

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf)

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-Methyl-2-pyrrolidon; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Spitzenbegrenzung; Reizwirkung; Entwicklungstoxizität; zentrales Nervensystem

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). MAK Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Jan;4(1):170-187]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb87250damd0066_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb87250damd0066>

Addendum abgeschlossen: 25 Jul 2017

Erstveröffentlichung (Online): 30 Jan 2019

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



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

N-Methyl-2-pyrrolidone (vapour)¹⁾ / 1-Methylpyrrolidin-2-one (vapour) [N-Methyl-2-pyrrolidon, Dampf]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb87250damd0066

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) of N-methyl-2-pyrrolidone [872-50-4]. The critical effects in rats are irritation of the upper respiratory tract, foetotoxicity and neurotoxicity. Male volunteers did not show adverse irritant or cognitive effects after 8-hour exposure to N-methyl-2-pyrrolidone at a concentration of 20 ml/m³ with and without exposure peaks of 40 ml/m³ and with physical workload. A MAK value of 20 ml/m³ had been set for N-methyl-2-pyrrolidone vapour. This value has now been confirmed even considering the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT Values, Section I b and I c).

Exposure to N-methyl-2-pyrrolidone aerosols increases the intake by dermal absorption but there is no information indicating by how much. Therefore, the MAK value is only valid for the vapour of N-methyl-2-pyrrolidone and exposure to aerosols or vapour/aerosol mixtures must be controlled by biomonitoring methods. As the critical effect of N-methyl-2-pyrrolidone is assumed to be local, Peak Limitation Category I has been designated. The excursion factor of 2 is retained.

Keywords

N-Methyl-2-pyrrolidon; 1-Methyl-2-pyrrolidon; 1-Methylpyrrolidon-2; 1-Methyl-2-pyrrolidinon; N-Methylpyrrolidon; 1-Methylazacyclopentan-2-on; N-Methyl-alpha-pyrrolidon; N-Methyl-alpha-pyrrolidinon; N-Methyl-2-ketopyrrol; N-Methyl-gamma-butyrolactam; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung; 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)

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

N-Methyl-2-pyrrolidon¹⁾ (Dampf)

[872-50-4]

Nachtrag 2019

| | |
|---|--|
| MAK-Wert (1994) | 20 ml/m³ (ppm) \triangleq 82 mg/m³ |
| Spitzenbegrenzung (2018) | Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2 |
| Hautresorption (1992) | H |
| Sensibilisierende Wirkung | – |
| Krebserzeugende Wirkung | – |
| Fruchtschädigende Wirkung (1994) | Gruppe C |
| Keimzellmutagene Wirkung | – |
| BAT-Wert (2007) | 150 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/l Urin |
| 1 ml/m³ (ppm) \triangleq 4,11 mg/m³ | 1 mg/m³ \triangleq 0,243 ml/m³ (ppm) |

Zu N-Methyl-2-pyrrolidon liegen eine Begründung aus dem Jahr 1994 und Nachträge zur Spitzenbegrenzung 2002, zur Neubewertung 2006 und zur fruchtschädigenden Wirkung 2012 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, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von N-Methyl-2-pyrrolidon ist nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet ca. 88 600. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von N-Methyl-2-pyrrolidon geändert werden muss.

Der Dampfdruck von N-Methyl-2-pyrrolidon und das Verhältnis von Dampf zu Aerosol hängen von der relativen Luftfeuchtigkeit und der Temperatur ab. So kommt

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

es z. B. bei Raumtemperatur und 60 % relativer Luftfeuchtigkeit ab N-Methyl-2-pyrrolidon-Konzentrationen von ca. 412 mg/m^3 (100 ml/m^3) zur Aerosolbildung. Bei 100 % relativer Luftfeuchtigkeit liegt N-Methyl-2-pyrrolidon ausschließlich als Aerosol vor. Bei 0 % relativer Luftfeuchtigkeit stellt sich die Dampfsättigung erst bei ca. 1318 mg/m^3 (320 ml/m^3) ein. Bei Arbeitsplatzexpositionen, die den MAK-Wert von 82 mg/m^3 (20 ml/m^3) nicht überschreiten, ist daher bei üblicher Luftfeuchtigkeit nicht mit Aerosolbildung zu rechnen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass beim Versprühen von N-Methyl-2-pyrrolidon immer Aerosole auftreten. Aufgrund des geringen Dampfdrucks von N-Methyl-2-pyrrolidon stellen 120 bis 140 ml/m^3 die höchsten technisch zu erzielenden Konzentrationen an N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf dar (Begründung 1994; Nachtrag 2012).

Toxikokinetik und Metabolismus

Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Eine Reihe von Untersuchungen belegen, dass N-Methyl-2-pyrrolidon inhalativ, oral und dermal gut resorbiert wird. Dies ist im Nachtrag 2006 ausführlich dargestellt. Die unten aufgeführten weiteren Studien bestätigen dies.

In einer Stichprobe an 56 Personen aus der Allgemeinbevölkerung wurden in mehr als 96 % der Urinproben Metaboliten des N-Methyl-2-pyrrolidons nachgewiesen. Median, 95. Perzentil und Maximalwert lagen bei dem Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) bei $69,5 \text{ } \mu\text{g/l}$, $337,0 \text{ } \mu\text{g/l}$ bzw. $620,0 \text{ } \mu\text{g/l}$ und bei dem Metaboliten 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) bei $63,5 \text{ } \mu\text{g/l}$, $200,4 \text{ } \mu\text{g/l}$ bzw. $256,2 \text{ } \mu\text{g/l}$. Die hohe Inzidenz der N-Methyl-2-pyrrolidon-Vorkommen im Urin in der Allgemeinbevölkerung, bei insgesamt niedrigen Konzentrationen, spiegelt nach Meinung der Autoren die weite Verbreitung dieser Substanz in der Umwelt wieder (Schindler et al. 2012). So konnte die tägliche Aufnahmemenge an NMP bei Personen der Allgemeinbevölkerung zu knapp $3 \text{ } \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht und Tag abgeschätzt werden (Ulrich et al. 2018).

An Probanden wurde in einer Inhalationsstudie bei einer Konzentration von $50 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m}^3$ (ca. 12 ml/m^3) nach achtstündiger Exposition eine inhalative Resorption von 90 % (88–93 %) gemessen (Åkesson und Jönsson 2000).

Für Ratten wurde eine inhalative Resorption von 7,3 bzw. 9,5 % nach sechsständiger Exposition gegen dampfförmiges N-Methyl-2-pyrrolidon in Konzentrationen von 10 oder 100 ml/m^3 berichtet (Nachtrag 2006). Die Angabe bezieht sich jedoch auf den prozentualen Anteil der gesamten eingesetzten Menge, der von den Tieren aufgenommen wurde. Zur eingesetzten Menge zählten auch der in der Inhalationsapparatur und in der Spritze verbliebene Anteil (ca. jeweils 30 %). Der tatsächlich inhalativ resorbierte Anteil als Differenz zwischen der Konzentration in Ein- und Ausatemluft ist nicht untersucht worden.

Um mögliche Unterschiede der Resorption bei N-Methyl-2-pyrrolidon-Expositionen in trockener (Luftfeuchtigkeit 24–33 %) oder feuchter Luft (Luftfeuchtigkeit 68–88 %) zu bestimmen, wurden sechs männliche Probanden acht Stunden lang in Ruhe gegen 0 oder $20 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m}^3$ (ca. 5 ml/m^3) exponiert. Blut-

proben wurden vor der Exposition und 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32, 48 und 72 Stunden nach Beginn der Exposition entnommen. Der Gesamturin wurde bis 120 Stunden nach Beginn der Exposition gesammelt. Die Ausscheidungsraten von N-Methyl-2-pyrrolidon und seiner Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP), 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI), N-Methylsuccinimid (MSI) und 2-Pyrrolidon im Urin waren nach Exposition gegen N-Methyl-2-pyrrolidon in feuchter Luft um 7 % höher als nach Exposition in trockener Luft, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Auffällig waren große individuelle Schwankungen besonders nach Exposition gegen N-Methyl-2-pyrrolidon in feuchter Luft (Ausscheidung 5,0–17 μmol N-Methyl-2-pyrrolidon (ca. 0,5–1,7 mg), AUC („area under the curve“) 58–313 μmol N-Methyl-2-pyrrolidon \times h/l Urin (ca. 5,75–31,03 mg \times h/l)). Die Spitzenkonzentrationen bei trockener oder feuchter Luft betragen im Plasma 10 (9,2–12) bzw. 9,7 (5,2–32) μmol N-Methyl-2-pyrrolidon/l. Unter beiden Bedingungen wurden im Urin jeweils 15 μmol 5-HNMP/l (ca. 1,73 mg/l) und 5,0 μmol MSI/l (0,57 mg/l) an Spitzenkonzentrationen beobachtet, während diese für 2-HMSI leicht unterschiedlich waren (trocken: 4,8; feucht: 4,4 μmol 2-HMSI/l (ca. 0,62 bzw. 0,57 mg/l)) (Carnerup et al. 2006). Dass keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Expositionsbedingungen auftraten, spricht dafür, dass bei den eingesetzten Konzentrationen durch die höhere Luftfeuchtigkeit noch keine Aerosolbildung eintrat (Umweltbundesamt 2015), da diese die Aufnahme wegen der zusätzlichen Resorption über die Haut verstärkt hätte. Eine Konzentration von 10 μmol N-Methyl-2-pyrrolidon/l Plasma entspricht ca. 1 mg/l Plasma.

Eine achtstündige Exposition in Ruhe gegen 10, 25 oder 50 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/ m^3 (ca. 2,5; 6; 13 ml/ m^3) führte bei sechs männlichen Probanden am Expositionsende zu N-Methyl-2-pyrrolidon-Werten im Plasma von 0,33 mg/l (0,20–4,3 mg/l); 0,99 mg/l (0,44–2,2 mg/l) bzw. 1,6 mg/l (1,2–2,4 mg/l) (Nachtrag 2006; Åkesson und Paulsson 1997). Die Exposition erfolgte vermutlich nur gegen Dampf, da bei diesen Konzentrationen und dem verwendeten Verfahren nicht mit dem Entstehen von Aerosolen zu rechnen ist.

Die Daten von acht männlichen Probanden zeigten, dass die Exposition gegen 20 ml/ m^3 (2×4 Stunden) einer durchschnittlichen Konzentration von 1,6 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l Plasma entspricht. Bei Exposition gegen 2,5 bzw. 10 ml/ m^3 betragen die entsprechenden Konzentrationen 0,2 und 0,8 mg/l (Poet et al. 2016).

Nach Interpolation dieser Daten würde eine Exposition gegen 5 ml N-Methyl-2-pyrrolidon/ m^3 zu einer Konzentration von 0,4 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l Plasma führen. Die von Carnerup et al. (2006) nach Exposition gegen ca. 5 ml/ m^3 (20 mg/ m^3) gemessenen Konzentrationen im Plasma lagen mit 1 mg/l Plasma mehr als doppelt so hoch. Die Daten von Åkesson und Paulsson (1997) bestätigen dies. Die Gründe für diesen Unterschied sind unklar. Die Daten von Carnerup et al. (2006) und Åkesson und Paulsson (1997) zeigen stärkere interindividuelle Schwankungen als die Daten der acht männlichen Probanden, die von Poet et al. (2016) in der Tabelle 3 dargestellt sind.

In einer Automobil-Firma wurde der Metaboliten-Gehalt im Urin von 14 Beschäftigten, die gegen N-Methyl-2-pyrrolidon exponiert waren, und neun Nicht-Exponierten untersucht. Die Mediane der Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) betragen 0,91 bzw. 0,52 mg/g Kreatinin am Ende der Schicht bei den belasteten Beschäftigten, während

der Metaboliten-Gehalt der Kontrollen unterhalb der Nachweisgrenzen von 0,023 mg/l Urin für 5-HNMP und 0,015 mg/l für 2-HMSI lag. Der höchste gemessene Gehalt im Urin von 8,31 mg 5-HNMP/g Kreatinin wurde nach Reinigungstätigkeiten in der Sprühkabine beobachtet. Die Expositionskonzentrationen wurden nicht bestimmt (Meier et al. 2013).

In einer weiteren Studie mit 207 männlichen Beschäftigten aus 21 Betrieben in der Schweiz waren 91 Beschäftigte durch Graffiti-Entfernen oder andere, nicht näher beschriebene, Tätigkeiten gegen N-Methyl-2-pyrrolidon exponiert. Personenbezogene Expositionsmessungen ergaben eine mittlere Konzentration an N-Methyl-2-pyrrolidon von 0,18 mg/m³ (0,002–6,99 mg/m³). Im Urin fanden sich am Ende der Schicht 0,6 mg/l (0,1–29,0 mg/l) des Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 0,8 mg/l (0,2–23,3 mg/l) des Metaboliten 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) (nicht belastete Beschäftigte: 0,1 mg (0,1–0,8 mg) 5-HNMP/l und 0,3 mg (0,1–1,5 mg) 2-HMSI/l). Messungen vor der Schicht zeigten Konzentrationen von 0,45 mg/l (0,1–22,90 mg/l) des Metaboliten 5-HNMP und 1,55 mg/l (0,1–58,0 mg/l) des Metaboliten 2-HMSI (nicht belastete Beschäftigte: 0,1 mg (0,1–0,6 mg) 5-HNMP/l und 0,3 mg (0,1–2,4 mg) 2-HMSI/l). Die Messungen der Metaboliten-Gehalte im Urin korrelierten bezogen auf den Kreatiningehalt nicht signifikant mit den Expositionen. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass die Bestimmung des 2-HMSI-Gehaltes pro Liter Urin bei geringen Expositionen der zuverlässigere Nachweis einer Belastung mit N-Methyl-2-pyrrolidon ist (Haufroid et al. 2014).

Nach der Gabe einer einmaligen Dosis von 125 oder 500 mg/kg KG per Schlundsonde an je 42 weibliche Ratten wurden in Plasma und Urin, bis 72 Stunden nach der Gabe, N-Methyl-2-pyrrolidon, 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP), N-Methylsuccinimid (MSI) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) quantifiziert. Im Urin fanden sich 53–59 % der verabreichten Dosis, davon 48 % als 5-HNMP und 2–5 % als 2-HMSI. Die höchsten Konzentrationen im Plasma betrugen 1,2 und 6,9 mmol N-Methyl-2-pyrrolidon/l (ca. 119 und 496 mg/l, nach 1 bzw. 2 Stunden); 0,42 und 0,76 mmol 5-HNMP/l (ca. 48,4 und 87,5 mg/l, nach 4 bzw. 12 Stunden); 0,07 und 0,31 mmol MSI/l (ca. 7,9 und 35,1 mg/l, nach 4 bzw. 12 Stunden) sowie 0,02 und 0,05 mmol 2-HMSI/l (ca. 2,6 und 6,5 mg/l, jeweils nach 12 Stunden). Diese Maximalkonzentrationen traten je nach Metabolit zu verschiedenen Zeitpunkten auf. Nach dreimaliger Gabe in 24-Stunden-Intervallen von 125 oder 500 mg/kg KG per Schlundsonde an je 10 weibliche Ratten fanden sich nach 5 Tagen 62 bzw. 50 % der verabreichten Dosis im Urin, davon 48–58 % als 5-HNMP und 1,5–4,2 % als 2-HMSI (Carnerup et al. 2005).

Die einmalige intraperitoneale Gabe von 250 mg ¹⁴C-N-Methyl-2-pyrrolidon/kg KG an 26 männliche und 20 weibliche Wistar-Ratten ergab nach vier Stunden die höchsten Konzentrationen in Geweben und Organen, wobei in den Muskeln, dem Fettgewebe, der Leber und den Testes die höchsten Anreicherungen beobachtet wurden. Im Urin fanden sich 72 Stunden nach der Gabe ca. 80 % und in den Faeces ca. 5 % der Radioaktivität. Es traten keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Tieren auf (Sitarek und Kilanowicz 2006).

Bei nur über die Nase exponierten Ratten entsprachen 100 ml/m³ (ca. 400 mg/m³) nach 6 Stunden 50 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l Plasma (Poet et al. 2016). Geht man

von einer linearen Extrapolation aus, dann entspricht bei Ratten eine Exposition von 20 ml/m³ einer Plasmakonzentration von 10 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l, bei Probanden dagegen 1,6 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l Plasma (Poet et al. 2016). Daraus ist zu schließen, dass der Mensch bei gleicher äußerer Konzentration deutlich geringer belastet ist als die Ratte.

PBPK-Modell

Basierend auf Ergebnissen inhalativer Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten wurde mittels einer Benchmark-Berechnung ein „Point of Departure“ für verringerte Körpergewichte der Feten bzw. Nachkommen ermittelt und mittels einer PBPK-Modellierung für die Exposition am Arbeitsplatz eine „Human Equivalent Concentration“ von 480 ml/m³ berechnet. Die Autoren schließen daraus, dass die international gültigen Grenzwerte für N-Methylpyrrolidon-Dampf von 10 bis 20 ml/m³ ausreichend schützen (Nachtrag 2012; Poet et al. 2010).

Mithilfe eines verbesserten PBPK-Modells wurde eine „Human Equivalent Concentration“ für N-Methyl-2-pyrrolidon beim Menschen berechnet, die mit der inneren Dosis des „Point of Departure“ von Ratten korrespondiert. Dabei wurde eine Benchmarkdosis für verringerte Körpergewichte der Nachkommen von Ratten aus der Studie von Solomon et al. (1995) kalkuliert und daraus die AUC von 470 mg/l × h für N-Methyl-2-pyrrolidon im Plasma abgeleitet. Dies entspricht etwa einer Exposition gegen 75 ml/m³ bei sechsstündiger täglicher Inhalation. Der Mensch erreicht diese AUC bei Inhalation und dermalen Aufnahme des Dampfes von 490 ml/m³ (Poet et al. 2016). Das zeigt, dass die innere Belastung des Menschen mit N-Methyl-2-pyrrolidon im Blut bei gleicher äußerer Konzentration geringer ist als bei Ratten und die gleiche AUC beim Menschen erst bei deutlich höherer Expositionskonzentration erreicht wird.

Erfahrungen beim Menschen

Einmalige Exposition

Zur Erfassung von Aufnahme und Ausscheidung wurden 15 gesunde, männliche, nichtrauchende Probanden acht Stunden lang konstanten N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf-Konzentrationen von 10, 40 oder 80 mg/m³ (2,4; 9,6; 19,2 ml/m³) oder an einem Tag viermalig ansteigenden N-Methyl-2-pyrrolidon-Konzentrationen von 25 bis 160 mg/m³ (ca. 6–40 ml/m³, 15 minütige Expositionsspitzen, zeitgewichteter Mittelwert 72 mg/m³ (ca. 17,5 ml/m³)) ausgesetzt. Die Probanden waren in einer Expositionskammer Ganzkörper-exponiert. Alle Expositionen erfolgten ohne und mit temporärer körperlicher Belastung, die mittels Fahrradergometrie erfolgte (6 × 10 Minuten mit 75 Watt). Die Ausscheidungsmengen der Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) zeigten einen deutlichen Anstieg mit zunehmenden Expositionskonzentrationen von N-Methyl-2-pyrrolidon. Die Ausscheidungen im Urin nach Exposition gegen

82 mg/m³ (= MAK-Wert) betragen 2,4 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l, 117 mg 5-HNMP/g Kreatinin und 32 mg 2-HMSI/g Kreatinin. Mit zusätzlicher körperlicher Betätigung wurde eine etwa um ein Drittel höhere Belastung mit 3,4 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l Urin, 150 mg 5-HNMP/g Kreatinin und 44 mg 2-HMSI/g Kreatinin beobachtet. Konzentrationen von bis zu 160 mg/m³ (ca. 40 ml/m³) führten zu Geruchseffekten und zu minimalen trigeminalen Empfindungen (z. B. Nasenreizung). Zur Simulation einer mentalen Beanspruchung (MWL) wurden von den Probanden neuropsychologische Tests durchgeführt. Unter mentaler Beanspruchung, nicht aber unter körperlicher Belastung, empfanden die Probanden eine minimale Nasenreizung, die sich dosisabhängig verstärkte. Ein akuter Effekt auf das Zentralnervensystem (ZNS) kann damit ausgeschlossen werden. Die Daten geben keinen Hinweis auf eine kognitive Beeinträchtigung durch N-Methyl-2-pyrrolidon-Exposition (Nachtrag 2006; Bader et al. 2007; van Thriel et al. 2007).

In einem zusätzlichen Experiment zur Erfassung einer rein dermalen Aufnahme von N-Methyl-2-pyrrolidon aus der Gasphase wurden 16 männliche Probanden in einer Expositions-kammer konstanten N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf-Konzentrationen von 80 mg/m³ (ca. 20 ml/m³) ausgesetzt, wobei durch die Zufuhr von gefilterter Frischluft über eine Gesichtsmaske eine inhalative N-Methyl-2-pyrrolidon-Aufnahme unterbunden war. Die ausschließlich perkutane Aufnahme ergab nach acht Stunden 71 ± 8 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalente, während bei Ganzkörper-Exposition ohne Gesichtsmaske 169 ± 15 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalente aufgenommen wurden. Nach körperlicher Betätigung (75 Watt/1 Stunde) betrug die Konzentration an N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalenten im Urin 79 ± 8 mg N-Methyl-2-pyrrolidon (nur perkutan) und 238 ± 18 mg (Ganzkörper). Der Unterschied der Aufnahme ausschließlich über die Haut nach Ruheatmung oder körperlicher Betätigung war nicht signifikant. Damit trägt die dermale Aufnahme bis zu 42 % in Ruhe und bis zu 33 % bei moderater Arbeitsbelastung zur Gesamtbelastung bei (Bader et al. 2008). Die inhalative Aufnahme bei MAK-Bedingungen (Atemvolumen von 10 m³/8 Stunden $\hat{=}$ 50 Watt) ist 420 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalente (Differenz der nur inhalativ aufgenommenen N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalente (= 61 mg) × 50/75 Watt × 8 Stunden und Addition der nur inhalativ aufgenommenen 98 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalente der Ruheatmung). Geht man davon aus, dass die Aufnahme über die Haut durch körperliche Betätigung tatsächlich erhöht wird, obwohl der Unterschied im Experiment nicht signifikant war, dann entspricht bei Expositionen in Höhe des MAK-Wertes die rein dermale Aufnahme 27 % der inhalativen Aufnahme bzw. 21 % der Gesamtbelastung (8 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalente × 50/75 Watt × 8 Stunden + 71 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Äquivalente).

Wiederholte Exposition

Nach achtstündiger Exposition gegen 0, 10, 25 oder 50 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ (ca. 2,4; 6,1 oder 12,2 ml/m³) an vier Tagen traten bei den Probanden keine Reizwirkungen auf. Die Blutuntersuchung ergab ebenfalls keine Auffälligkeiten. Im Urin wurden nur 2 % als unverändertes N-Methyl-2-pyrrolidon ausgeschieden

(Nachtrag 2006; Åkesson und Paulsson 1997). Die Konzentrationen der N-Methyl-2-pyrrolidon-Metaboliten im Urin wurden nicht dargestellt.

In zwei Betrieben der Mikroelektronik wurden nach N-Methyl-2-pyrrolidon-Expositionen unangenehmer Geruch, Kopfschmerzen und chronische Augenreizungen berichtet (Nachtrag 2006; Beaulieu und Schmerber 1991). Die Expositionsmessungen sind jedoch nur unzureichend beschrieben, daher kann aus der Studie keine NOAEC oder LOAEC abgeleitet werden. Die Studie wird nicht zur MAK-Wert-Ableitung herangezogen, aber als Hinweis auf eine mögliche Reizwirkung gewertet.

Personenbezogene und stationäre Messungen ergaben bei fünf Beschäftigten in einer Klebstoff-herstellenden Firma Expositionskonzentrationen von 0,2–3 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ (ca. 0,05–0,75 ml/m³). Bei manuell durchgeführten Reinigungstätigkeiten von zwei weiteren Beschäftigten stieg der 8-Stunden-zeitgewichtete Mittelwert auf 6,6 mg/m³ (ca. 1,6 ml/m³) mit Spitzen von 18,7 mg/m³ (ca. 4,5 ml/m³) und 15,5 mg/m³ (ca. 3,8 ml/m³) mit Spitzen (5 Minuten) von 85 mg/m³ (ca. 20,7 ml/m³). Die Nach-Schicht-Urindaten betragen bei fünf Beschäftigten <0,125 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/g Kreatinin und <15 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/g Kreatinin sowie <2,3 mg 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid/g Kreatinin. Bei den zwei Beschäftigten mit Reinigungstätigkeiten stiegen die Nach-Schicht-Urinkonzentrationen auf 0,472 und 0,711 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/g Kreatinin und 33,5 und 124 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/g Kreatinin sowie 1,6 und 14,7 mg 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid/g Kreatinin. Der Reinigungsarbeiter mit den höchsten Werten klagte über Reizungen der Augen und der oberen Atemwege sowie über Hals-, Magen- und Kopfschmerzen. Seine innere Belastung war signifikant höher als nach den Konzentrationen in der Luft zu erwarten gewesen wäre. Die Autoren führen dies auf eine erhöhte dermale Aufnahme zurück, die durch manuelle Reinigungstätigkeiten im Mischkessel mit einem N-Methyl-2-pyrrolidon-haltigen Harzlöser sowie durch unzureichende Arbeitsschutzmaßnahmen bedingt war. Zudem kann auch die N-Methyl-2-pyrrolidon-Konzentration im Kessel höher gelegen haben als die Maximalwerte der Messungen, die direkt außerhalb des Kessels erhoben wurden und somit auch die inhalative Exposition höher gewesen sein. Die Nachschicht-Urinwerte von drei Prüfern, die vor Ort waren, lagen nach 4 Stunden unterhalb der Nachweisgrenze und betragen nach 6 oder 8 Stunden 9,0 und 14,6 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/g Kreatinin sowie 2,3 mg 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid/g Kreatinin (Bader 2017; Bader et al. 2006).

Die Exposition in einer japanischen Firma gegen 0,14–0,26 ml N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ führte bei 15 Beschäftigten zu Urin-Konzentrationen von 0,17–0,22 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/l. Bei 15 nicht exponierten Beschäftigten (Kontrolle) wurde kein N-Methyl-2-pyrrolidon im Urin nachgewiesen. Bei den exponierten Beschäftigten konnten im Vergleich zur Kontrolle keine Veränderungen bezüglich klinischer Daten, motorischer und sensorischer Fähigkeiten sowie neurologischer Effekte festgestellt werden (Nishimura et al. 2009).

In einer weiteren Studie mit 207 männlichen Beschäftigten aus 21 Betrieben in der Schweiz waren 91 Beschäftigte durch Graffiti-Entfernen oder andere, nicht näher beschriebene, Tätigkeiten gegen N-Methyl-2-pyrrolidon exponiert. Personenbezogene Expositionsmessungen ergaben eine mittlere Konzentration an N-Methyl-2-pyrrolidon („airborne N-Methyl-2-pyrrolidon“) von 0,18 mg/m³ (0,002–6,99 mg/m³).

178 MAK Value Documentations

Bei den exponierten Beschäftigten fanden sich keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen an Lunge, Niere, Haut, Mukosa, Nervensystem, Leber oder dem blutbildenden System nach klinischer Untersuchung („semistructured clinical examination“) (siehe auch Abschnitt „Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung“; Haufroid et al. 2014).

Reproduktionstoxizität

Eine 23-jährige Laborantin war in den ersten 20 Wochen ihrer Schwangerschaft beruflich gegen N-Methyl-2-pyrrolidon exponiert. Durch Verschütten kam es in der 16. Schwangerschaftswoche zu einer Kontamination von Kleidung und Haut. In den folgenden vier Tagen traten bei der Betroffenen Übelkeit, Kopfschmerzen und Unwohlsein auf. Es liegen keine Angaben über die Höhe der Exposition vor. Eine verzögerte Embryonalentwicklung wurde in der 25. Schwangerschaftswoche diagnostiziert, und in der 31. Schwangerschaftswoche wurde das Kind tot geboren. Verdachtsmomente anderer Art (Vorerkrankungen, Exposition gegen andere reproduktionstoxische Substanzen, chromosomale Abnormitäten des Fötus, Organabnormitäten des Fötus) wurden von den Autoren ausgeschlossen (Solomon et al. 1996).

Die perinatale Mortalität der Allgemeinbevölkerung in den USA beträgt 9,1/1000 (Bowers 1997).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei 50 Versuchspersonen traten nach mehrfacher Einwirkung von N-Methyl-2-pyrrolidon in einem Patch-Test bei 24-stündiger dermaler Exposition (k. w. A.) weder Reizeffekte noch Anzeichen einer Sensibilisierung auf. Dagegen wurden in einer anderen Publikation Hautreizeffekte und Kontaktdermatitiden bei Beschäftigten in der Elektroindustrie nach zweitägiger dermaler Exposition (8 Stunden/Tag) gegenüber flüssigem N-Methyl-2-pyrrolidon beschrieben (Begründung 1994; Lee et al. 1987; Leira et al. 1992).

In einer weiteren Studie wird von einer irritativen Kontaktdermatitis bei drei Beschäftigten einer Autokindersitze-herstellenden Firma nach Reinigungsarbeiten mit N-Methyl-2-pyrrolidon berichtet (Jungbauer et al. 2001).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Die LC_{50} betrug bei Ratten 3100–8800 mg/m³ (Aerosol) (Begründung 1994).

Orale Aufnahme

Die LD_{50} -Werte liegen je nach Spezies bei 3–7 g/kg KG. Es wurden narkotische Wirkungen und unspezifische Symptome beobachtet (Begründung 1994).

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Es liegen keine neuen Daten vor.

In einer Teratogenitätsstudie mit N-Methyl-2-pyrrolidon-Aerosolen führte eine zehntägige Ganzkörper-Exposition an sechs Stunden pro Tag gegen 0, 100 oder 360 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ (ca. 0, 24 oder 88 ml/m³) bei Gruppen von je 25 weiblichen Crl:CD-Ratten bereits bei 100 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ zu sporadischer Lethargie und unregelmäßiger Atmung an den ersten drei Expositionstagen. Nach weiteren Expositionstagen und in der zehntägigen Nachbeobachtungsphase traten diese Effekte nicht mehr auf. Nach vierwöchiger Ganzkörper-Exposition mit einem Aerosol/Dampf-Gemisch von 0, 100, 500 oder 1000 mg/m³ (ca. 0, 24, 122 oder 240 ml/m³), sechs Stunden pro Tag, wurden bei Gruppen von je 15 weiblichen und männlichen Crl:CD-Ratten bereits bei der niedrigsten Konzentration von 100 mg/m³ nach 3–4 Stunden Lethargie und unregelmäßige Atmung beobachtet, die bis zum Ende der Expositionszeit anhielten. Die Effekte waren 30–45 Minuten nach Abschluss der Exposition bei allen Tieren in den Konzentrationsgruppen 100 und 500 mg/m³ reversibel, jedoch nur bei einigen Tieren in der höchsten Expositionsgruppe. Bei 1000 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ wurden zudem bereits innerhalb von 10 Tagen erhöhte Mortalität (8/30 verendet, 5/30 getötet in extremis) sowie Schädigungen von Lunge, Knochenmark und lymphatischen Organen sowie Veränderungen des Blutbildes berichtet. In einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie mit inhalativer Ganzkörper-Exposition wurden je 120 männliche und weibliche Crl:CD-Ratten fünfmal wöchentlich an sechs Stunden pro Tag gegen 0, 40 oder 400 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf/m³ (ca. 0, 10 oder 100 ml/m³) exponiert. Die Autoren gaben an, dass keine bedeutenden histopathologischen Effekte auftraten. Bei den männlichen Tieren war die Inzidenz von akuter fokaler Alveolitis (niedrigster Schweregrad) erhöht (Kontrolle: 2/82; 400 mg/m³: 10/85), bei den weiblichen Tieren gab es keine erhöhten Inzidenzen (Kontrolle: 13/83, 400 mg/m³: 12/82). Zudem zeigte sich eine leichte Verstärkung von Hyperplasien der Alveolarzellen mit aggregierten Makrophagen (Kontrolle: 0/84, 400 mg/m³: 4/84 männliche Tiere und Kontrolle: 0/85, 400 mg/m³: 9/84 weibliche Tiere). Die männlichen Ratten wiesen nach 18 Monaten in der hohen Konzentrationsgruppe eine Erhöhung des Hämatokritwertes, der alkalischen Phosphatase und des Harnvolumens sowie ein um 6 % geringeres Körpergewicht als die Kontrolltiere auf. Eine ZNS-Wirkung wurde nicht beschrieben (Begründung 1994; Lee et al. 1987).

Gruppen von je 10 männlichen und je 20 weiblichen Crl:CD(SD)BR-Ratten wurden in einer Entwicklungstoxizitäts-Studie gegen 0, 10, 51 oder 116 ml N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf/m³ Ganzkörper-exponiert. Die Exposition erfolgte an 6 Stunden pro Tag, 7 Tage pro Woche, mindestens 100 Tage lang. Bei den Ratten der F0-Generation wurde bei der höchsten Konzentration von 116 ml/m³ eine verminderte Reaktion auf Klopfen am Käfig beobachtet. Der Effekt war im Vergleich zur Kontrolle signifikant ($p \leq 0,05$). Die NOAEC dieser Studie liegt bei 51 ml/m³ (Begründung 1994; Dupont 1990; Solomon et al. 1995).

Die sechswöchige Ganzkörper-Exposition von Ratten gegen N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf-Konzentrationen von 1750 mg/m^3 (ca. 425 ml/m^3) führte lediglich zu leichter Nasensekretion (Begründung 1994; BASF AG 1983). Aufgrund der hohen Konzentration ist davon auszugehen, dass ein Aerosol/Dampf-Gemisch vorlag.

Die höhere Wirkstärke von $1000 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Aerosol/m}^3$ (ca. 243 ml/m^3) bei Ganzkörper-Exposition im Vergleich zur Kopf-Nase-Exposition zeigte sich bei zweiwöchiger Exposition von Ratten, bei der nach Ganzkörper-Exposition je nach Luftfeuchte und damit Aerosol-Anteil sowie Größe der Tröpfchen Mortalität auftrat, bei einer Kopf-Nase-Exposition jedoch nicht (WHO 2001). Von einer zusätzlichen dermalen und oralen Aufnahme bei der Ganzkörper-Exposition muss in dieser Studie ausgegangen werden.

Einen Vergleich der Wirkstärke bei Ratten nach Ganzkörper-Exposition gegen N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf und -Dampf/Aerosol-Gemisch zeigt die Tabelle 1. Während eine Exposition gegen das Aerosol bereits bei 24 ml/m^3 (ca. 100 mg/m^3) zu Wirkungen auf das ZNS führte, zeigte die Dampf-Exposition erst ab 116 ml/m^3 (ca. 477 mg/m^3) Auswirkungen auf das ZNS. Bei einer Dampf-Konzentration von 51 ml/m^3 (ca. 210 mg/m^3) traten noch keine Effekte auf. Damit scheint das Aerosol deutlich wirksamer zu sein. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Aerosol-Studien mit Ganzkörper-Exposition durchgeführt wurden, wodurch es zu einer zusätzlichen dermalen und oralen Aufnahme kommt.

Orale Aufnahme

Drei Fütterungsstudien an Ratten mit vierwöchiger, dreimonatiger oder zweijähriger Gabe führten zu NOAEL von $3000\text{--}6000 \text{ mg/kg}$ Futter bei den männlichen Tieren und $3000\text{--}5000 \text{ mg/kg}$ Futter bei den weiblichen Tieren. Bei höheren Dosen ab 7500 mg/kg Futter wurden verminderte Körpergewichtsentwicklung, Abnahme relativer Organengewichte, Zunahme relativer Hodengewichte sowie Atrophien und Degenerationen in den Samenkanälchen des Hodens, Leberhypotrophie, vergrößerte Zehenspreizung und verminderte Erregbarkeit (leichte Sedierung) beobachtet. Die männlichen Tiere zeigten zudem eine chronisch progressive Nephropathie, die als spezies- und geschlechtsspezifischer Effekt als nicht bewertungsrelevant angesehen wird (Nachtrag 2006).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Bei hoher Dosierung wurden Effekte an den Hoden beschrieben. Nach 13-wöchiger Kopf-Nase-Exposition gegen $3000 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m}^3$ traten eine Abnahme des absoluten Hodengewichtes und Zellverlust im Keimepithel der Hoden auf (Begründung 1994; Nachtrag 2006).

Entwicklungstoxizität

In allen Inhalationsstudien zur Entwicklungstoxizität wurden die Tiere Ganzkörper-exponiert, mit Ausnahme einer Studie mit Kopf-Nase-Exposition (BASF AG 1993).

Tab. 1 Vergleich der Wirkstärke von N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf und -Dampf/Aerosol-Gemisch bei Ganzkörper-exponierten Ratten

| Exposition Dampf | Literatur | Exposition Dampf/Aerosol | Lit. |
|---|--|--|-----------------|
| 10 Tage NOAEC 51 ml/m ³ , LOAEC 116 ml/m ³ Aerosolbildung wurde nicht untersucht fetotoxisch (KG der F1-Tiere ↓), ZNS-Wirkung F0-Tiere (leicht verminderte Reaktion auf Klopfen am Käfig) | Solomon et al. 1995; Dupont 1990 | 10 Tage LOAEC 100 mg/m ³ (24 ml/m ³) Lethargie und unregelmäßige Atmung (Tag 1–3) | Lee et al. 1987 |
| 2 Jahre NOAEC 10 ml/m ³ , LOAEC 100 ml/m ³ Hämatokritwert ↑, alkalische Phosphatase ↑, Harnvol. ↑, KG ↓ (6%) ♂: akute fokale Alveolitis* (gering) keine ZNS-Wirkung beschrieben | Dupont 1982 Lee et al. 1987; | 4 Wochen LOAEC 100 mg/m ³ (24 ml/m ³) Lethargie und unregelmäßige Atmung (Tag 1–28) 1000 mg/m ³ (240 ml/m ³) Lethargie und starke Atembeschwerden, Mortalität: 8/30, Morbidität: 5/30, KG ↓, kongestive ödematöse Lungenver- änderungen, interstitielle Pneumonien, Knochenmarks- hypoplasien und -hämorrhagien, Atrophie und Nekrose von Thymus, Milz und Lymphknoten, andere Gewebe o. B., Neutrophile ↑, Lymphozyten ↓, weitere hämatologische Parameter o. B., Effekte z. T. reversibel | Lee et al. 1987 |

* p < 0,05; o. B.: ohne Befund; Vol.: Volumen

Die Inhalationsstudien zur pränatalen Entwicklungstoxizität lassen erkennen, dass N-Methyl-2-pyrrolidon bei maternaltoxischen Konzentrationen von 120 ml/m³ bei Ratten und bei der maternal nicht toxischen Konzentration von 1000 mg/m³ (ca. 243 ml/m³) bei Kaninchen zu Entwicklungsverzögerungen bei den Nachkommen führte. Missbildungen traten in keiner der Inhalationsstudien vermehrt auf. Die NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität liegt für Ratten bei 87 ml/m³ und für Kaninchen bei 122 ml/m³ (Nachtrag 2012; BASF AG 1993; Lee et al. 1987; Saillenfait et al. 2003).

In einer Mehrgenerationenstudie an Ratten führte die inhalative Exposition beider Elterntiere gegen 478 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ (ca. 116 ml/m³) zu verminderter Körpergewichtsentwicklung der F1-Generation. Die Jungtiere wurden während der Exposition der Muttertiere bis zum 21. Postnataltag nicht mitexponiert. Nach der Entwöhnung erreichte das Körpergewicht der F1-Tiere den Wert der Kontrolle. Zudem gab es Anzeichen von Fetotoxizität bei der F2-Generation. Die Exposition gegen 206 mg/m³ (ca. 51 ml/m³) war ohne Effekte (Begründung 1994; Dupont 1990; Solomon et al. 1995).

In weiteren Studien bewirkte die inhalative Exposition der Muttertiere vom 7. bis zum 20. Gestationstag gegen 150 ml N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ und die Exposition der Muttertiere vom 4. bis zum 20. Gestationstag (6 Stunden/Tag, 7 Tage/Woche) gegen 165 ml/m³ ebenfalls verminderte Körpergewichtsentwicklung (7–8 %) der F1-Generation (k. w. A.; Fries et al. 1992; Hass und Lund 1990; Jakobsen und Hass 1990).

Keine fetotoxischen Effekte wurden bei Ratten beobachtet, die vom 6. bis zum 15. Gestationstag gegen 360 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ (Aerosol, ca. 87 ml/m³) inhalativ exponiert waren (Lee et al. 1987).

Entwicklungsverzögerungen traten auch nach oraler Gabe und nicht bzw. nur geringfügig maternaltoxischen Dosen auf. Maternaltoxische Dosen führten nach oraler und dermalen Gabe zu vermehrten Missbildungen (Nachtrag 2012).

Die zehnwöchige Schlundsondengabe von 0, 100, 300 oder 1000 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/kg KG und Tag an fünf Tagen in der Woche an 26 männliche Imp:WIST-Ratten hatte bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag Sterilität und starke Schädigungen des Epitheliums der Hodenkanälchen zur Folge. Die Verpaarung nach der zehnwöchigen Exposition mit unbehandelten weiblichen Ratten verursachte ab 300 mg/kg KG und Tag eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen in den ersten vier Tagen. Der Überlebens-Index war mit 80,9 % signifikant ($p < 0,05$) niedriger als der der Kontrolle (94 %) (Sitarek und Stetkiewicz 2008).

Weibliche Wistar-Ratten erhielten an fünf Tagen in der Woche Schlundsondengaben von 0, 150, 450 oder 1000 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/kg KG und Tag zwei Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung, der Gestation und der Laktation. Ab der niedrigsten Dosis von 150 mg/kg KG und Tag war die Lebensfähigkeit der Nachkommen drei Wochen nach der Geburt signifikant ($p < 0,05$) erniedrigt (Überlebens-Index 86,4 %) im Vergleich zu den Kontrollen (94 %). Der Fertilitäts-Index war mit 71,4 ab 450 mg/kg KG und Tag signifikant erniedrigt (Kontrollen 91,7). In der höchsten Dosisgruppe von 1000 mg/kg KG und Tag lag die Anzahl der lebenden Nachkommen signifikant niedriger, und die Anzahl an Totgeburten war erhöht (Sitarek et al. 2012).

Sonstige Wirkungen

N-Methyl-2-pyrrolidon ist ein Verstärker („Enhancer“) der Knochen-morphogenetischen Proteine (BMP „bone morphogenetic protein“) und wird daher als eine der Substanzen, die Knochengewebe regenerieren, erforscht (Miguel et al. 2009).

In vitro zeigte sich, dass Lipopolysaccharid-induzierte Entzündungsprozesse, wie die Zytokinproduktion, durch N-Methyl-2-pyrrolidon über eine Herunterregulierung des NF- κ B-Weges in Makrophagen gehemmt wird (Ghayor et al. 2015).

Bewertung

Kritische Effekte sind Reizwirkungen, fetotoxische Effekte und Wirkungen auf das ZNS.

MAK-Wert. Der MAK-Wert wurde 1994 auf 20 ml N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ (nur Dampf) festgesetzt, da in einer Mehrgenerationenstudie an Ratten bei einer täglichen Exposition gegen 51 ml N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf/m³ (200 mg/m³) vom 34. Lebenstag bis zur Entwöhnung des Wurfes keine Effekte beobachtet wurden. Bei 116 ml/m³ kam es zu verzögerter Gewichtsentwicklung bei den Jungtieren, die nach der Entwöhnung reversibel war, und bei den F0-Tieren zu einer ZNS-Wirkung, die sich in einer signifikant verminderten Reaktion auf Klopfen am Käfig zeigte (DuPont 1990; Solomon et al. 1995).

In einer 10-Tage- und einer 4-Wochen-Studie an Ratten mit Ganzkörper-Exposition gegen 100 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Aerosol/Dampf-Gemisch/m³ (ca. 24,3 ml/m³) wurden nach 3–4 Stunden Lethargie (vermutlich eine Wirkung auf das ZNS) und unregelmäßige Atmung beobachtet (Lee et al. 1987). In der Mehrgenerationen-Studie mit Ganzkörper-Exposition gegen N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf traten bei doppelt so hoher Konzentration (51 ml/m³, 200 mg/m³) keine ZNS-Effekte auf. Bei einer Konzentration von 116 ml/m³ kam es auch in dieser Studie zu ZNS-Wirkungen bei der F0-Generation (Solomon et al. 1995). Ein Aerosol scheint damit bezüglich der ZNS-Effekte wirksamer zu sein als der Dampf. Da die ZNS-Wirkung eine systemische Resorption voraussetzt, ist eine mögliche Erklärung für den Unterschied eine höhere Belastung der Ganzkörper-exponierten Tiere in den Aerosol-Studien, die zusätzlich flüssiges N-Methyl-2-pyrrolidon dermal und vor allem oral bei der Fellpflege aufgenommen haben. Beim Menschen wird dampfförmiges N-Methyl-2-pyrrolidon zu etwa 90 % inhalativ resorbiert. Ein Aerosol kann daher beim Menschen nicht zu einer wesentlich höheren inhalativen Aufnahme führen. N-Methyl-2-pyrrolidon wird sehr gut durch die Haut resorbiert. Der zusätzliche Anteil an durch die Haut resorbiertem, flüssigem N-Methyl-2-pyrrolidon nach Exposition gegen ein Aerosol kann jedoch nicht angegeben werden.

Die nach N-Methyl-2-pyrrolidon-Exposition aufgetretenen Effekte bei Beschäftigten (Beaulieu und Schmerber 1991) stellen einen Hinweis auf sensorische Reizeffekte durch N-Methyl-2-pyrrolidon dar.

In einer Probandenstudie mit 8-stündiger Exposition gegen konstant 80 mg N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf/m³ (ca. 20 ml/m³) oder mit Expositionsspitzen von bis zu

160 mg/m³ (ca. 40 ml/m³) mit und ohne körperliche Beanspruchung traten nur Geruchseffekte, jedoch keine bedeutenden Reizwirkungen auf. Die Symptomangaben zur nasalen Reizwirkung waren bei körperlicher Belastung etwas geringer als bei Exposition in Ruhe. Ein Test während der Exposition ergab keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung kognitiver Leistungen (Bader et al. 2007; van Thriel et al. 2007).

Da keine bewertungsrelevanten Daten mit Aerosol-Exposition beim Menschen sowie keine ausreichenden Daten zum Vergleich der Reizwirkungen nach Dampf oder Aerosol-Exposition bei der Ratte vorliegen, werden zur MAK-Wert-Ableitung die Daten der Probandenstudie herangezogen, die keine Reizwirkungen bei 20 ml N-Methyl-2-pyrrolidon-Dampf/m³ zeigen. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Wert vor neurotoxischen Effekten schützt, da keine ZNS-Effekte auftraten. Der MAK-Wert von 20 ml/m³ nur für Dampf wird somit beibehalten. Für N-Methyl-2-pyrrolidon in Form von Aerosolen kann keine Aussage getroffen werden, da zur zusätzlichen Aufnahme über die Haut keine Informationen vorliegen.

Bei Exposition gegen N-Methyl-2-pyrrolidon als Dampf/Aerosol-Gemisch kann die Belastung der Exponierten mit dem Biomonitoring überwacht werden. Dabei ist der BAT-Wert von 150 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/l Urin, der in Korrelation zum MAK-Wert von 20 ml/m³ abgeleitet ist, einzuhalten (Drexler und Greim 2008).

Spitzenbegrenzung. Es ist unklar, ob systemische oder lokale Wirkungen zuerst auftreten, da die systemische und lokale LOAEC für den Menschen nicht bekannt ist. Tierversuche lassen auch nicht mit Sicherheit darauf schließen, ob systemische Effekte wie eine Wirkung auf das ZNS bei 120 ml/m³ im Vordergrund stehen, während minimale Alveolitis nur bei den männlichen Ratten in einer 2-Jahre-Studie bei 100 ml/m³ auftrat.

N-Methyl-2-pyrrolidon wird der Kurzzeitwert-Kategorie I mit dem Überschreitungsfaktor 2 zugeordnet, da in der Probandenstudie mit körperlicher Belastung bei Kurzzeit-Expositionen von bis zu 40 ml/m³ weder Reizwirkungen noch ZNS-Effekte auftraten.

Literatur

- Åkesson B, Jönsson BAG (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
- Åkesson 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, Rosenberger W, Rebe T, Keener ST, Brock TH, Hemmerling HJ, Wrbitzky R (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
- Bader M (2017) Mitteilung zur konkreten manuellen Reinigungstätigkeit eines Beschäftigten, der gegen N-Methyl-2-pyrrolidon exponiert war. Schriftliche Mitteilung vom 29.11.2017

- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, van Thriel C (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
- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, Schäper M, van Thriel C (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
- BASF AG (1983) Bericht über die orientierende Prüfung der subakuten Inhalationstoxizität von N-Methylpyrrolidon für Sprague-Dawley-Ratten. Untersuchung vom 23.08.1983, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1993) Study of the prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone in rabbits after inhalation of vapor-aerosol-mixtures. Projekt-Nr 41R0544/90100, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Beaulieu HJ, Schmerber KR (1991) M-Pyrol™ (NMP) use in the microelectronics industry. *Appl Occup Environ Hyg* 6: 874–880
- Bower DB (1997) Comment on: Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2 pyrrolidone. in *J Occup Environ Med* 38: 705–713. *J Occup Environ Med* 39: 393–394
- 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
- Carnerup MA, Saillenfait AM, Jönsson BAG (2005) Concentrations of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and its metabolites in plasma and urine following oral administration of NMP to rats. *Food Chem Toxicol* 43: 1441–1447
- Carnerup MA, Spanne M, Jönsson BAG (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
- Drexler H, Greim H (Hrsg.) (2008) N-Methyl-2-pyrrolidon, Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), 15. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb87250damd0015>
- DuPont (1982) Two-year inhalation study with 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP) in rats. Haskell Laboratory, Nr. 882-81, Final Report, unveröffentlicht
- DuPont (1990) 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity in the rat. Haskell Laboratory, Nr. 294–90, E. I. du Pont de Nemours and Company Newark, Delaware, USA, unveröffentlicht
- Fries AS, Hass U, Jakobsen BM, Jernes JE, Lund SP, Simonsen L (1992) The effect of N-methylpyrrolidone on embryogeny, central nervous system, testicles and sperm in rats. Arbejds miljøfondet, Kopenhagen, Report 790037, unveröffentlicht
- Ghayor C, Gjoksi B, Siegenthaler B, Weber FE (2015) N-methyl pyrrolidone (NMP) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by suppressing NFκB signaling. *Inflamm Res* 64: 527–536
- Hass U, Lund SP (1990) Prenatal toxicity of N-Methylpyrrolidine in rats: Postnatal study. Abstract. *Teratology* 42: 31A
- Haufroid V, Jaeger VK, Jeggli S, Eisenegger R, Bernard A, Friedli D, Lison D, Hotz P (2014) Biological monitoring and health effects of low-level exposure to N-methyl-2-pyrrolidone: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health* 87: 663–674
- Jakobsen BM, Hass U (1990) Prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone inhalation in rats: A teratogenicity study. *Teratology* 42: 18A
- Jungbauer FH, Coenraads PJ, Kardaun SH (2001) Toxic hygroscopic contact reaction to N-methyl-2-pyrrolidone. *Contact Dermatitis* 45: 303–304

186 MAK Value Documentations

- Lee KP, Chromey NC, Culik R, Barnes JR, Schneider PW (1987) Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies. *Fundam Appl Toxicol* 9: 222–235
- Leira HL, Tilitnes A, Svendsen K, Vetlesen L (1992) Irritant cutaneous reactions to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Contact Dermatitis* 27: 148–150
- Meier S, Schindler BK, Koslitz S, Koch HM, Weiss T, Kafferlein HU, Bruning T (2013) Biomonitoring of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone in workers of the automobile industry. *Ann Occup Hyg* 57: 766–773
- Miguel MS, Ghayor C, Ehrbar M, Jung RE, Zwahlen RA, Hortschansky P, Schmoekel HG, Weber FE (2009) N-methyl pyrrolidone as a potent bone morphogenetic protein enhancer for bone tissue regeneration. *Tissue Eng Part A* 15: 2955–2963
- Nishimura S, Yasui H, Miyauchi H, Kikuchi Y, Kondo N, Takebayashi T, Tanaka S, Mikoshiba Y, Omae K, Nomiya T (2009) A cross-sectional observation of effect of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on workers' health. *Ind Health* 47: 355–362
- Poet TS, Kirman CR, Bader M, van Thriel C, Gargas ML, Hinderliter PM (2010) Quantitative risk analysis for N-methyl pyrrolidone using physiologically based pharmacokinetic and benchmark dose modelling. *Toxicol Sci* 113: 468–482
- Poet TS, Schlosser PM, Rodriguez CE, Parod RJ, Rodwell DE, Kirman CR (2016) Using physiologically based pharmacokinetic modeling and benchmark dose methods to derive an occupational exposure limit for N-methylpyrrolidone. *Regul Toxicol Pharmacol* 76: 102–112
- 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
- Schindler BK, Koslitz S, Meier S, Belov VN, Koch HM, Weiss T, Bruning T, Kafferlein HU (2012) Quantification of four major metabolites of embryotoxic N-methyl- and N-ethyl-2-pyrrolidone in human urine by cooled-injection gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chem* 84: 3787–3794
- 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
- Sitarek K, Stetkiewicz J (2008) Assessment of reproductive toxicity and gonadotoxic potential of N-methyl-2-pyrrolidone in male rats. *Int J Occup Med Environ Health* 21: 73–80
- Sitarek K, Stetkiewicz J, Wasowicz W (2012) Evaluation of reproductive disorders in female rats exposed to N-methyl-2-pyrrolidone. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 95: 195–201
- Solomon HM, Burgess BA, Kennedy Jr GL, Staples RE (1995) 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 18: 271–293
- Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK (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
- van Thriel C, Blaszkewicz M, Schaper M, Juran SA, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Wrbitzky R, Stache J, Golka K, Bader M (2007) Chemosensory effects during acute exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Toxicol Lett* 175: 44–56
- Ulrich N, Bury D, Koch HM, Ruther M, Weber T, Kafferlein HU, Weiss T, Bruning T, Kolossa-Gehring M (2018) Metabolites of the alkyl pyrrolidone solvents NMP and NEP in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1991 to 2014. *Int Arch Occup Environ Health*, <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1347-y>

Umweltbundesamt (2015) Stoffmonographie für N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und „Human-Bio-monitoring“-Werte für die Metaboliten 5-Hydroxy-NMP und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid im Urin von Erwachsenen und Kindern. Bundesgesundheitsblatt 58: 1175–1191,

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/stoffmonographie_fur_n-methyl-2-pyrrolidon_nmp_und_human-biomonitoring-werte_fur_die_metaboliten_5-hydroxy-nmp_und_2-hydroxy-n-methylsuccinimid_im_urin_von_erwachsenen_und_kindern.pdf

WHO (2001) N-Methyl-2-pyrrolidone, Concise International Chemical Assessment Document, WHO, Genf,

<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad35.pdf>

abgeschlossen am 25.07.2017