trächtigen Tiere wurden am 21. Tag schnittentbunden. In der Gruppe der exponierten Weibchen war das Körpergewicht der Feten im Vergleich zur Kontrollgruppe um 7 % vermindert. Hinweise auf embryo- oder fetotoxische oder teratogene Effekte ergaben sich nicht.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität wurden trächtige Sprague-Dawley-Ratten (25–26 pro Dosis) vom 6. bis 20. Tag der Trächtigkeit gegenüber 0, 120, 250 oder 490 mg aerosolfreiem NMP/m³ 6 h/Tag ganzkörperexponiert [36]. Bei den Muttertieren war die Gewichtszunahme der NMP-exponierten Tiere im Mittel geringer als in der Kontrollgruppe; der Effekt war vom 6. bis 13. Tag der Gestation ab der mittleren Dosis signifikant. Wurde die Gewichtsveränderung um das Gewicht des graviden Uterus korrigiert, zeigte sich kein derartiger Effekt. In der höchsten Dosierung war außerdem der Futterverbrauch der Tiere reduziert und

das Gewicht der Föten signifikant geringfügig (5%) vermindert. Andere embryoder fötotoxische oder teratogene Wirkungen traten nicht auf.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität wurde nach Ganzkörperexposition trächtiger CD-Ratten (25 Tiere pro Dosis) mit 0, 100 oder 360 mg NMP/m³ eines Dampf-Aerosol-Gemischs, 6 h/Tag, vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit bei einigen exponierten Tieren in den ersten 3 Tagen sporadisch Lethargie und unregelmäßige Atmung beobachtet. Weitere maternal toxische Effekte, Beeinträchtigungen der Embryonalentwicklung oder teratogene Effekte traten nicht auf [30].

Bei höheren Dosierungen wurden in anderen Untersuchungen entwicklungs-toxische Wirkungen beobachtet: So führte Ganzkörperexposition von Ratten bei 680 mg NMP/m³ zu erhöhten Resorptionsraten, vermindertem Fötusgewicht und verzögerter Verknöcherung und bei den Nachkommen exponierter Tiere bei 620 mg/m³ zu verzögerter Entwicklung [34].

Nach oraler Verabreichung (per Schlundsonde) von NMP an trächtige Ratten zeigten sich ab der niedrigsten Dosierung (125 mg/kg KG Tag) eine verminderte Gewichtszunahme und eine dosisabhängige Reduktion des Fötusgewichts. Ab 500 mg NMP/kg KG Tag wurden außerdem teratogene Effekte (äußere Fehlbildungen und Fehlbildungen von Weichteilen und Skelett) festgestellt [37]. Ergänzende vergleichende Untersuchungen mit NMP und seinen Hauptmetaboliten ergaben, dass die embryotoxischen und teratogenen Wirkungen nicht auf die Metaboliten zurückzuführen sind [38].

4.5 Kanzerogenität und Genotoxizität

Kanzerogenität

Angaben zur Kanzerogenität nach chronischer Exposition von Ratten und Mäusen sind in Abschn. 4.2 in Zusammenhang mit nicht-kanzerogenen Effekten beschrieben.

Genotoxizität

In vitro wurde in mehreren Studien an unterschiedlichen Stämmen von *Salmonella typhimurium* in An- und Abwesen-

heit von exogenem metabolischem Aktivierungssystem aus Ratten- oder Hamsterleber bis in den zytotoxischen Dosisbereich keine mutagene Wirkung festgestellt. Eine minimale, nicht dosis-abhängige Zunahme von Revertanten in einem Test mit den Stämmen TA102 und TA104 in Abwesenheit von exogenem metabolischen Aktivierungssystem konnte in einem weiteren Test an diesen Stämmen nicht bestätigt werden [1].

In Zellen der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* induzierte NMP im Bereich von 7,6–23 g/l dosisabhängig Aneuploidien; dabei wirkten Konzentrationen ab 18 g/l stark zytotoxisch (> 50% verminderte Überlebensrate) [1].

An Säugerzellen verursachte NMP in L5178Y-Lymphomzellen der Maus keine mutagenen Effekte und in Primärkulturen von Rattenleberzellen keine erhöhte außerplanmäßige DNA-Synthese [1]. In einem HPRT-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters trat ebenfalls in An- und Abwesenheit von exogenem metabolischem Aktivierungssystem keine mutagene Wirkung auf [2].

In vivo führte die Verabreichung unterschiedlicher Dosen bei männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen im Mikronukleustest bei Tests bis in den akut toxischen Bereich (bis 3800 mg/kg KG) binnen Zeiträumen von bis zu 72 h nach dem einmaligen oralen Verabreichen weder zu aneuploiden noch klastogenen Wirkungen. Auch bei männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern konnten nach oraler Gabe akut toxischer Dosen von bis zu 3800 mg/kg KG binnen 24 h keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark festgestellt werden. In einer Studie mit inhalativer Exposition männlicher und weiblicher Chinesischer Hamster (3300 mg NMP/m³, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, 6 Wochen) wurde ein leicht vermehrtes Vorkommen von Chromosomenaberrationen im Knochenmark festgestellt, der Effekt war jedoch nicht signifikant. In einem Dominant-Letal-Assay mit i.p.-Verabreichung von 391 mg/kg KG Tag (einmal wöchentlich, 8 Wochen) traten vermehrt Postimplantationsverluste auf [1]. Dieser Effekt dürfte auf die entwicklungs-toxische Wirkung von NMP zurückzuführen sein.

In der Gesamtbewertung lassen die Befunde nicht auf ein gentoxisches Potential von NMP schließen.

4.6 Geruchswahrnehmung

Für NMP liegen keine Angaben zur Geruchswahrnehmungsschwelle vor.

5 Bewertung

Für die gesundheitliche Bewertung einer wiederholten inhalativen Exposition gegenüber NMP liegen neben einigen Befunden am Menschen vor allem tierexperimentelle Befunde vor.

Der Geruch von NMP wird als aminoder fischartig beschrieben. Über die Höhe der Geruchswahrnehmungsschwelle liegen keine Angaben vor. Von Probanden wurde bereits die niedrigste eingesetzte Konzentration von 10 mg NMP/m³ geruchlich wahrgenommen, Geruchssintensität und -lästigkeit nahmen mit steigender Konzentration zu. Konzentrationen bis zu 80 mg/m³, z. T. mit kurzfristigen zusätzlichen Spitzenwerten von 160 mg/m³, wirkten auf Augen und Atemwege nicht reizend. Dagegen wurde in Arbeitsplatzstudien vereinzelt über Reizwirkungen an Augen und in den Atemwegen berichtet. Es ist zu vermuten, dass derartige Wirkungen mit kurzfristig auftretenden hohen Spitzenbelastungen in Zusammenhang standen. Bei einer mittleren Konzentration von 0,7 mg/m³ wurden am Arbeitsplatz in Übereinstimmung mit den Befunden der Probandenstudien keine Reizwirkungen festgestellt.

In einer Untersuchung an Mäusen, die gegenüber Ovalbumin sensibilisiert wurden, wurde eine durch Ovalbuminprovokation hervorgerufene entzündliche Reaktion der Atemwege bei zusätzlicher inhalativer Exposition gegenüber NMP verstärkt. Dabei lagen die eingesetzten Konzentrationen unter 0,1 mg NMP/m³ und somit um mehrere Größenordnungen unter denen anderer Studien. Für eine sensibilisierende Wirkung von NMP selbst liegen weder aus Tierversuchen noch aus Befunden beim Menschen Hinweise vor. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gegenwärtig unbekannt. Insbesondere ist unklar, ob bei Personen mit bestehender Sensibi-

lisierung der Atemwege gegenüber anderen Stoffen durch NMP tatsächlich adverse Veränderungen hervorgerufen werden können. Hierzu liegen bisher keine Hinweise vor [39]. Aus diesem Grund werden diese Befunde nicht für die Ableitung von Richtwerten herangezogen.

Die chronische Inhalation mit 40 mg NMP/m³ führte bei Ratten bis auf eine dunkelgelbe Färbung des Urins zu keinen Effekten, bei 400 mg/m³ waren nach 18 Monaten bei den Männchen klinisch-chemische Parameter leicht verändert und bei bis dahin gestorbenen Tieren eine chronische Nephropathie häufiger als in der Kontrollgruppe. Über die Gesamtzeit bis zum Ende der Studie war die Gewichtszunahme der männlichen Tiere signifikant, um 6%, gegenüber der Kontrollgruppe vermindert.

Die vorliegenden Befunde zur Genotoxizität lassen nicht auf mutagene oder genotoxische Wirkungen von NMP schließen. Zwei Kanzerogenitätsstudien mit inhalativer bzw. oraler Exposition ergaben bei Ratten keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. Bei B6C3F1-Mäusen traten nach oraler Verabreichung hoher Dosen vermehrt Leberadenome und -adenokarzinome auf. Ergänzende Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus weisen darauf hin, dass NMP in der Leber des eingesetzten Mäusestamms die Zellproliferation stimuliert. Angesichts der fehlenden Genotoxizität, der bekannten Empfindlichkeit des verwendeten Mäusestamms im Hinblick auf die Ausbildung von Lebertumoren, des Befunds, dass derartige Tumoren nach NMP-Verabreichung nur bei der höchsten Dosierung vermehrt auftraten, und der proliferationsfördernden Wirkung von NMP in der Leber dieser Mäuse ist ein epigenetischer Mechanismus mit einem Schwellenwert wahrscheinlich.

Im Tierversuch wurden reproduktionstoxische Wirkungen von NMP in Dosierungen beobachtet, die bereits allgemein toxische Wirkungen entfalteten. Bei Ratten und Kaninchen verursachte NMP Beeinträchtigungen der Embryonalentwicklung in Form von vermindertem Fötusgewicht und Skelettvariationen. Bei höheren, maternal deutlich toxischen Dosierungen traten auch stärker ausgeprägte embryotoxische Effekte wie erhöhte Resorptionsraten und teratogene Verän-

derungen auf. Diese Wirkungen werden nach Untersuchungen an Ratten durch NMP selbst verursacht. In einer Untersuchung an Ratten war nach Ganzkörperexposition mit aerosolfreiem NMP-Dampf noch nach Exposition gegenüber 490 mg/m³, nicht aber 250 mg/m³ das Gewicht der Föten leicht vermindert. Auch die niedrigere Konzentration führte jedoch bereits zu einer leichten Verzögerung der Gewichtszunahme bei den Muttertieren.

5.1 Bestehende Regelungen

Im Gefahrstoffrecht ist NMP gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-Verordnung) als reproduktionstoxisch in Kategorie 1B eingestuft und mit dem Gefahrenhinweis H360D („Kann das Kind im Mutterleib schädigen“) gekennzeichnet. Weiterhin ist NMP als augenreizend (Kategorie 2, H319: „Verursacht schwere Augenreizung“), hautreizend (Kategorie 2, H315: „Verursacht Hautreizungen“) sowie atemwegreizend (Kategorie STOT SE 3, H335: „Kann die Atemwege reizen“) [2] gekennzeichnet bzw. eingestuft.

In der TRGS 900 ist für NMP ein Grenzwert von 82 mg/m³ (20 ml/m³) am Arbeitsplatz festgelegt, mit dem Zusatz „Y“, d. h. ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes und des biologischen Grenzwertes (BGW) nicht befürchtet zu werden. Außerdem ist NMP wegen der Gefahr der Resorption über die Haut mit dem Zusatz „H“ gekennzeichnet [40].

Als Grundlage wurden die Bewertungen der Arbeitsstoff-Kommission genannt. Basis des 1994 für dampfförmiges NMP auf 80 mg/m³ festgesetzten MAK-Werts waren die Befunde einer Mehrgenerationenstudie an Ratten, in denen bei 210 mg/m³ keine und bei 480 mg/m³ eine verzögerte Entwicklung bei den Jungtieren beobachtet wurde [11, 12, 41]. In ihrer neuesten Bewertung [41] diskutiert die Arbeitsstoff-Kommission die Möglichkeiten der Ableitung auf Basis eines PBPK-Modells mit Benchmark-Berechnung [42], verwirft dieses Modell jedoch wegen verschiedener Mängel und Unklarheiten.

Der Europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Arbeitsplatzgrenzwerte hat für NMP einen Arbeitsplatzgrenzwert

(8-Stundenmittel) von 40 mg/m³ vorgeschlagen. Bei der Ableitung dieses Wertes wurden Untersuchungen zu atemwegreizenden und chemosensorischen Effekten beim Menschen und bei Versuchstieren berücksichtigt sowie die systemische, insbesondere reproduktionstoxische Wirkung im Tierversuch; die Ableitung wurde aber nicht explizit ausgeführt [10].

NMP wurde in der EU aufgrund seiner reproduktionstoxischen Effekte in die Liste der „besonders besorgniserregenden Stoffe“ (SVHC: „substances of very high concern“) aufgenommen [2]. Vor diesem Hintergrund wurde vom niederländischen Reichsinstitut für Volksgesundheit und Milieuhygiene (RIVM) zum Schutz von Beschäftigten (einschließlich Schwangeren) ein DNEL von 5 mg NMP/m³ (8-Stundenmittel) für den inhalativen und 2,4 mg/kg KG Tag für den dermalen Expositionspfad vorgeschlagen [43]. Als Ausgangspunkt für den inhalativen Pfad wurde eine NOAEC (Effekt: reduziertes Fötusgewicht) von 250 mg NMP/m³ aus einer reproduktionstoxischen Studie an Ratten herangezogen, für den dermalen Pfad ein NOAEL von 237 mg/kg KG Tag (Effekt: reduzierte Zahl lebender Föten und vermindertes Fötusgewicht bei Ratten). Extrapolationsfaktoren zur Inter- und Intraspeziesextrapolation wurden gemäß ECHA-Richtlinie angesetzt; allerdings wurde zum Schutz von Beschäftigten generell (einschließlich schwangeren Beschäftigten) ein Intraspeziesfaktor von 10 statt 5 gewählt. Für Beschäftigte (ohne Schwangere) wurde entsprechend mit einem Intraspeziesfaktor von 5 gemäß ECHA-Richtlinie ein DNEL von 10 mg/m³ bzw. 4,8 mg/kg KG Tag vorgeschlagen [43].

In Japan wurde ein Arbeitsplatzgrenzwert von 4 mg NMP/m³ aufgestellt (zitiert in [26]). Eine Begründung für diesen Wert liegt jedoch nicht vor.

Die Weltgesundheitsorganisation hat im „Concise International Chemical Assessment Document“ (CICAD) bei inhalativer Exposition eine Konzentration von 0,3 mg NMP/m³ als tolerabel erachtet [3]. Dieser Wert basiert auf der NOAEC von 500 mg/m³ einer subchronischen Inhalationsstudie an Ratten, in der die Tiere „head only“ gegenüber einem Aerosol-Dampf-Gemisch exponiert worden waren, unter Umrechnung auf chronische

Tab. 2 Derivation of indoor air guide values ^a : key data			
Substance	1-methyl-2-pyrrolidone		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
General Information			
CLP INDEX No	606-021-00-7		
EC No	212-828-1		
CAS No	872-50-4		
CLP CMR Classification	Reprotox 1B		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	1	mg/m ³	
Guide value I (RW I – Precautionary value)	0.1	mg/m ³	
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	4.1	mg/m ³	
Year	2013		
Database			
Key study/Author(s) (Year)	Lee et al. (1987)		Lee KP et al.: Fundam. Appl. Toxicol. 1987;9:222–235
Species	Rat		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Chronic		
Inhalative exposure duration	6 h, 5 days		
Critical endpoint	Weight gain		
Point of departure (POD)	LOAEC		
POD Value	400	mg/m ³	NOAEC: 40 mg/m ³
Assessment factors			
Dose-response assessment factor	n. a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5.6		(24/6 × 7/5)
Adjusted study length factor	1		
Route-to-route extrapolation factor	1		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)			
Interspecies factor	1		Allometric
	2.5		Toxicodynamic
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		
Other adjustment factors	n. a.		
Quality of whole database			
Result			
Total assessment factor (TAF)	280		
POD/TAF	1.4	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value II: 1
NOAEC/TAF	40/280		Rounded guide value I: 0,1

n. a. not applied

^aReferring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values. Bundesgesundheitsbl 2012;55:279–90

Exposition und einem Gesamtunsicherheitsfaktor von 300 (Intraspeziesfaktor: 10, Interspeziesfaktor: 10, Zeitextrapolation: 3). Auf Basis reproduktionstoxischer Effekte bei Ratten mit einer NOAEC von

500 mg/m³ wurde nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition und mit einem Gesamtunsicherheitsfaktor von 100 eine tolerable Konzentration von 0,9 mg NMP/m³ abgeleitet.

Der Risikobewertungsausschuss der Europäischen Chemikalienagentur schlägt vor, die Höchstgrenze von NMP, ab der Produkte als reproduktionstoxisch zu kennzeichnen sind, von 5 % auf 0,3 % zu senken [43, 44].

5.2 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Als relevant für die Ableitung von Richtwerten werden zum einen die Befunde einer entwicklungstoxischen Studie angesehen, in denen nach Ganzkörperexposition mit aerosolfreiem NMP-Dampf bei 250 mg/m³ noch leichte Beeinträchtigungen der Muttertiere (verminderte Gewichtszunahme) beobachtet wurden. Bei 120 mg/m³ waren keine Effekte feststellbar [36]. Fetotoxische oder teratogene Wirkungen traten bei diesen Konzentrationen noch nicht auf.

Zum anderen liegen Befunde aus einer chronischen Inhalationsstudie an Ratten vor, in denen nach Ganzkörperexposition mit NMP-Dampf bei 400 mg/m³ noch leichte toxische Effekte (verminderte Gewichtszunahme, erhöhtes Harnvolumen) festgestellt wurden. Die nächstniedrigere Konzentration von 40 mg/m³ hatte keinen adversen Effekt [30].

Richtwert II

Der LOAEC für maternale Toxizität der reproduktionstoxischen Studie [36] (der hinsichtlich entwicklungstoxischer Effekte eine NOAEC darstellt) von 250 mg NMP/m³ entspricht bei Umrechnung der Expositionsbedingungen im Versuch (6 h/Tag) auf kontinuierliche Exposition einer Konzentration von 62,5 mg/m³. Da diese Studie zur Entwicklungstoxizität das kritische Zeitfenster abdeckt, entfällt eine Zeitextrapolation (Faktor 1) [45]. Als Faktor zum Schutz besonders empfindlicher Personengruppen („Kinderfaktor“) wird hier ebenfalls 1 angesetzt, da die empfindlichste Gruppe bereits erfasst ist. Mit einem Interspeziesfaktor von 2,5 und einem Intraspeziesfaktor von 10 ergäbe sich ein Richtwert II von 62,5 mg/m³: $2,5 \times 10 = 2,5 \text{ mg/m}^3$.

Der LOAEC der chronischen Studie [30] von 400 mg NMP/m³ entspricht bei Umrechnung der Expositionsbedingungen im Versuch (6 h/Tag, 5/7 Tage) auf

kontinuierliche Exposition einer Konzentration von 71 mg/m³. Mit einem Interpeziesfaktor von 2,5, einem Intraspeziesfaktor von 10 und einem Faktor von 2 zum Schutz besonders empfindlicher Personengruppen ergäbe sich ein Richtwert II von 71 mg/m³: $(2,5 \times 10 \times 2) = 1,4 \text{ mg/m}^3$.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte legt als Richtwert II (Gefahrenwert) eine Konzentration von 1 mg 1-Methyl-2-pyrrolidon/m³ fest (■ Tab. 2).

Richtwert I

Zur Ableitung des Richtwerts I kann nach dem aktuellen Basisschema [45] von der NOAEC ausgegangen werden. Diese lag in der chronischen Inhalationsstudie bei 40 mg NMP/m³. Unter Verwendung der entsprechenden Extrapolationsfaktoren wie beim Richtwert II ergibt sich als Richtwert I (Vorsorgewert) eine Konzentration von 0,1 mg 1-Methyl-2-pyrrolidon/m³.

Anmerkungen

Der Textentwurf dieser Mitteilung wurde von Dr. Jens-Uwe Voss erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im März 2014 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Oktober 2012 abgeschlossen.

Literatur

- EU-SCCS (2011) Opinion on N-Methyl-2-pyrrolidone. Scientific Committee on Consumer Safety (Ed). European Commission Health & Consumers, Directorate D: Health Systems and Products, Unit D3–Risk Assessment. European Union, Brussels, Belgium. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_050.pdf
- ECHA (2011) 1-Methyl-2-pyrrolidone. Inclusion of Substances of Very High Concern in the Candidate List (Decision of the European Chemicals Agency). DOC: ED/31/2011. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland. <http://echa.europa.eu/documents/10162/b6b72fb4-fff0-43dd-be25-963428f8f726>
- WHO (2001) N-Methyl-2-pyrrolidone. Concise International Chemical Assessment Document 35. WHO Press, Geneva
- Jouyban A, Fakhree MA, Shayanfar A (2010) Review of pharmaceutical applications of N-methyl-2-pyrrolidone. *J Pharm Pharm Sci* 13:524–535
- Boenisch U, Bohme A, Kohajda T et al (2012) Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *PLoS One* 7:e39817
- Grams H (2013) Messbericht des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes. Unveröffentlicht
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Forschungsbericht 205 61 243. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V., im Auftrag des Umweltbundesamts. Online: www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3637.pdf
- Koslitz S, Meier S, Schindler BK et al (2011) Erste Hinweise auf eine Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit N-Methyl-2-pyrrolidon und N-Ethyl-2-pyrrolidon. In: Triebig G (Hrsg) Dokumentation der 51. Jahrestagung der DGAUM. <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/image/poster/330.pdf>
- Schindler BK, Koslitz S, Meier S et al (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* 84:3787–3794
- EU-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. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3867&langId=en>
- DFG (2006) N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 41. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, S 1–25
- DFG (1994) N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 20. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, S 1–2
- Wells DA, Digenis GA (1988) Disposition and metabolism of double-labeled [3H and 14C] N-methyl-2-pyrrolidone in the rat. *Drug Metab Dispos* 16:243–249
- DFG (2008) N-Methyl-2-pyrrolidon. In: Greim H (Hrsg) Grenzwerte in biologischem Material, 15. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, S 1–13
- Akesson B, Jonsson BA (2000) Biological monitoring of N-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker. *Scand J Work Environ Health* 26:213–218
- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M et al (2008) Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase. *Arch Toxicol* 82:13–20
- AGS (2011) Begründung für die Festlegung der Schwangerschaftskategorie für N-Methyl-2-pyrrolidon. Ausschuss für Gefahrstoffe (Hrsg). Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund
- Carnerup MA, Spanne M, Jonsson BA (2006) Levels of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and its metabolites in plasma and urine from volunteers after experimental exposure to NMP in dry and humid air. *Toxicol Lett* 162:139–145
- Sitarek K, Kilanowicz A (2006) Tissue distribution and excretion of N-methyl-2-pyrrolidone in male and female rats. *Int J Occup Med Environ Health* 19:142–148
- Akesson B, Jonsson BA (1997) Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug Metab Dispos* 25:267–269
- Jonsson BA, Akesson B (2003) Human experimental exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): toxicokinetics of NMP, 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylsuccinimide and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide (2-HMSI), and biological monitoring using 2-HMSI as a biomarker. *Int Arch Occup Environ Health* 76:267–274
- Akesson B, Paulsson K (1997) Experimental exposure of male volunteers to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine. *Occup Environ Med* 54: 236–240
- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M et al (2007) Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch Toxicol* 81:335–346
- Beaulieu HJ, Schmerber KR (1991) M-Pyrrol (NMP) use in the microelectronics industry. *Appl Occup Environ Hyg* 6: 874–880
- Bader M, Rosenberger W, Rebe T et al (2006) Ambient monitoring and biomonitoring of workers exposed to N-methyl-2-pyrrolidone in an industrial facility. *Int Arch Occup Environ Health* 79:357–364
- Nishimura S, Yasui H, Miyauchi H et al (2009) A cross-sectional observation of effect of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on workers' health. *Ind Health* 47:355–362
- Kleinbeck S, Juran S, Schäper M et al (2006) Veränderungen der Blinzelfrequenz durch akute Expositionen gegenüber N-Methyl-2-Pyrrolidon. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 41:105–106
- Kleinbeck S, Juran S, Schäper M et al (2006) Chemosensorische Empfindungen bei akuten Expositionen gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) – Effekte von Expositionsspitzen und körperlichen Belastungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 41:106–106
- van Thriel C, Blaszkewicz M, Schaper M et al (2007) Chemosensory effects during acute exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Toxicol Lett* 175:44–56
- Lee KP, Chromey NC, Culik R et al (1987) Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies. *Fundam Appl Toxicol* 9:222–235
- Malley LA, Kennedy GL, Elliott GS et al (2001) Chronic toxicity and oncogenicity of N-methylpyrrolidone (NMP) in rats and mice by dietary administration. *Drug Chem Toxicol* 24:315–338
- Parod RJ, Kaufmann W, Deckardt K et al (2001) Liver tumours in mice – N-Methylpyrrolidone (NMP) acts via enhanced cell proliferation. *Toxicologist* 60:286
- Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ et al (1996) Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature. *J Occup Environ Med* 38:705–713
- Fries AS, Hass U, Jakobsen BM et al (1992) Toxic effects of N-methylpyrrolidone on foetal development, the central nervous system, testes and semen in rats. Report No. 790037. Arbejdsmiljøfondet, Kopenhagen. Zitiert in [12]
- Solomon HM, Burgess BA, Kennedy GL Jr et al (1995) 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 18:271–293
- Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G (2003) Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 41:583–588

-
37. Saillenfait AM, Gallissot F, Langonne I et al (2002) Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *Food Chem Toxicol* 40:1705–1712
 38. Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F (2007) Comparative developmental toxicities of the three major metabolites of N-methyl-2-pyrrolidone after oral administration in rats. *J Appl Toxicol* 27: 571–581
 39. Nielsen GD, Larsen ST, Olsen O et al (2007) Do indoor chemicals promote development of airway allergy? *Indoor Air* 17:236–255
 40. AGS (2012) Technische Regel für Gefahrstoffe 900. Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2012:715–716 vom 13.9.2012 (Nr. 40)
 41. DFG (2012) N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 52. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, S 1–6
 42. Poet TS, Kirman CR, Bader M et al (2010) Quantitative risk analysis for N-methyl pyrrolidone using physiologically based pharmacokinetic and benchmark dose modeling. *Toxicol Sci* 113:468–482
 43. RIVM (2013) CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: 1-methyl-2-pyrrolidone. Version number 2. Bureau REACH. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (Hrsg). The Netherlands. <http://echa.europa.eu/documents/10162/9a6bb3e4-6265-41d2-b963-00e37f95a20e>
 44. ECHA (2014) RAC concludes on scientific opinion for CLH: 1-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Helsinki, 11.06.2014. <http://echa.europa.eu/>
 45. Ad-hoc-Arbeitsgruppe, Innenraumrichtwerte der IRK/AGLMB (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsbl* 55:279–290