

N,N-Dimethylacetamid – Addendum zur Reevaluierung des BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

D. Walter¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

Keywords

N,N-Dimethylacetamid, DMAC,
N-Methylacetamid,
N-Hydroxymethyl-N-
Methylacetamid, Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranzwert,
BAT-Wert, Biomonitoring

¹ *Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Aulweg 129, 35392 Gießen, Deutschland*

² *Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland*

³ *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, Deutschland*

⁴ *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

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

Abstract

In 2019, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the BAT value of N,N-dimethylacetamide [127-19-5], following the re-evaluation of the MAK value.

The major routes of uptake of N,N-dimethylacetamide in the workplace are inhalation and nearly 30% dermal absorption. Several studies indicated a non-linear correlation between occupational exposure and urinary excretion of N-methylacetamide. An equation for the correlation between occupational exposure to N,N-dimethylacetamide in air and urinary excretion of N-methylacetamide was reported, which is in line with the results of field and human exposure studies. The equation does not consider the additional dermal uptake of liquid N,N-dimethylacetamide. In correlation to the MAK value of 5 mg N,N-dimethylacetamide/m³, a BAT value of 25 mg N-methylacetamide plus N-hydroxymethyl-N-methylacetamide/l urine was established. Sampling time is at the end of exposure or end of shift. Sampling time for long-term exposures is at the end of the shift after several shifts.

Citation Note:

Walter D, Drexler H,
Hartwig A, MAK Commission.
N,N-Dimethylacetamid –
Addendum zur Reevaluierung des
BAT-Wertes. Beurteilungswerte
in biologischem Material.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Okt;5(3):Doc056.
DOI: [10.34865/bb12719d5_3ad](https://doi.org/10.34865/bb12719d5_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
08 Apr 2019

Publikationsdatum:
09 Okt 2020

License: This article is distributed
under the terms of the Creative
Commons 4.0 International
License. See license information
at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



| | |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAT-Wert (2019) | 25 mg N-Methylacetamid plus N-Hydroxymethyl-N-Methylacetamid/l Urin |
| | Probenahmezeitpunkt: Expositions- bzw. Schichtende; bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten |
| MAK-Wert (2017) | 5 ml/m³ ≙ 18 mg/m³ |
| Hautresorption (1969) | H |
| Krebserzeugende Wirkung | – |

Reevaluierung

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 (Hartwig und MAK Commission 2017). Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, DFG 2019). Der nach der Formel von Buist et al. (2012) errechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von N,N-Dimethylacetamid beträgt 26 037. Die Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz führte 2017 zur Absenkung des MAK-Wertes von N,N-Dimethylacetamid von 10 ml/m³ auf 5 ml/m³ (Hartwig und MAK Commission 2018).

N,N-Dimethylacetamid wird beim Menschen in hohem Maße dermal aus der Gasphase aufgenommen. Dies führt dazu, dass die Konzentration des Urinmetaboliten N-Methylacetamid durch eine 70%ige inhalative und 30%ige perkutane (Dampf) Aufnahme von N,N-Dimethylacetamid aus der Luft gebildet wird (Maxfield et al. 1975). Nach Nomiya et al. (2000) stammt das im Urin ausgeschiedene N-Methylacetamid zu etwa 40 % aus der dermalen Aufnahme von dampfförmigem N,N-Dimethylacetamid.

Kennedy und Pruett (1989) sowie Borm et al. (1987) berichten von einem nicht-linearen Verhältnis zwischen der Konzentration von N,N-Dimethylacetamid in der Luft und N-Methylacetamid im Urin. Kennedy (1990) leitete aus seinen Daten (Kennedy und Pruett 1989) und der Studie von Borm et al. (1987) folgende Gleichung für den nicht-linearen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber N,N-Dimethylacetamid (DMAC) in der Luft und der Konzentration von N-Methylacetamid (NMAC) im Urin ab:

$$\text{NMAC [mg/l Urin]} = \frac{37,8 \times 17 \times \text{DMAC [ml/m}^3\text{]}}{37,8 + (17 \times \text{DMAC [ml/m}^3\text{]})}$$

In Tabelle 1 finden sich die nach Kennedy (1990) berechneten N-Methylacetamid-Konzentrationen im Urin nach Schichtende bei N,N-Dimethylacetamid-Expositionen in der Luft von 1, 5 und 10 ml/m³.

Tab. 1 N,N-Dimethylacetamid-Exposition in der Luft und N-Methylacetamid-Konzentration im Urin nach Schichtende (Berechnung nach Kennedy 1990)

| N,N-Dimethylacetamid in der Luft [ml/m ³] | N-Methylacetamid im Urin [mg/l] |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 10 | 31 |
| 5 | 26 |
| 1 | 12 |

Aus dieser Gleichung ergibt sich für den MAK-Wert von 5 ml N,N-Dimethylacetamid/m³ in der Luft eine N-Methylacetamid-Konzentration im Urin von 26 mg/l.

Es wird daher ein BAT-Wert von

25 mg N-Methylacetamid/l Urin

festgelegt.

Probenahmezeitpunkt ist das Expositions- bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten.

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3 g/l liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden (Bader und Ochsmann 2010).

Wie bereits in der Begründung von 2010 (Bader 2010) ausgeführt, wird zur Bestimmung des N-Methylacetamids im Urin die Summe aus N-Methylacetamid und dem Dimethylacetamid-Metaboliten N-Hydroxymethyl-N-methylacetamid mittels Gaschromatographie analysiert. Dabei spaltet N-Hydroxymethyl-N-methylacetamid im Injektor des Gaschromatographen Formaldehyd ab und bildet N-Methylacetamid. Der aktuelle BAT-Wert berücksichtigt diese Reaktion und bezieht sich auf die Summe des im Urin ausgeschiedenen sowie des im Injektor gebildeten N-Methylacetamid (Knecht und Müller 2003).

Literatur

- Bader M (2010) Addendum zu N,N-Dimethylacetamid. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb12719d0017](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb12719d0017)
- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017](https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017)
- Borm PJA, de Jong L, Vliegen A (1987) Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide. *J Occup Med* 29: 898–903
- 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. DOI: [10.1016/j.yrtph.2011.11.019](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.11.019)
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Wiley-VCH, Weinheim. DOI: [10.1002/9783527826155](https://doi.org/10.1002/9783527826155)
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 2: 34–40. DOI: [10.1002/3527600418.mbrespivold0062](https://doi.org/10.1002/3527600418.mbrespivold0062)
- Hartwig A, MAK Commission (2018) N,N-Dimethylacetamid. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3: 1321–1343. DOI: [10.1002/3527600418.mb12719d0065](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12719d0065)
- Kennedy GL, Pruett JW (1989) Biological monitoring for dimethylacetamide: measurement for 4 consecutive weeks in a workplace. *J Occup Med* 31: 47–50
- Kennedy GL (1990) Biological monitoring in the American chemical industry. In: Fiserova-Bergerova V, Ogata M (Hrsg) Biological monitoring of exposure to industrial chemicals. ACGIH, Cincinnati, OH, 63–67
- Knecht U, Müller G (2003) N,N-Dimethylacetamid (DMA) und N-Methylacetamid (NMA). In: Angerer J, Schaller KH, Greim H (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Bd 2: Analysen in biologischem Material, 15. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bi12719d0012](https://doi.org/10.1002/3527600418.bi12719d0012)
- Maxfield M, Barnes JR, Azar A, Trochimowicz H (1975) Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF and DMAC. *J Occup Med* 17: 506–511
- 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. DOI: [10.1007/s004200050017](https://doi.org/10.1007/s004200050017)