

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

N,N-Dimethylacetamid

MAK-Begründung, Nachtrag

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

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

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

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

Keywords: N,N-Dimethylacetamid; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Leber; Spitzenbegrenzung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. N,N-Dimethylacetamid. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1321-1343]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb12719d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12719d0065>

Addendum abgeschlossen: 21 Jul 2016

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jul 2018

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



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

N,N-Dimethylacetamide

[N,N-Dimethylacetamid]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb12719d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of N,N-dimethylacetamide [127-19-5].

N,N-Dimethylacetamide causes focal cystic degenerations, peliosis, hemosiderin/lipofuscin accumulation and apoptosis in the liver of rats and male mice after chronic whole body inhalation at 100 ml/m³. The NOAEC in both species is 25 ml/m³. Elastane fibre workers with exposure to N,N-dimethylacetamide show hepatocellular injury. The data at the workplace is not adequate to derive a MAK value. The former MAK value of 10 ml/m³ was derived from the NOAEC of 25 ml/m³ in rats and mice. The MAK value is now lowered to 5 ml/m³ which takes into account the increased respiratory volume at the workplace because the blood:air partition coefficient of N,N-dimethylacetamide is > 5 (see List of MAK- and BAT Values chapters I b and I c). Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. The default excursion factor of 2 is retained as well, as the mechanism of action and the half-life in blood are not known.

In rats and rabbits, N,N-dimethylacetamide induces via inhalation at 450 or 570 ml/m³, respectively, and above, specific teratogenic effects, cardiovascular and skeletal malformations. The NOAEC for teratogenicity in rats and rabbits are 300 or 200 ml/m³, respectively. The lowest NOAEC for developmental toxicity in rats and rabbits are 100 and 57 ml/m³, respectively. Considering the increased respiratory volume at the workplace, the NOAEC for rabbits is only six times the MAK value. However, taking into account that the NOAEC could be higher than 57 ml/m³ and the observed effects, reduced fetal body weight and increased incidence of skeletal variations, are considered marginal, the difference to the MAK value is sufficient. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed and N,N-dimethylacetamide remains assigned to Pregnancy Risk Group C. Skin contact should be avoided as N,N-dimethylacetamide is designated with an "H".

Keywords

N,N-Dimethylacetamid; Acetyldimethylamid; Essigsäuredimethylamid; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)-akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

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

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

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

N,N-Dimethylacetamid

[127-19-5]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017)	5 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 18 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1969)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1990)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert (2000)	30 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin
Dampfdruck bei 25 °C	2,67 hPa (SRC 2013)
log K _{OW}	–0,77 (SRC 2013)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 3,615 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,277 ml/m³ (ppm)

Zu N,N-Dimethylacetamid liegen eine Begründung von 1998 und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von 2002 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste). Der nach der Formel von Buist et al. (2012) errechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von N,N-Dimethylacetamid beträgt 26 037. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von N,N-Dimethylacetamid geändert werden muss.

Neue Daten sind dem REACH-Registrierungsossier (ECHA 2016 a), dem Bericht des Committees for Risk Assessment (RAC) (ECHA 2014) und dem SIDS (Screening Information Dataset) Initial Assessment Report der OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (OECD 2001) entnommen.

N,N-Dimethylacetamid ist 2011 aufgrund seiner reproduktionstoxischen Wirkung in die Liste der für eine Zulassung in Frage kommenden besonders besorgniserregenden Stoffe aufgenommen worden (ECHA 2016 b).

Toxikokinetik und Metabolismus

Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

N,N-Dimethylacetamid wird inhalativ, oral und dermal gut resorbiert (OECD 2001). Die Substanz kann sowohl als Flüssigkeit als auch aus der Gasphase gut über die Haut aufgenommen werden. Nach der Resorption wird N,N-Dimethylacetamid vorwiegend in der Leber metabolisiert und relativ schnell hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden (Begründung 1998).

Im Tierexperiment (bis zu 70 %) und auch beim Menschen wurde als Metabolit hauptsächlich N-Methylacetamid im Urin gefunden. Es wurde bereits in der Begründung 1998 darauf hingewiesen, dass es sich in Analogie zu den Befunden bei Dimethylformamid um ein Artefakt bei der Probenaufarbeitung handeln dürfte, dem ursprünglich N-Hydroxymethyl-N-methylacetamid zugrunde liegt, das unter den Bedingungen der Analyse den Hydroxymethylrest verliert (Begründung 1998).

In der unten beschriebenen Arbeitsplatzstudie weisen die Autoren auch darauf hin, dass bei den hohen Temperaturen von 250 °C während der gaschromatographischen Analyse aus N-Hydroxymethyl-N-methylacetamid N-Methylacetamid entsteht. Daher ist der Hauptmetabolit im Urin wahrscheinlich N-Hydroxymethyl-N-methylacetamid (Perbellini et al. 2003).

Zwölf gesunde männliche Probanden (durchschnittliches Alter 25,2 Jahre, Bereich: 21 bis 43 Jahre) wurden in einer Expositions-kammer dermal über die Gasphase (Ganzkörper, 90 % der Haut unbedeckt, Atemmaske mit Frischluft) oder nur inhalativ per Atemmaske in Ruhe zweimal vier Stunden lang im Abstand von mindestens 96 Stunden gegen 6,1 ml dampfförmiges N,N-Dimethylacetamid/m³ exponiert. Der 36-Stunden-Sammelurin und Proben von den Zeitpunkten 48 und 72 Stunden nach der Exposition wurden analysiert. Die biologische Halbwertszeit von N-Methylacetamid lag nach dermalen Exposition bei 9 Stunden und nach inhalativer Exposition bei 5,6 Stunden. Es wurde eine durchschnittliche dermale Resorption von 40,4 % aus der gesamten Aufnahme von dampfförmigem N,N-Dimethylacetamid errechnet. Im Mittel wurde eine Ausscheidung von 33,7 (18,6 bis 70,0) mg N-Methylacetamid/g Kreatinin für eine Arbeitswoche (5 Tage, 8 Stunden pro Tag) mit Exposition gegen 10 ml N,N-Dimethylacetamid/m³ nach inhalativer und dermalen Aufnahme errechnet (Nomiyama et al. 2000).

In einer Arbeitsplatzstudie in Italien wurden 223 N,N-Dimethylacetamid-exponierte Beschäftigte einer Firma untersucht, in der synthetische Acrylfasern hergestellt wurden. Die Beschäftigten gaben am Ende ihrer Arbeitsschicht Urinproben ab. Die höchsten Urinkonzentrationen von unverändertem N,N-Dimethylacetamid und N-Methylacetamid wurden bei den Beschäftigten gefunden, die mit dem Starten der Maschinen befasst waren. Die N-Methylacetamid-Konzentrationen im Urin lagen zwischen 1,5 bis 173,6 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin (Mittelwert

20,5 mg/g Kreatinin). Von den 223 Urinproben wiesen 46 (19 %) mehr als 30 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin auf. Messungen der Luftkonzentration von N,N-Dimethylacetamid am Arbeitsplatz wurden zu verschiedenen Zeiten im Jahr durchgeführt, in verschiedenen Teilen des Arbeitsbereichs und unter allen Arbeitsbedingungen (k. w. A.). Die Messungen ergaben sehr niedrige durchschnittliche Werte (k. A.), die niemals höher als 1,5 ml N,N-Dimethylacetamid/m³ waren. Für kurze Zeitperioden von weniger als fünf Minuten wurden manchmal Werte von 5 bis 10 ml N,N-Dimethylacetamid/m³ erreicht (k. w. A.; Perbellini et al. 2003). Wegen des vermuteten Hautkontakts kann keine Korrelation zwischen der Luftkonzentration und der Ausscheidung von N-Methylacetamid vorgenommen werden (Nachtrag BAT-Begründung 2009).

Metabolismus

Wie oben bereits erwähnt, ist der Hauptmetabolit im Urin wahrscheinlich N-Hydroxymethyl-N-methylacetamid. Zudem wurde ein bis dahin nicht identifizierter Metabolit, S-Acetamidomethyl-L-acetylcystein, im Urin gefunden. Dieser entsteht vermutlich aus N-Methylacetamid (Perbellini et al. 2003). Der nun vorgeschlagene Metabolismus beim Menschen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Zunächst wird N,N-Dimethylacetamid an der N-ständigen Methylgruppe enzymatisch hydroxyliert, was zu N-Hydroxymethyl-N-methylacetamid führt. Dieses wird leicht zu N-Methylacetamid abgebaut. Durch die enzymatische N-Methyl-Oxidation entsteht N-Hydroxymethylacetamid, woraus Acetamid gebildet wird. Ein alternativer Weg, ausgehend von N-Methylacetamid, läuft über die Reaktion mit Glutathion, was zur Entstehung von S-Acetamidomethyl-L-acetylcystein führt.

Erfahrungen beim Menschen

Wiederholte Exposition

In einer Arbeitsplatzstudie in Korea in der Elastanfaser-Herstellung wurden 440 Beschäftigte von zehn Firmen an zwei Produktionsstätten untersucht, die zwischen dem 1. Januar 2002 und dem 31. Juli 2004 neu angestellt wurden. N,N-Dimethylacetamid wurde als Lösungsmittel für die Urethan-Oligomer-Mischung eingesetzt. Luftkonzentrationen wurden nicht gemessen. Die Personen wurden vor Beschäftigungsbeginn gesundheitlich untersucht (einschließlich der Bestimmung von Enzymaktivitäten im Serum: u. a. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und γ -Glutamyltranspeptidase, serologische Tests auf Hepatitis B und C). Erfasst wurden auch Alkoholkonsum, Rauchen, körperliche Aktivität und aktuelle oder frühere Erkrankungen. Drei Monate lang erfolgte alle zehn Tage eine Überprüfung funktioneller Leberparameter und alle sechs Monate eine gesundheitliche Untersuchung. Die Definition der N,N-Dimethylacetamid-induzierten hepatozellulären Schäden wurde basierend auf den Ergebnissen des „International Consensus Meeting on Acute Hepatic Injury“ und einer Veröffentlichung von Danan und Benichou (1993) über Be-

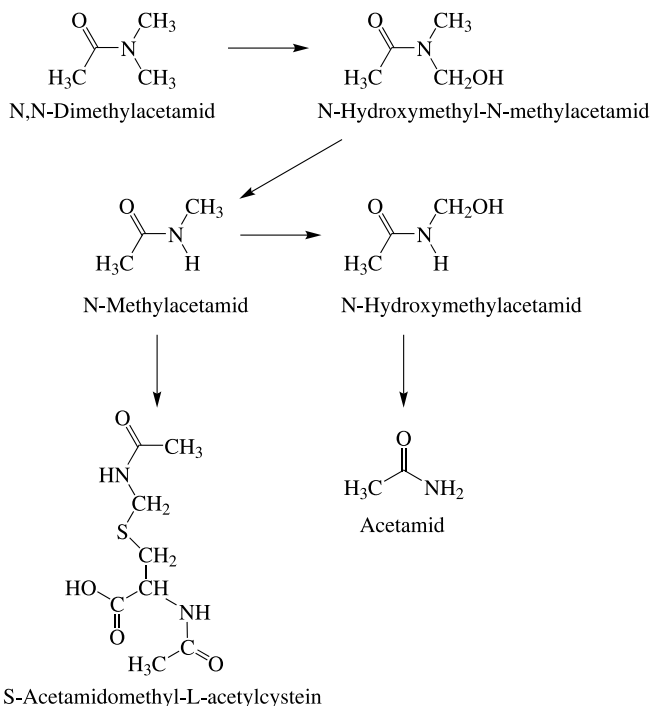


Abb. 1 Vorgeschlagener Metabolismus von N,N-Dimethylacetamid beim Menschen (Perbellini et al. 2003)

wertungsmethoden zur Kausalität von Medikamenten-induzierten Leberschäden mit einigen Modifikationen vorgenommen. Definiert wurde, dass bei hepatozellulären Leberschäden durch N,N-Dimethylacetamid die ALT-Aktivität mindestens zweimal höher ist als der obere Normalwert oder das Verhältnis der Serumaktivitäten von ALT zur Alkalischen Phosphatase größer oder gleich 5 sein sollte. Es musste eine Exposition gegen N,N-Dimethylacetamid vor der Diagnose bestanden haben, die Halbwertszeit von ALT nach Beendigung der Exposition musste kleiner als 30 Tage und eine virale Hepatitis ausgeschlossen sein. Es traten 28 Fälle mit hepatozellulären Schäden auf, die auf N,N-Dimethylacetamid zurückgeführt wurden. Die Gesamtinzidenz von N,N-Dimethylacetamid-induzierten Leberschäden lag in dieser Studie bei 0,089/Personenjahr. Von Januar 2003 bis Juli 2004 wurden die N-Methylacetamid-Konzentrationen im Urin der Beschäftigten halbjährlich bestimmt und 967 Urinproben erhalten. Die Inzidenz war in der Gruppe der Hochexponierten etwa 7- bis 10-mal höher als in der Gruppe der Niedrigexponierten. Die Einteilung in die Gruppen der Niedrig- und Hochexponierten basierte auf dem geometrischen Mittelwert der N-Methylacetamid-Konzentrationen im Urin der Beschäftigten. Als Abschneidekriterium für die Gruppe der Niedrigexponierten wurde 20 mg (Modell 1) bzw. 30 mg (Modell 2) N-Methylacetamid/g Kreatinin verwendet. Das Odds Ratio für N,N-Dimethylacetamid-induzierte

Leberschäden lag für Modell 1 bei 3,70 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 1,33–10,26; $p < 0,05$) und für Modell 2 bei 4,67 (95 %-KI: 1,66–13,15; $p < 0,01$). Beschäftigte mit einer Expositionsdauer von mehr als sieben Monaten wiesen weder in der Gruppe der Hoch- noch in der Gruppe der Niedrigexponierten Leberschäden auf. Diese inverse Beziehung zwischen der Inzidenz der N,N-Dimethylacetamid-induzierten Leberschäden und der Beschäftigungsdauer spiegelt den Autoren zufolge eine Art eines „Healthy Survivor Effects“ oder Toleranz gegen die N,N-Dimethylacetamid-induzierten Leberschäden wider. Der Median der N-Methylacetamid-Konzentration im Urin von Beschäftigten aus den acht Abteilungen (k. A. zur Anzahl der Beschäftigten in den Abteilungen) mit den 28 Fällen von N,N-Dimethylacetamid-induzierten Leberschäden lag bei 19,6 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin (503 Urinproben, Bereich 2,2 bis 196,5). Die 464 Urinproben der anderen 11 Abteilungen ergaben einen Median von 5,2 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin (Bereich 0,1 bis 79,2). Die Autoren berichten, dass sie die N-Methylacetamid-Konzentrationen bei den 28 Beschäftigten mit hepatozellulären Schäden nicht direkt bestimmen konnten, da es dazu keine legale Vereinbarung mit den Firmen gab (Lee et al. 2006). Damit ist eine Korrelation zwischen den Leberschäden und der N-Methylacetamid-Konzentration im Urin nicht möglich. Aus den Daten kann deshalb kein LOAEL bezüglich der N-Methylacetamid-Konzentration abgeleitet werden. Die Aufnahme über die Haut wurde nicht quantifiziert.

In einer weiteren Arbeitsplatzstudie der gleichen Arbeitsgruppe wurden 1045 Beschäftigte von zwei Elastan-produzierenden Fabriken in Korea untersucht, die zwischen dem 1. Januar 2001 und dem 31. Juli 2004 neu eingestellt wurden. Die Vorgehensweise der Untersuchungen entsprach derjenigen der vorhergehenden Studie. Luftkonzentrationen wurden ebenfalls nicht bestimmt. Aus 58 Verdachtsfällen wurden 38 Fälle von N,N-Dimethylacetamid-induzierten hepatozellulären Schäden identifiziert, drei davon waren Wiederholungsfälle. Das Intervall zwischen dem Expositionsbeginn und der Identifikation des Leberschadens (Latenzzeit) lag meist unter zwei Monaten und nie über sechs Monaten. Darüberhinaus zeigten die drei Wiederholungsfälle eines N,N-Dimethylacetamid-induzierten Leberschadens bei ihrem zweiten Auftreten eine weitaus kürzere Latenzzeit als bei ihrem ersten Auftreten. Zu der Zeit, als die Urinmessungen von N-Methylacetamid im halbjährlichen Abstand durchgeführt wurden (1284 Urinproben), zwischen Januar 2003 und Juli 2004, wurden von den insgesamt 38 Fällen 21 Fälle von N,N-Dimethylacetamid-induzierten Leberschäden im Bereich der Abteilung (k. A. zur Anzahl der Beschäftigten in den Abteilungen), in denen Verpackung, Austausch von Spinnäusen und visuelle Inspektion der drei Produktionseinheiten stattfand, beobachtet. Der Median der N-Methylacetamid-Konzentration im Urin von Beschäftigten aus der Abteilung mit den 21 Fällen von N,N-Dimethylacetamid-induzierten Leberschäden lag bei 25,1 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin (228 Urinproben, Bereich 4,6 bis 196,5; Interquartilbereich 17,5 bis 51,7). Die 1056 Urinproben der anderen Abteilung ergaben einen Median von 11,8 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin (Bereich 0,1 bis 133,9; Interquartilbereich 4,8 bis 23,4) (Jung et al. 2007). Die N-Methylacetamid-Konzentrationen der 21 Beschäftigten mit hepatozellulären Schäden sind nicht angegeben, sondern nur die durchschnittlichen Werte aus der Abteilung. Aus den Daten kann deshalb kein LOAEL bezüglich der N-Methylacetamid-Konzentration abgeleitet werden. Die Aufnahme über die Haut wurde ebenfalls nicht quantitativ erfasst.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

In den in der Begründung von 1998 bereits beschriebenen inhalativen Langzeitstudien, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 453 (kombinierte Studie zur Prüfung auf Kanzerogenität und chronische Toxizität), an Ratten und Mäusen erwies sich die Leber bei beiden Spezies als das Zielorgan. Männliche und weibliche Crl:CD-BR-Ratten (87/Dosis und Geschlecht) und männliche und weibliche Crl:CD-1(ICR)BR-Mäuse (78/Dosis und Geschlecht) wurden gegen 0, 25, 100 oder 350 ml N,N-Dimethylacetamid/m³, an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche 24 bzw. 18 Monate lang exponiert (Ganzkörper, Dampf). Die histologische Untersuchung der Organe am Studienende ergab folgende Ergebnisse: Bei männlichen **Ratten** war ab 100 ml/m³ die Inzidenz von fokalen zystischen Degenerationen (Kontrollgruppe: 17/65, 26 %; 100 ml/m³: 28/63, 44 %; 350 ml/m³: 31/62, 50 %) und von Peliose (Kontrollgruppe: 3/65, 5 %; 100 ml/m³: 7/63, 11 %; 350 ml/m³: 8/62, 13 %; statistische Signifikanz nur bei 350 ml/m³) in der Leber erhöht. Eine erhöhte Inzidenz biliärer Hyperplasie (Kontrollgruppe: 37/65, 57 %; 350 ml/m³: 49/62, 79 %) und einer Hämosiderin/Lipofuscin-Akkumulation in den Kupffer-Zellen, vor allem in den zentrilobulären Bereichen (Kontrollgruppe: 1/65, 2 %; 350 ml/m³: 21/63, 34 %), trat bei den männlichen Ratten nur bei 350 ml/m³ auf. Bei den weiblichen Ratten wurde ab 100 ml/m³ eine erhöhte Inzidenz der Hämosiderin/Lipofuscin-Akkumulation festgestellt (Kontrollgruppe: 2/62, 3 %; 100 ml/m³: 8/62, 13 %; 350 ml/m³: 13/62, 21 %). Die NOAEC für Lebertoxizität betrug 25 ml/m³. Bei den männlichen **Mäusen** traten ab 100 ml/m³ erhöhte Inzidenzen von Hämosiderin/Lipofuscin-Akkumulationen (Kontrollgruppe: 6/64, 9 %; 100 ml/m³: 17/64, 27 %; 350 ml/m³: 30/65, 46 %) und individuellen hepatozellulären Nekrosen (= Apoptosen; Kontrollgruppe: 9/64, 14 %; 100 ml/m³: 12/64, 19 %; 350 ml/m³: 16/65, 25 %) auf. Nur die Inzidenz der individuellen hepatozellulären Nekrosen (Kontrollgruppe: 1/63, 2 %; 350 ml/m³: 10/65, 15 %) war bei den weiblichen Mäusen bei 350 ml/m³ erhöht. Die NOAEC für Lebertoxizität lag bei männlichen Mäusen bei 25 ml/m³ und bei weiblichen Mäusen bei 100 ml/m³ (DuPont 1994; Malley et al. 1995).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Die Fertilitätsstudien mit N,N-Dimethylacetamid sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In einer Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität an Crl:CD(SD)BR-Ratten wurde nach inhalativer Ganzkörperexposition bis zur höchsten Konzentration von 300 ml/m³ keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt. Bei 300 ml/m³ traten bei den Elterntieren erniedrigte Körpergewichte und erhöhte relative Lebergewichte auf. Die NOAEC für männliche und weibliche Fertilität lag bei 300 ml/m³ und die NOAEC für Parentaltoxizität bei 100 ml/m³ (Ferenz und Kennedy 1986; Begründung 1998).

Tab. 1 Fertilitätsstudien mit N,N-Dimethylacetamid

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Crl:CD(SD)BR, 10 ♂ u. 20 ♀	10 Wochen vor der Verpaarung (5 Tage/Woche), 7–8 Wochen während Paarung, Gestation u. Laktation (7 Tage/Woche), aber trüchtige ♀ nicht exponiert zwischen GD 21 und PND 4, 0, 30, 100, 300 ml/m ³ , Dampf; bei 300 ml/m ³ : exponiertes ♂ mit unbehandeltem ♀ verpaart u. umgekehrt, Ganzkörper, 6 h/d, Reinheit: 99,9 %, Untersuchung: PND 1, 4, 14, 21	100 ml/m³: NOAEC Parentaltoxizität; bei 300 ml/m³: Elterntiere: KG ↓, rel. Lebergew. ↑; Nachkommen PND 21: KG ↓, rel. Lebergew. ↑; 300 ml/m³: NOAEC ♂ u. ♀ Fertilität; unauffällige Befunde bei Elterntieren: KG, Überleben, Symptome, Fertilität, Verpaarung, Gestationsdauer, Anzahl, Aussehen u. Überleben der Nachkommen, Gew. Reproduktionsorgane; keine histologische Untersuchung der Reproduk- tionsorgane	Ferez und Kennedy 1986; Begründung 1998
Ratte, Sprague Dawley, 12 ♂	43 Tage vor der Verpaarung u. während Verpaarung (insgesamt 69 Expositionstage), nur ♂ behandelt, ♀ unbehandelt, 0, 40, 120, 400 ml/m³, analytisch: 0, 40, 116, 386 ml/m³, Dampf, Ganzkörper, 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: 99,8 %, Untersuchung: ♂ nach der letzten Exposition, ♀ GD 20	116 ml/m³: NOAEC Paternaltoxizität; ab 116 ml/m³: ♂ Elterntiere: rel. Lebergew. ↑ (116 ml/m³: 12 %, 400 ml/m³: 22 %); 368 ml/m³: NOAEC ♂ Fertilität; keine Effekte auf Kopulations- u. Verpaarungs- effizienz, KG der Elterntiere, Anzahl lebender Feten, Feten KG, Anzahl Resorptionen, Nidatio- nen u. Corpora lutea, histologische Untersuchung von Leber, Niere, Hoden der ♂ Elterntiere	Wang et al. 1989; Begründung 1998

Eine Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit inhalativer Ganzkörperexposition ergab eine NOAEC für männliche Fertilität von 368 ml/m³, ebenfalls die höchste getestete Konzentration. Bei 368 ml/m³ wurde bei den Vatertieren ein um mehr als 20 % erhöhtes relatives Lebergewicht festgestellt. Die NOAEC für Parentaltoxizität betrug daher 116 ml/m³ (Wang et al. 1989; Begründung 1998).

Mehrere Studien (Caujolle et al. 1970; Thiersch 1962, 1971) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da bei intraperitonealer Gabe ein direkter Effekt auf die Feten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem wurde bei der Bepinselung des Schwanzes keine Dosis angegeben. Methodenbeschreibung und Ergebnisdarstellung sind mangelhaft dokumentiert.

Eine bereits in der Begründung (1998) zitierten Ein-Generationenstudie an Ratten (Monsanto 1973) wurde im Jahr 1973 vom Auftragslabor Industrial Biotest (IBT) durchgeführt. Bei den zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien von IBT konnten Unregelmäßigkeiten in der Durchführung und in der Dokumentation der Ergebnisse festgestellt werden (OECD 2005), so dass die Qualität der Studie deswegen nicht beurteilt und diese nicht zur Bewertung herangezogen werden kann.

In 14-tägigen Inhalationsstudien führte N,N-Dimethylacetamid bei Ratten und Mäusen ab 300 ml/m³ zu Hodenschäden. Die NOAEC betrug 100 ml/m³ (Kelly et al. 1984; Valentine et al. 1997 in Begründung 1998). Nach 24-monatiger inhalativer Ganzkörperexposition traten in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 453 bei männlichen Ratten bei 350 ml/m³ vermehrt Hodenschäden auf, was von den Autoren als sekundärer Effekt der Nephropathie gewertet wurde. Bei Mäusen hingegen kam es nach 18-monatiger inhalativer Ganzkörperexposition bis zur höchsten Konzentration von 350 ml/m³ nicht zu Hodenschäden (DuPont 1994; Malley et al. 1995; Begründung 1998).

Im Dominant-Letal-Test an der Ratte nach einmaliger inhalativer Applikation (20 und 700 ml/m³) und an der Maus nach einmaliger i. p. (640 mg/kg KG), einmaliger dermalen (1500 und 3000 mg/kg KG) oder 5-tägiger inhalativer Gabe (7 Stunden/Tag, 20 und 700 ml/m³) führte N,N-Dimethylacetamid nicht vermehrt zu Dominant-Letalmutationen (Begründung 1998).

Entwicklungstoxizität

Studien zur pränatalen bzw. prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Studien mit pränataler oder prä- und postnataler Exposition gegen N,N-Dimethylacetamid

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Inhalative Aufnahme			
Ratte, Crl:CD(SD) IGS, 10 ♀	GD 6–19, 0, 100, 300, 450, 600 ml/m ³ , Dampf, Ganzkörper, 6 h/d, Reinheit: > 99,9 %, Untersuchung: GD 20, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414	100 ml/m³: NOAEC Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; 300 ml/m³: NOAEC Teratogenität (kardiovaskuläre u. skelettale Missbildungen); ab 300 ml/m³: Muttertiere: rel. Lebergew. ↑ (13 %, abs. Lebergewicht nicht), Leber: hepatozelluläre Schwellungen; Feten: KG ↓; 450 ml/m³: Muttertiere: KG (GD 20) ↓; Feten: Gesamtinzidenz viszeraler Missbildungen u. einzelner Missbildungen ↑ (ventrikuläre Septumdefekte), Gesamtinzidenz skelettale Missbildungen u. Inzidenz einzelner Missbildungen ↑ (fusionierte Halswirbelbögen); 600 ml/m³: Feten: Anzahl lebender ♂ Feten ↓, Inzidenz einzelner viszeraler Missbildungen ↑ (persistenter Truncus arteriosus, fehlpositionierte Verzweigungen der Arteria subclavia, retroösophageale Arteria subclavia) u. Inzidenz einzelner skelettaler Missbildungen ↑ (fusionierte Exoccipitalen)	Okuda et al. 2006
Ratte, Crl:CD, 25 ♀	GD 6–15, 0, 30, 100, 300 ml/m ³ (0, 110, 360, 3110 mg/m ³), analytisch: 0, 32, 100, 282 ml/m ³ , Dampf, Ganzkörper, 6 h/d, Reinheit: 99,9 %, Untersuchung: GD 21, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414	100 ml/m³: NOAEC Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; 282 ml/m³: Muttertiere: KG-Zunahme ↓; Feten: KG ↓; ohne auffällige Veränderungen: Anzahl der Corpora lutea/Muttertier, Implantationen/Wurf, Resorptionen/Wurf, lebender Feten/Wurf, Inzidenzen von externen, viszeralen u. skelettalen Variationen u. Missbildungen	Solomon et al. 1991; Begründung 1998

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen, Himalaya, 15 ♀, Satelliten- gruppe: 5 ♀ (0, 570 ml/m ³)	GD 7–19, 0, 57, 200, 570 ml/m ³ (0, 200, 700, 2000 mg/m ³), Dampf, Ganzkörper, 6 h/d, Reinheit: > 99,9 %, Untersuchung: GD 29, OECD-Prüfrichtlinie 414	57 ml/m³: NOAEC Entwicklungstoxizität; ab 57 ml/m³: Feten: KG ↓ (durchschnittliches Wurfgew. statistisch nicht signifikant verändert); Plazentagew. ↓ (durchschnittliches Plazentagew./Wurf statistisch nicht signifikant verändert); 200 ml/m³: NOAEC Teratogenität; ab 200 ml/m³: Feten: Inzidenz zusätzliche Rippe (Variation) bezogen auf Feten u. Wurf ↑ (s. Tabelle 3); 570 ml/m³: Feten: Inzidenz fusionierte Sternebrae (Variation) bezogen auf Feten u. Wurf ↑, Inzidenz Gesamtzahl Variationen bezogen auf Feten u. Wurf ↑, Inzidenz von viszeralen Missbildungen ↑ (Herz u. große Gefäße, statistisch nicht signifikant), Inzidenz von skelettalen Missbildungen ↑; 570 ml/m³: NOAEC Maternaltoxizität	Klimisch und Hellwig 2000; BG Chemie in Begründung 1998
orale Aufnahme			
Ratte, Crl:CD(SD)BR, 25 ♀	GD 7–21, 0, 20, 65, 150, 400 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Vehikel: Wasser, Reinheit: mindestens 99,9 %, Untersuchung: GD 22, OECD-Prüfrichtlinie 414	65 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; ab 150 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓; <u>Feten:</u> KG ↓ (150 mg/kg KG: 4 %; 400 mg/kg KG: 34 %; ECHA 2014), ein Fetus Missbildungen (Atresie der Nasenöffnungen, Herz- u. Gefäßmissbildungen, Gaumenspalte, Makroglissie, Mikrognathie, Synotie; d.h. unteres Ende der Dosiswirkungs-Beziehung für Missbildungen); 400 mg/kg KG: Muttertiere: Futteraufnahme ↓, abs. u. rel. Nieren- gew. ↑, rel. Lebergew. ↑; <u>Feten:</u> Anzahl Resorptionen ↑, Anzahl Missbildungen (Synotie, Anasarka, Mikrognathie, Atresie der Nasenöffnungen, Missbildungen des Herzens u. der großen Gefäße, Erweiterungen der seitlichen Gehirnventrikel, fusionierte Rippen, fehlende Vertebrae, Hemivertebrae) ↑, Anzahl Variationen ↑; nur in textueller Fassung vorhanden, ohne Tabellen	DuPont 1997; Begründung 1998; ECHA 2014

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, COBS CD, 25 ♀	GD 6–19, 0, 65, 160, 400 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Vehikel: Wasser; Reinheit: 99,7 %, Untersuchung: GD 20, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414	160 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität, Teratogenität u. Maternaltoxizität; 400 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓; Feten: KG ↓, Anzahl Postimplantationen ↓, Gesamtzahl Missbildungen ↑, Anzahl Herz- u. Gefäßmissbildungen ↑, Variationen ↑ (reduzierte Ossifikationen, nicht ossifizierte Sternebrae)	Johannsen et al. 1987; Begründung 1998
Ratte, Sprague Dawley, 18–24 ♀	GD 6–15, 0, 106, 320, 960 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Vehikel: Wasser; Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: GD 20 ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414	106 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität, Teratogenität u. Maternaltoxizität; 320 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓, Blutungen aus der Vagina, Plazentagew. ↓; Feten: KG ↓, Teratogenität (externe Missbildungen: 6/91 Feten mit Anasarka, 2 mit Fehlen des Schwanzes, 1 mit Atresie des Anus; Kontrolle 0/94; viszerale Missbildungen: Inzidenz 18/91, Kontrollen: 2/94, gespaltene/fehlende Vertebrae, Hydroureter); 960 mg/kg KG: Feten: Mortalität 100 %;	ECHA 2014
Maus, NMRL, mindestens 19–24 ♀	GD 6–15, 0, 240, 400, 1200 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Vehikel: Wasser; Reinheit: k. A., Untersuchung: GD 18	Originalstudie nicht vorhanden 240 mg/kg KG: Feten: KG ↓, abs. Gew. Plazenta ↓; 400 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; 1200 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓, Diarrhoe; Feten: Anzahl Implantationen ↓, Prozentsatz Feten mit Missbildungen ↑ (k. w. A.); Originalstudie nicht vorhanden	ECHA 2014

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, NMRL, k. A. zur Anzahl	GD 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 od. 15, 0, 1200, 3000 mg/kg KG u. Tag, GD 9: zusätzlich 400, 600 mg/kg KG u. Tag, GD 10, 11, 12: zusätzlich 600 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: GD 18	GD 6: 1200 mg/kg KG: <u>Feten</u> : keine Effekte; 3000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Embryoletalität, Fetotoxizität, Teratogenität; GD 7: 1200 mg/kg KG: <u>Feten</u> : leichte Fetotoxizität; 3000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetotoxizität, Teratogenität; GD 8: 1200 mg/kg KG: <u>Feten</u> : starke Teratogenität; 3000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Embryoletalität, Fetotoxizität, Teratogenität; GD 9: 400 mg/kg KG: <u>Feten</u> : keine Effekte; 600 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetotoxizität, Teratogenität; 1200 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetotoxizität, Teratogenität; 3000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Embryoletalität, Fetotoxizität, Teratogenität; GD 10: 600 mg/kg KG: <u>Feten</u> : schwache Fetotoxizität; 1200 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetotoxizität, Teratogenität; 3000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Embryoletalität, Fetotoxizität, Teratogenität; GD 11: 600 mg/kg KG: <u>Feten</u> : keine Effekte; 1200 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetotoxizität; 3000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetotoxizität, Teratogenität; GD 12: 600 mg/kg KG: <u>Feten</u> : keine Effekte; 1200 mg/kg KG: <u>Feten</u> : zweifelhafte Fetotoxizität u. Teratogenität; 3000 mg/kg KG: <u>Feten</u> : Fetotoxizität, Teratogenität;	ECHA 2014

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen , Himalaya, 10–12 ♀	GD 6–18 , 0, 94, 282, 470 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Vehikel: Wasser, Reinheit: technischer Grad, Untersuchung: GD 28	GD 13: 1200 mg/kg KG; Feten: keine Effekte; 3000 mg/kg KG; Feten: Embryoletalität, schwache Fetotoxizität;	Merkle und Zeller 1980; Begründung 1998
		GD 14: 1200 mg/kg KG; Feten: keine Effekte; 3000 mg/kg KG; Feten: zweifelhafte Embryoletalität u. Fetotoxizität;	
		GD 15: 1200 mg/kg KG; Feten: keine Effekte; 3000 mg/kg KG; Feten: schwache Fetotoxizität; keine Maternaltoxizität; Originalstudie nicht vorhanden	
		kein NOAEL Maternaltoxizität;	
		94 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität;	
		ab 94 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓;	
		ab 282 mg/kg KG: Feten: Anzahl Resorptionen ↑, Zahl der lebenden Feten/Wurf ↓, KG ↓, Anzahl Gaumenspalten ↑ (4 Feten, statistisch nicht signifikant, aber substanzbedingt; 1 Fetus mit fusionierten Rippen u. Mikrophthalie, k. A. zur Anzahl untersuchter Feten);	
		470 mg/kg KG: Muttertiere: Todesfälle 2/12; Feten: Resorptionen 100 %	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
dermale Aufnahme			
Ratte, ChR-CD, 6–8 ♀	GD 9, GD 10–11, GD 11–12, GD 12–13, 1. Versuch: 0, 600, 1200 mg/kg KG u. Tag, 2. Versuch: 0, 600, 1200, 2400 mg/kg KG u. Tag (nur 10–11), als unverdünnte Flüssigkeit, offene Auftragung, Reinheit: > 98 %, Untersuchung: GD 20	ab 600 mg/kg KG: Feten: Embryomortalität leicht ↑ (Effekt geringer bei Applikation an GD 12–13 als GD 10–11); 1200 mg/kg KG: 1. Versuch: GD 10–11: Feten: 3/34 Enzephalozele, Feten: subkutane Hämorrhagien 2. Versuch: GD 10–11: Muttertiere: Stagnation der KG-Entwicklung;	Stula 1979; Stula und Krauss 1977; Begründung 1998
Kaninchen, Neuseeländer, 5 ♀, Kontrolle: 4 ♀	GD 8–16, 0, 200 mg/kg KG u. Tag, als unverdünnte Flüssigkeit, offene Auftragung, Reinheit: > 98 %, Untersuchung: GD 30	keine auffälligen Befunde bei Feten od. Muttertieren	Stula 1979; Stula und Krauss 1977
subkutane Aufnahme			
Ratte, CD u. BD IX, 2–5 ♀	GD 13, 14 od. 15, GD 13: 600, 800, 1000 mg/kg KG, GD 14, 15: 1000 mg/kg KG, subkutan, k. w. A.	GD 13: ab 600 mg/kg KG: Anzahl Feten mit Missbildungen ↑, Fetotoxizität (k. w. A.); GD 14: 1000 mg/kg KG: Anzahl Feten mit Missbildungen ↑, Fetotoxizität (k. w. A.); GD 15: keine auffälligen Befunde; keine Kontrolle, k. A. zur Maternaltoxizität	von Kreybig et al. 1969

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
Prä- und postnatale Exposition			
Ratte, CrI:CD(SD)BR, 10 ♂ u. 20 ♀	10 Wochen vor der Verpaarung (5 Tage/Woche), 7–8 Wochen während Paarung, Gestation u. Laktation (7 Tage/Woche), aber trächtige ♀ nicht exponiert zwischen GD 21 u. PND 4, 0, 30, 100, 300 ml/m ³ , Dampf, bei 300 ml/m ³ : exponiertes ♂ mit unbehandeltem ♀ verpaart u. umgekehrt, Ganzkörper, 6 h/d, Reinheit: 99,9 %, Untersuchung: PND 1, 4, 14, 21	100 ml/m³: NOAEC Parentaltoxizität; 300 ml/m³: Elterntiere: KG ↓, rel. Lebergew. ↑; <u>Nachkommen</u> PND 21: KG ↓, rel. Lebergew. ↑; 300 ml/m³: NOAEC Fetotoxizität; unauffällige Befunde bei Elterntieren: KG, Überleben, Symptome, Fertilität, Verpaarung, Gestationsdauer, Anzahl, Aussehen u. Überleben der Nachkommen, Gew. Reproduktionsorgane; keine histologische Untersuchung der Reproduktionsorgane	s. a. Abschnitt Fertilität; Ferenz und Kennedy 1986; Begründung 1998

Inhalative Aufnahme

Bei Crl:CD(SD)IGS-Ratten traten nach inhalativer Ganzkörperexposition gegen dampfförmiges N,N-Dimethylacetamid vom 6. bis zum 19. Gestationstag ab 300 ml/m³ bei den Feten ein erniedrigtes Körpergewicht und bei den Muttertieren ein erhöhtes relatives Lebergewicht sowie hepatozelluläre Schwellungen auf. Ab 450 ml/m³ führte N,N-Dimethylacetamid bei den Feten zu erhöhten Inzidenzen viszeraler Missbildungen wie ventrikuläre Septumdefekte. Zusätzlich traten bei 450 ml/m³ skelettale Missbildungen in Form von fusionierten Halswirbelbögen und von fusionierten Exoccipitalen bei 600 ml/m³ auf. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität betrug 100 ml/m³. Die NOAEC für Teratogenität lag bei 300 ml/m³ (Okuda et al. 2006).

Bei Crl:CD-Ratten kam es nach inhalativer Ganzkörperexposition gegen dampfförmiges N,N-Dimethylacetamid vom 6. bis zum 15. Gestationstag bei der höchsten Konzentration von 282 ml/m³ bei den Feten zu einem erniedrigten Körpergewicht und bei den Muttertieren zu einer verzögerten Körpergewichtszunahme. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität lag bei 100 ml/m³ (Solomon et al. 1991; Begründung 1998).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Himalaya-Kaninchen mit inhalativer Ganzkörperexposition vom 7. bis zum 19. Gestationstag gegen dampfförmiges N,N-Dimethylacetamid trat bei den Feten ab 200 ml/m³ eine erhöhte Inzidenz zusätzlicher Rippen (Variation), bezogen auf Feten und Wurf, auf. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität betrug 57 ml/m³, die NOAEC für Teratogenität (skelettale und viszerale Missbildungen) 200 ml/m³ und die NOAEC für Maternaltoxizität lag bei 570 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration (Klimisch und Hellwig 2000; BG Chemie in Begründung 1998). Für Himalaya-Kaninchen (CHBB:HM, SPF) liegen aus den Jahren 1968 bis 1999 für die Labore von Boehringer Ingelheim in Biberach historische Kontrolldaten vor. Dabei wiesen 40 von 7616 (0,5 %) Feten zusätzliche Lendenrippen auf (Viertel und Trieb 2003), das sind weniger als bei den historischen Kontrollen des Versuchslabors (0,9 %) (s. Tabelle 3; Klimisch und Hellwig 2000).

Tab. 3 Zusätzliche Rippen (skelettale Variation) bei inhalativ gegen N,N-Dimethylacetamid exponierten Kaninchen (Klimisch und Hellwig 2000)

Exposition (ml/m ³)	Kontrolle	57	200	570	historische Kontrolle
Fetale Inzidenz (Prozentsatz)	0 (0 %)	1 (1,2 %)	10 (11 %) **	29 (37 %) **	2 (0,9 %)
Wurfinzidenz (Prozentsatz)	0 (0 %)	1 (7,7 %)	6 (43 %) *	10 (71 %) **	2 (4,5 %)

* p<0,05;

** p<0,01 (Fisher's exact-Test)

Orale Aufnahme

In einer nur als Textfassung ohne Tabellen vorliegenden Studie an CrI:CD(SD)B-Ratten mit Schlundsondengabe vom 7. bis zum 21. Gestationstag wurden bei 150 mg/kg KG und Tag bei den Feten erniedrigtes Körpergewicht sowie ein missgebildeter Fetus und verminderte Körpergewichtszunahmen bei den Muttertieren beobachtet. Bei 400 mg/kg KG und Tag war die Gesamtzahl der Missbildungen sowie der Variationen erhöht. Damit stellt die Dosis von 150 mg/kg KG und Tag die untere Grenze der Dosiswirkungs-Beziehung für Missbildungen dar. Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität betrug 65 mg/kg KG und Tag (DuPont 1997; Begründung 1998).

Bei COBS-CD-Ratten, die vom 6. bis zum 19. Gestationstag mit der Schlundsonde behandelt wurden, traten bei 400 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Anzahl von Postimplantationsverlusten sowie eine erhöhte Gesamtzahl von Missbildungen, insbesondere von Herz- und Gefäßmissbildungen, sowie von Variationen, vor allem von reduzierten Ossifikationen und nicht ossifizierten Sternebrae auf. Bei dieser Dosis war die Körpergewichtszunahme der Muttertiere vermindert. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität, d.h. Teratogenität und Maternaltoxizität lag bei 160 mg/kg KG und Tag (Johannsen et al. 1987; Begründung 1998).

In einer nicht im Original vorliegenden, unveröffentlichten Studie an Sprague-Dawley-Ratten führte die Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag bei 320 mg/kg KG und Tag bei den Feten zu einem erniedrigten Körpergewicht und leicht erhöhten Inzidenzen von externen und viszerale Missbildungen. Ab dieser Dosis war bei den Muttertieren die Körpergewichtszunahme vermindert. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität betrug 106 mg/kg KG und Tag (ECHA 2014).

In zwei ebenfalls nicht im Original vorliegenden, unveröffentlichten Studien an NMRI-Mäusen mit Schlundsondengabe traten bei Gabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag ab der niedrigsten Dosis von 240 mg/kg KG und Tag erniedrigte Körpergewichte der Feten und erniedrigte absolute Plazentagewichte bzw. bei Gabe an einzelnen Tagen der Gestation zeigte sich am 9. Gestationstag die höchste Empfindlichkeit für teratogene Effekte. Dabei traten ab 600 mg/kg KG Effekte auf (ECHA 2014).

Bei Himalaya-Kaninchen führte die Schlundsondengabe vom 6. bis zum 18. Gestationstag ab 282 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Anzahl von Resorptionen, einer erniedrigten Anzahl von lebenden Feten und einer nicht statistisch signifikant erhöhten Anzahl von Gaumenspalten. Ab 94 mg/kg KG und Tag waren Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme der Muttertiere erniedrigt. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei 94 mg/kg KG und Tag. Ein NOAEL für Maternaltoxizität konnte nicht abgeleitet werden (Merkle und Zeller 1980; Begründung 1998).

Dermale Aufnahme

Beide Studien zur dermalen Aufnahme werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Studie an ChR-CD-Ratten (Stula 1979; Stula und Krauss 1977; Begründung 1998) nur jeweils zweitägige Expositionen während der Gestation umfasste und die Studie an Neuseeländer-Kaninchen (Stula 1979; Stula und Krauss 1977) nur eine Dosis beinhaltete sowie mangelhaft dokumentiert ist.

Subkutane Aufnahme

Die subkutane Gabe an Ratten führte nach einmaliger Applikation am 13. Gestationstag ab 600 mg/kg KG zu Missbildungen und fetotoxischen Effekten. Die Gabe am 15. Gestationstag blieb ohne diese Effekte (von Kreybig et al. 1969). Es fehlen Kontrolltiere sowie Angaben zur Maternaltoxizität.

Prä- und postnatale Exposition

In einer Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität an Crl:CD(SD)BR-Ratten mit prä- und postnataler inhalativer Ganzkörperexposition wurden bis zur höchsten Konzentration von 300 ml/m³ bei den Nachkommen bis zum 4. Postnataltag keine substanzbedingten Effekte festgestellt. Die NOAEC für Parentaltoxizität lag bei 100 ml/m³ und die NOAEC für Fetotoxizität bei 300 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration (s. a. Abschnitt Fertilität; Ferenz und Kennedy 1986; Begründung 1998).

Bewertung

Kritische Effekte sind histologische Veränderungen in der Leber bei männlichen Ratten, wie fokale zystische Degenerationen und Peliose, und bei Mäusen Hämoglobin/Lipofuscin-Akkumulation und Apoptosen nach Inhalation. Bei beiden Spezies sind die weiblichen Tiere weniger empfindlich.

Auch bei Beschäftigten in der Elastanfaser-Herstellung mit Exposition gegen N,N-Dimethylacetamid treten Leberschädigungen auf.

MAK-Wert. In zwei Arbeitsplatzstudien in Korea sind keine Luftkonzentrationen bestimmt und der Einfluss des direkten Hautkontakts nicht quantifiziert worden (Jung et al. 2007; Lee et al. 2006). Sie sind daher nicht für eine MAK-Wert-Ableitung geeignet. Auch für eine Ableitung eines biologischen Grenzwertes sind die Studien nicht geeignet, da die Ausscheidung von N-Methylacetamid bei den Beschäftigten mit hepatozellulären Schäden nicht direkt gemessen worden ist.

In 24- bzw. 18-monatigen Inhalationsstudien, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 453 (kombinierte Studie zur Prüfung auf Kanzerogenität und chronische Toxizität), an Ratten bzw. Mäusen mit Ganzkörperexposition von dampfförmigem N,N-Dimethylacetamid treten bei den männlichen Tieren ab 100 ml/m³ histologische Veränderungen in der Leber auf. Die NOAEC liegt jeweils bei 25 ml/m³.

Ausgehend von der NOAEC von 25 ml/m³ aus den Langzeit-Inhalationsstudien, der Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) und unter der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) und des Preferred Value Approach wird der MAK-Wert auf 5 ml/m³ abgesenkt.

Erfahrungen beim Menschen haben gezeigt, dass bei Exposition gegen 1,9 ml/m³ (geometrischer 12-Stunden-Mittelwert, entspricht als 8-Stunden-Mittelwert ca. 3 ml/m³) und kurzzeitiger Exposition von bis zu ca. 6,7 ml/m³, keine klinisch-chemisch messbare Hepatotoxizität auftritt (Spies et al. 1995 b in Begründung 1998). Ein Widerspruch zum MAK-Wert von 5 ml/m³ ergibt sich damit nicht.

In der Begründung 1998 wird erwähnt, dass die in anderen Inhalationsstudien beschriebene Reizwirkung auf den Respirationstrakt bei 100 ml/m³ in der Langzeitstudie nicht bestätigt wird. Von Ratten und Mäusen der Kontrollgruppe und der höchsten Konzentrationsgruppe von 350 ml/m³ sind Lunge, Nase (4 Querschnitte einschließlich paranasalen Geweben), Trachea und Larynx/Pharynx histologisch untersucht und keine auffälligen Befunde erhoben worden (DuPont 1994; Malley et al. 1995). Damit ist der MAK-Wert von 5 ml/m³ auch ausreichend, um vor eventuellen lokalen Reizungen zu schützen.

Eine Luftkonzentration von 10 ml/m³ entspricht bei 8-stündiger Exposition von Probanden ohne erhöhte körperliche Tätigkeit etwa 30 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin (Nomiyama et al. 2000). Daraus wäre zu folgern, dass bei angemessener doppelt so hoher Aufnahme durch erhöhte Atemtätigkeit bei einem MAK-Wert von 5 ml/m³ mit 30 mg N-Methylacetamid/g Kreatinin zu rechnen ist, so dass der BAT-Wert eingehalten ist.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert von N,N-Dimethylacetamid aufgrund systemischer Wirkungen abgeleitet ist, bleibt dieser Stoff der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet. Die oxidative Umsetzung von N,N-Dimethylacetamid zu N-Hydroxymethylacetamid bzw. N-Methylacetamid wird in Analogie zu Dimethylformamid als bedeutsam für die Hepatotoxizität angesehen (Palmen et al. 1993 in Begründung 1998). Im Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von 2002 wird beschrieben, dass die bei N,N-Dimethylacetamid-exponierten Beschäftigten beschriebenen zentralnervösen Effekte möglicherweise auf Metaboliten zurückgeführt werden können, dies aber nicht gesichert ist (Nachtrag 2002). Es liegen auch weiterhin keine genaueren Angaben zu den Wirkungsmechanismen und den Halbwertszeiten vor, und daher wird der Basis-Überschreitungsfaktor 2 beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. N,N-Dimethylacetamid ist 1990 in die Schwangerschaftsgruppe C eingestuft, und im Jahre 1998 die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bestätigt worden, wenn Hautkontakt vermieden wird (Begründung 1998).

In Tabelle 4 sind die NOAEC bzw. die NOAEL der bewertungsrelevanten Studien, deren toxikokinetische Umrechnung und die daraus resultierenden Abstände zum MAK-Wert von 5 ml/m³ (18 mg/m³), ggf. unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens, dargestellt. Nach oraler Gabe wird N,N-Dimethylacetamid sehr gut aufgenommen (k.w.A.; OECD 2001). Daher wird für Ratten und Kaninchen eine orale Aufnahme von 100 % angenommen.

Bis auf die Schlundsondenstudie an Ratten und die Inhalationsstudie an Kaninchen sind die Abstände der berechneten NOAEC für Entwicklungstoxizität und Fetotoxizität aus Studien mit inhalativer und oraler Verabreichung ausreichend groß. Bei der Schlundsondenstudie an Ratten ergab sich 150 mg/kg KG und Tag als untere Grenze der Dosiswirkungs-Beziehung für Missbildungen (DuPont 1997), bei dieser Dosis ist ein Abstand von 15 zum MAK-Wert gegeben, der ebenfalls als ausreichend groß angesehen wird. Der NOAEL könnte unter Berücksichtigung der bei 150 mg/kg KG und Tag beginnenden marginalen Effekte auch höher als 65 mg/kg KG und Tag liegen. Zudem handelt es sich um eine Bolusgabe, und die für den Arbeitsplatz relevante Inhalationsstudie an Ratten ergab ausreichende Abstände zur NOAEC. In der Inhalationsstudie an Kaninchen betrugen die NOAEC bzw. LOAEC für zusätzliche

Tab. 4 Bewertungsrelevante NOAEC/NOAEL bei Ratte und Kaninchen, toxikokinetische Umrechnung der NOAEL in eine Luftkonzentration und die daraus resultierenden Abstände zum MAK-Wert von 5 ml/m³ ($\hat{=}$ 18 mg/m³)

Literatur	Spezies, Exposition	NOAEC/NOAEL: Endpunkt	Toxikokinetische Umrechnung ^{a)} (mg/m ³)	Abstand zum MAK-Wert von 18 mg/m ³ bzw. 5 ml/m ³
Ratte				
Okuda et al. 2006; Solomon et al. 1991	pränatal, inhalativ	100 ml/m ³ : Entwicklungstoxizität (KG ↓)		10 ^{b)}
Okuda et al. 2006	pränatal, inhalativ	300 ml/m ³ : Teratogenität (kardiovaskuläre u. skelettale Missbildungen)		30 ^{b)}
Ferenz und Kennedy 1986	prä- u. postnatal, inhalativ	300 ml/m ³ : Fetotoxizität		30 ^{b)}
DuPont 1997	pränatal, Schlundsonde	65 mg/kg KG u. d: Entwicklungstoxizität (KG ↓)	114	6
		150 mg/kg KG u. d: untere Grenze der Dosiswirkung-Beziehung für Missbildungen	263	15
Johannsen et al. 1987	pränatal, Schlundsonde	160 mg/kg KG u. d: Entwicklungstoxizität (KG ↓, Postimplantationen ↑, skelettale Variationen ↑) u. Teratogenität (Herz- u. Gefäßmissbildungen)	280	16
Kaninchen				
Klimisch und Hellwig 2000	pränatal, inhalativ	57 ml/m ³ : Entwicklungstoxizität (KG ↓, skelettale Variationen ↑)		6 ^{b)}
		200 ml/m ³ : Teratogenität (skelettale u. viszerale Missbildungen)		20 ^{b)}
Merkle und Zeller 1980	pränatal, Schlundsonde	94 mg/kg KG u. d: Entwicklungstoxizität (Resorptionen ↑, lebende Feten ↓, KG ↓) u. beginnende Teratogenität (Gaumenspalten)	274	15

^{a)} NOAEL × 1:4 (Ratte) bzw. 1:2,4 (Kaninchen) × 70 kg / 10 m³ × 1,0 (orale Resorption Tier) / 1,0 (inhalative Resorption Mensch)

^{b)} Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2)

Rippen 57 bzw. 200 ml/m³ ohne Maternaltoxizität (Klimisch und Hellwig 2000), d. h. die NOAEC könnte auch in diesem Fall höher liegen. Damit würde der Abstand zum MAK-Wert mehr als 6 betragen. Zudem handelt es sich auch hier bei den zusätzlichen Rippen, einer skelettalen Variation, um einen beginnenden marginalen Effekt. Aus diesen Gründen wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bestätigt.

N,N-Dimethylacetamid besitzt eine sehr gute Hautgängigkeit. Daher wurde im Jahre 1990 der Hinweis auf die Vermeidung des Hautkontakts hinzugefügt (Begründung 1998). Quantitative Daten zur dermalen Penetration aus Tierexperimenten liegen nicht vor. Beim Menschen beträgt die dermale Aufnahme von dampfförmigem N,N-Dimethylacetamid etwa 40 % (Nomiyama et al. 2000). Daher wird weiterhin die Bedeutung der Vermeidung des Hautkontakts betont und außerdem auch auf die hohe dermale Aufnahme aus der Gasphase hingewiesen.

Literatur

- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Caujolle F, Chanh PH, Dat-Xuong N, Azum-Gelade MC (1970) Toxicological studies upon acetamide and its N-methyl and N-ethyl derivatives. *Arzneimittelforschung* 20: 1242–1246
- Danan G, Benichou C (1993) Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 46: 1323–1330
- DuPont (1994) Oncogenicity study with H-18842-Long-term inhalation study in rats and mice. DuPont HLR 664-93, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware, USA, DuPont, Wilmington, DE, USA, unveröffentlicht
- DuPont (1997) Dimethylacetamide (DMAC): Developmental toxicity study in Sprague-Dawley rats. DuPont HL-1997-00203, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, Delaware, USA, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2014) Committee for Risk Assessment, RAC, Annex 1, Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at community level of N,N-dimethylacetamide (DMAC). ECHA, Helsinki, Finnland, <https://echa.europa.eu/documents/10162/89e83223-3f21-7094-6e03-b007e2f78401>
- ECHA (2016 a) Information on registered substances. Dataset on N,N-dimethylacetamide (CAS Number 127-19-5), joint submission, first publication 02.03.2011, last modification 02.02.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2016 b) Liste der für eine Zulassung in Frage kommenden besonders besorgniserregenden Stoffe (veröffentlicht gemäß Artikel 59 Absatz 10 der REACH-Verordnung), <https://echa.europa.eu/de/candidate-list-table>
- Ferenz RL, Kennedy Jr GL (1986) Reproduction study of dimethylacetamide following inhalation in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 7: 132–137
- Johannsen FR, Levinskas GJ, Schardein JL (1987) Teratogenic response of dimethylacetamide in rats. *Fundam Appl Toxicol* 9: 550–556
- Jung SJ, Lee CY, Kim SA, Park KS, Ha BG, Kim J, Yu JY, Choi T (2007) Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers. *Clin Toxicol (Phila)* 45: 435–439
- Klimisch HJ, Hellwig J (2000) Developmental toxicity of dimethylacetamide in rabbits following inhalation exposure. *Hum Exp Toxicol* 19: 676–683

- von Kreybig T, Preussmann R, von Kreybig I (1969) Chemical constitution and teratogenic effect in rats. II. N-alkylurea, N-alkylsulfonamide, N,N-dialkylacetamide, N-methylthioacetamide, chloracetamide (deutsch). *Arzneimittelforsch* 19: 1073–1076
- Lee CY, Jung SJ, Kim SA, Park KS, Ha BG (2006) Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers. *Occup Environ Med* 63: 688–693
- Malley LA, Slone Jr TW, Makovec GT, Elliott GS, Kennedy Jr GL (1995) Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 28: 80–93
- Merkle J, Zeller H (1980) Untersuchungen von Acetamiden und Formamiden auf embryotoxische und teratogene Wirkung bei Kaninchen. *Arzneimittelforschung* 30: 1557–1562
- Monsanto (1973) One generation reproduction and teratology study with DMAC (dimethylacetamide) in albino rats. IBT No B161, NTIS/OTS0526383, EPA/OTS Doc ID 88-900000154, NTIS, Springfield, VA, USA
- Nomiyama T, Omae K, Ishizuka C, Yamauchi T, Kawasumi Y, Yamada K, Endoh H, Sakurai H (2000) Dermal absorption of N,N-dimethylacetamide in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 121–126
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2001) N,N-Dimethylacetamide, CAS Nr. 127-19-5, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/127-19-5.pdf>
- OECD (2005) Manual for Investigation of HPV Chemicals Chapter 3: Data Evaluation, www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/36045203.pdf
- Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T (2006) Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to N,N-dimethylacetamide. *J Occup Health* 48: 154–160
- Perbellini L, Princivale A, Caivano M, Montagnani R (2003) Biological monitoring of occupational exposure to N,N-dimethylacetamide with identification of a new metabolite. *Occup Environ Med* 60: 746–751
- Solomon HM, Ferenz RL, Kennedy GL Jr, Staples RE (1991) Developmental toxicity of dimethylacetamide by inhalation in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 16: 414–422
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013) N,N-Dimethylacetamide, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Stula EF (1979) Percutaneous embryotoxicity testing of chemicals. *Adv Study Birth Defects* 2: 179–189
- Stula EF, Krauss WC (1977) Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. *Toxicol Appl Pharmacol* 41: 35–55
- Thiersch JB (1962) Effects of acetamides and formamides on the rat litter in utero. *J Reprod Fertil* 4: 219–220
- Thiersch JB (1971) Investigations into the differential effect of compounds on rat litter and mother. In: Tuchmann-Duplessis H (Hrsg) *Malformations congénitales des mammifères*, Masson et Cie, Paris, Frankreich, 95–113
- Viertel B, Trieb G (2003) The Himalayan rabbit (*Oryctolagus cuniculus* L.): spontaneous incidences of endpoints from prenatal developmental toxicity studies. *Lab Anim* 37: 19–36
- Wang GM, Kier LD, Pounds GW (1989) Male fertility study on N,N-dimethylacetamide administered by the inhalation route to Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health* 27: 297–305