

Deckblatt zu N-Methyl-2-pyrrolidon

[872-50-4]

BAT (2007)

150 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/L Urin

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende
bzw. Schichtende

*Veröffentlichungen in der
MAK- und BAT-Werte-Liste:*

2007

Festlegung des o.a. BAT-Wertes

MAK-Wert (1994)

20 mL/m³ \cong 82 mg/m³

Spitzenbegrenzung (2002)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption (1992)

H

Sensibilisierende Wirkung

–

Krebserzeugende Wirkung

–

Fruchtschädigende Wirkung
(1994)

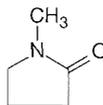
Gruppe C

Synonyma

1-Methyl-2-pyrrolidon
1-Methylpyrrolidon-2
1-Methyl-2-pyrrolidinon
N-Methylpyrrolidon
1-Methylazacyclopentan-2-on
N-Methyl- α -pyrrolidon
N-Methyl- α -pyrrolidinon
N-Methyl-2-ketopyrrolidin
N-Methyl- γ -butyrolactam

Formel

C₅H₉NO



Molmasse

99,13 g/mol

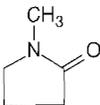
Deckblatt zu N-Methyl-2-pyrrolidon

Bd. 1, Seite D 2

Grenzwerte in biologischem Material

Schmelzpunkt	-24,4°C
Siedepunkt	204,3°C
Dampfdruck bei 20°C	2,6 hPa
Dichte bei 20°C	1,028 g/cm ³

N-Methyl-2-pyrrolidon

BAT (2007)	150 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/L Urin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
Synonyma	1-Methyl-2-pyrrolidon 1-Methylpyrrolidon-2 1-Methyl-2-pyrrolidinon N-Methylpyrrolidon 1-Methylazacyclopentan-2-on N-Methyl- α -pyrrolidon N-Methyl- α -pyrrolidinon N-Methyl-2-ketopyrrolidin N-Methyl- γ -butyrolactam
CAS-Nr.	872-50-4
Formel	C ₅ H ₉ NO 
Molmasse	99,13 g/mol
Schmelzpunkt	-24,4 °C
Siedepunkt	204,3 °C
Dampfdruck bei 20 °C	2,6 hPa
Dichte bei 20 °C	1,028 g/cm ³
MAK-Wert (1994)	20 mL/m³ (ppm) \triangleq 82 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1992)	H
Sensibilisierende Wirkung	-
Krebserzeugende Wirkung	-



Fruchtschädigende Wirkung Gruppe C
(1994)

Keimzellmutagene Wirkung –

N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) ist ein cyclisches Amid, das z. B. zur Reinigung von Oberflächen, als Lösungsvermittler sowie als Ersatzstoff für Dichlormethan in Beizmitteln eingesetzt wird (Greim 1994; Hervé-Bazin 1997; HSE 1997). Der MAK-Wert liegt bei 20 mL/m^3 (82 mg/m^3) (Greim 1994, 2006). N-Methyl-2-pyrrolidon ist als hautresorptiv („H“) gekennzeichnet und hinsichtlich des Risikos einer Fruchtschädigung für den Menschen der Gruppe C zugeordnet, d. h. eine fruchtschädigende Wirkung braucht bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

1.1 Resorption

N-Methyl-2-pyrrolidon wird sowohl inhalativ als auch dermal gut aufgenommen und rasch im Organismus verteilt. Auf der Basis von Exhalatmessungen haben Åkesson und Jönsson (2000) eine pulmonale Retentionsrate von etwa 90% berechnet.

Der perkutane Flux und der Anteil der dermalen Resorption an der Gesamtaufnahme von N-Methyl-2-pyrrolidon ist von der Zusammensetzung der Gemische abhängig (Bader et al. 2005; Carnerup et al. 2006; Greim 2006; Keener et al. 2006; Midgley et al. 1992).

1.2 Toxikokinetik

Im Tierexperiment (Ratte) fanden sich unabhängig von der Applikationsart die höchsten Anteile in Leber, Galle, Dünndarm (je ca. 2%) sowie in Nieren, Magen und Hoden (je etwa 1%) (HSE 1997).

Nach derzeitigem Kenntnisstand wird N-Methyl-2-pyrrolidon in der Leber sequentiell oxidiert (Wells et al. 1992). Um den Metabolismus beim Menschen zu erforschen, hat eine Arbeitsgruppe experimentelle Studien mit Probanden durchgeführt (inhalative und orale Aufnahme) (Åkesson und Paulsson 1997; Åkesson und Jönsson 2000; Carnerup et al. 2006):

Neben den beiden Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) wurden in geringerer Kon-

zentration N-Methylsuccinimid (MSI) sowie unverändertes N-Methyl-2-pyrrolidon im Urin und im Plasma gefunden. In Tabelle 1 sind die relativen Anteile und biologischen Halbwertszeiten der N-Methyl-2-pyrrolidon-Metaboliten sowie des unveränderten N-Methyl-2-pyrrolidon in Plasma und Urin zusammengefasst. Von Carnerup et al. (2006) wurde 2-Pyrrolidon als weiterer N-Methyl-2-pyrrolidon-Metabolit beschrieben, der allerdings quantitativ von untergeordneter Bedeutung ist (ca. 1%). Die im Urin ausgeschiedene Menge an N-Methyl-2-pyrrolidon und N-Methyl-2-pyrrolidon-Metaboliten entspricht etwa 65% einer oral aufgenommenen Dosis (Åkesson und Paulsson 1997).

Tab. 1: Relative Anteile des N-Methyl-2-pyrrolidons (NMP) und seiner Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP), 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) und N-Methylsuccinimid (MSI) in Urin bzw. Plasma nach inhalativer Exposition (bezogen auf die berechnete resorbierte Dosis) und biologische Halbwertszeiten

	NMP	5-HNMP	MSI	2-HMSI
Urin				
relativer Anteil	~1% ^{a,b}	~68% ^{b,c}	~1% ^b	~30% ^b
Halbwertszeit	4,5 h ^a	7,3 h ^c	8,2 h ^d	17 h ^b
Plasma				
relativer Anteil	~27% ^e	~53% ^e	~10% ^e	~9% ^e
Halbwertszeit	4,0 h ^a	6,3 h ^e	7,6 h ^d	18 h ^f

^a Åkesson und Paulsson 1997

^b Åkesson und Jönsson 1997

^c Åkesson und Jönsson 2000

^d Jönsson und Åkesson 2001

^e Anundi et al. 2000

^f Jönsson und Åkesson 2003

1.3 Elimination

Nach oraler Aufnahme von N-Methyl-2-pyrrolidon im Humanexperiment wurden etwa 2/3 der Dosis mit dem Urin wieder ausgeschieden (Åkesson und Paulsson 1997). Unmetabolisiertes N-Methyl-2-pyrrolidon weist eine Halbwertszeit im Urin von etwa 4 Stunden auf, während für 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und N-Methylsuccinimid jeweils etwa 7–8 Stunden beobachtet wurden. Mit etwa 17 Stunden besitzt 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid die längste Halbwertszeit der N-Methyl-2-pyrrolidon-Metabolite im Urin.



Die Elimination verzögert sich nach dermalen Resorption erheblich. In einer Studie von Akrill et al. (2002) mit zwei Probanden wurde jeweils eine Hand für bis zu 15 Minuten in wässrige N-Methyl-2-pyrrolidon-Lösungen (Gehalt bis 25% v/v) getaucht. Anschließend erfolgte ein Biomonitoring der 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Ausscheidung im Urin für 48 Stunden. Das Maximum der Ausscheidung wurde etwa 10 Stunden nach Exposition beobachtet, die Halbwertszeit lag bei etwa 11 Stunden. Dieses Ergebnis kann möglicherweise zur Erklärung eines von Åkesson und Jönsson (2000) beobachteten zweiten Maximums der 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Ausscheidung nach inhalativer Exposition beitragen, da der Einfluss von Hautresorption nicht ausgeschlossen werden kann. Falls die Aufnahme des N-Methyl-2-pyrrolidons in diesen Untersuchungen sowohl über die Atemwege als auch über die Haut erfolgte, überlagern sich bei der 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Ausscheidung zwei Eliminationskinetiken. Die Ergebnisse einer Studie zur Hautresorption von N-Methyl-2-pyrrolidon aus wässrigen Lösungen unter okklusiven Bedingungen von Keener et al. (2006) weist ebenfalls auf eine verlängerte Halbwertszeit gegenüber der Ausscheidung nach inhalativer Aufnahme hin.

2 Kritische Toxizität

Hinsichtlich der Toxikologie liegen umfangreiche Erfahrungen aus Tierversuchen vor: Sowohl bei einmaliger als auch nach chronischer Exposition weist N-Methyl-2-pyrrolidon eine relativ niedrige Toxizität auf, im Vordergrund steht dabei die lokale Reizwirkung auf Haut und Schleimhäute. Während nach inhalativer Exposition auch in Langzeitstudien keine kanzerogene Wirkung beobachtet werden konnte, traten nach oraler Verabreichung sehr hoher Dosierungen Lebertumoren auf. Ein genotoxischer Mechanismus wurde bislang nicht gefunden. Bei mehreren Tierarten ist eine fruchtschädigende Wirkung nachgewiesen, wobei für alle relevanten Expositionspfade NOAEL abgeleitet werden konnten.

Die Toxizität ist ausführlich in der MAK-Begründung dargestellt (Greim 1994, 2006).

Der kritische Metabolit des N-Methyl-2-pyrrolidons ist derzeit nicht bekannt, es fehlen auch Vorstellungen zum Mechanismus der toxischen Wirkung. Åkesson und Jönsson (1997) führen die Strukturverwandtschaft des N-Methylsuccinimids (MSI) mit dem als potentiell teratogen diskutierten 2-Ethyl-2-methylsuccinimid (Ethosuximid) an, allerdings fehlen derzeit gesicherte Erkenntnisse für eine solche Wirkung des Ethosuximids sowohl im Tierversuch als auch für den Menschen.

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer Exposition und innerer Belastung

Derzeit liegen nur wenige Studien vor, in denen die Beziehung zwischen der äußeren Exposition und der resultierenden inneren Belastung untersucht wurde.

Kammerversuche

Experimentelle Daten sind vor allem von einer schwedischen Arbeitsgruppe um Åkesson und Jönsson (2000) ermittelt worden. In Kammerversuchen wurden 6 Probanden gegenüber Konzentrationen von etwa 10, 25 und 50 mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m³ über einen Zeitraum von acht Stunden (mit 5 min Unterbrechung nach je 2 Stunden) exponiert. Während der Exposition stieg die Konzentration des N-Methyl-2-pyrrolidons und dessen Metaboliten sowohl im Plasma als auch im Urin an und erreichte ihr Maximum etwa 1–2 Stunden nach Expositionsende; das Maximum von 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid wurde ca. 16 Stunden nach Expositionsende erreicht. Für die drei Expositionskonzentrationen lagen mediane 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Konzentrationen am Ende der Exposition im Plasma bei 8; 19,6 und 44,4 µmol/L und während der beiden letzten Expositionsstunden im Urin bei 17,7; 57,3 und 117,3 mmol/mol Kreatinin. Anschließend erfolgte eine Elimination mit den in Tabelle 1 angegebenen Halbwertszeiten (s. Abschnitt 1.2). Die Ausscheidung von 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon lässt sich durch die Beziehung beschreiben:

$$c_{5\text{-HNMP}} \text{ (mmol/mol Kreatinin)} = 2,19 * c_{\text{NMMP}} \text{ (mg/m}^3\text{)} - 0,065.$$

Eine Umrechnung liefert:

$$c_{5\text{-HNMP}} \text{ (mg/g Kreatinin)} = 2,23 * c_{\text{NMMP}} \text{ (mg/m}^3\text{)} - 0,066.$$

In einer vergleichbaren experimentellen Studie wurden von Bader et al. (2007) insgesamt 16 männliche Probanden gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon unter zwei verschiedenen Bedingungen exponiert. Zum einen wurden die Probanden drei konstanten Konzentrationen an N-Methyl-2-pyrrolidon von 10, 40 oder 80 mg/m³ für 2 mal 4 Stunden, unterbrochen von einem 30-minütigen expositionsfreien Intervall, ausgesetzt. Zum anderen wurden die Probanden einer Basiskonzentration von 25 mg/m³ ausgesetzt und 4 mal gegenüber 15-minütigen Spitzenkonzentrationen von 160 mg/m³ exponiert. Die Ausscheidung von N-Methyl-2-pyrrolidon, 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid im Urin wurde



über einen Zeitraum von 48 Stunden ab Expositionsbeginn verfolgt. Zur Untersuchung des Einflusses einer körperlichen Aktivität wurden in einer zweiten Serie sechs 10-minütige Trainingsintervalle auf einem Fahrrad-Ergometer integriert (75 Watt). Zusätzlich wurde die ausschließlich dermale Aufnahme von N-Methyl-2-pyrrolidon aus der Gasphase bei einer Konzentration von 80 mg/m³ bestimmt, indem die Inhalation von N-Methyl-2-pyrrolidon durch Filtermasken verhindert wurde. Für die Eliminationsspitzen der Biomarker N-Methyl-2-pyrrolidon und 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon ca. 0–2 Stunden nach Expositionsende, und für 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid ca. 16 Stunden nach Expositionsende ergaben sich folgende Zusammenhänge mit der äußeren Exposition (s. Tabelle 2 und 3):

Tab. 2: Zusammenhang zwischen äußerer Exposition und innerer Belastung für N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) im Urin für eine 8-h-Exposition ohne körperliche Belastung (Bader et al. 2007)

Parameter	Zeitpunkt nach Expositionsende (h)	lineare Regression	Korrelationskoeffizient (r)
NMP (µg/L)	0–2	31 * C _{NMP} (mg/m ³) – 80	0,829
5-HNMP (mg/g Kreatinin)	0–2	1,47 * C _{NMP} (mg/m ³) – 0,40	0,869
5-HNMP (mg/L)	0–2	1,76 * C _{NMP} (mg/m ³) – 5,63	0,740
2-HMSI (mg/g Kreatinin)	16	0,38 * C _{NMP} (mg/m ³) + 2,0	0,829

Tab. 3: Zusammenhang zwischen äußerer Exposition und innerer Belastung für N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI) im Urin für eine 8-h-Exposition mit zeitlich begrenzter körperlicher Belastung (6 * 10 min, 75 Watt) (Bader et al. 2007)

Parameter	Zeitpunkt nach Expositionsende (h)	lineare Regression	Korrelationskoeffizient (r)
NMP (µg/L)	0–2	45 * C _{NMP} (mg/m ³) – 196	0,810
5-HNMP (mg/g Kreatinin)	0–2	1,90 * C _{NMP} (mg/m ³) – 2,45	0,913
5-HNMP (mg/L)	0–2	2,23 * C _{NMP} (mg/m ³) + 3,59	0,690
2-HMSI (mg/g Kreatinin)	16	0,54 * C _{NMP} (mg/m ³) + 0,3	0,889

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass sowohl für N-Methyl-2-pyrrolidon als auch für dessen Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid enge Korrelationen zwischen einer äußeren Exposition (8-Stunden-Mittelwerte) und der jeweiligen Konzentration im Urin nach Expositionsende (N-Methyl-2-pyrrolidon, 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon) bzw. am darauf folgenden Morgen (2-Hydroxy-N-methylsuccinimid) bestehen mit Korrelationskoeffizienten von jeweils $\geq 0,8$.

Feldstudien

Xiaofei et al. (2000) untersuchten 4 Arbeiter aus der Fertigung optischer Linsen und 8 aus der Metallreinigung hinsichtlich der Konzentration von N-Methyl-2-pyrrolidon in Plasma und Urin. Die äußere Exposition war während einer Arbeitsschicht (8–12 Stunden) mit durchschnittlich $0,5 \text{ mL/m}^3$ ($2,05 \text{ mg/m}^3$) und einem Bereich von $0,04$ – $0,69 \text{ mL/m}^3$ ($0,16$ – $2,8 \text{ mg/m}^3$) sehr gering. Detaillierte Angaben zur inneren Belastung wurden von den Autoren nicht mitgeteilt. Aus den Abbildungen in dieser Arbeit ist ersichtlich, dass N-Methyl-2-pyrrolidon in einer Größenordnung von etwa $0,1 \text{ mg/L}$ im Plasma gefunden wurde bzw. im Urin ausgeschieden wurde.

Von Anundi et al. (1993, 2000) sowie von Langworth et al. (2001) wurden Studien zur Belastung von Graffiti-Reinigungspersonal in U-Bahnhöfen und Reparaturbetrieben durchgeführt. Bei Anundi et al. (2000) korrelierte eine mittlere Exposition gegenüber $1 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m}^3$ mit einer Ausscheidung an $3,3 \text{ mmol 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/mol Kreatinin}$ (ca. $3,4 \text{ mg/g Kreatinin}$). Die Exposition bei diesen Arbeiten war komplex, wobei das N-Methyl-2-pyrrolidon ca. 10% der Masse ausmachte. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher für eine Grenzwertableitung nicht verwendbar.

Bei der Verwendung von N-Methyl-2-pyrrolidon zur Reinigung von Rührkesseln und Werkzeugen fanden Bader et al. (2006) mittlere N-Methyl-2-pyrrolidon-Konzentrationen von 3 mg/m^3 ($0,73 \text{ mL/m}^3$), kurzzeitig wurden bis zu 19 mg/m^3 ($4,63 \text{ mL/m}^3$) erreicht. Die mittlere Ausscheidung von 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon im Urin der insgesamt 10 untersuchten Personen lag bei etwa 10 mg/L . In zwei Fällen war bei intensiven Reinigungstätigkeiten unter ungünstigen Arbeitsbedingungen (innerhalb der Rührkessel, Einsatz von Bürsten) vermutlich ein Hautkontakt gegeben, so daß für die entsprechenden Probanden erhöhte innere Belastungen von 34 mg/L bzw. 124 mg/L festgestellt wurden. Auf der Basis der zu erwartenden Ausscheidung gemäß der Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung nach Åkesson und Jönsson (2000) führt die dermale Resorption in diesen Fällen zu einer zusätzlichen 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Ausscheidung von 41% bzw. 76%.



In den genannten Feldstudien wurden sehr heterogene Kollektive im Hinblick auf Tätigkeitsdauer, -intensität und -umgebung untersucht (z. B. Außenreinigung von Waggons, Innenreinigung von WCs und Aufzügen). Darüber hinaus wurden individuell unterschiedliche Arbeitsschutzmaßnahmen ergriffen. Dennoch stimmen die Verhältnisse zwischen mittlerer äußerer Exposition und innerer Belastung, z. B. mit 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon, relativ gut mit den von Åkesson und Jönsson (2000) in Kammerversuchen an Probanden ermittelten Beziehungen überein: So würde nach Åkesson und Jönsson (2000) aus einer 8-Stunden-Exposition gegenüber $1 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m}^3$ eine 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Ausscheidung von

$$2,23 * 1 \text{ mg/m}^3 - 0,066 \text{ mg/m}^3 = 2,2 \text{ mg/g Kreatinin}$$

resultieren. Nach den Ergebnissen der Kammerversuche von Bader et al. (2007) wären lediglich

$$1,47 * 1 \text{ mg/m}^3 - 0,40 = 1,1 \text{ mg/g Kreatinin}$$

zu erwarten gewesen. Tatsächlich wurden in der Feldstudie von Anundi et al. (2000) bei einer mittleren Konzentration von $1 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m}^3$ $3,4 \text{ mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/g Kreatinin}$ gefunden, die sich möglicherweise durch Expositionsspitzen (z. B. 1 h mit $4,5 \text{ mg/m}^3$) und Hautresorption erklären lassen.

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Entsprechende Untersuchungen sind nicht bekannt. In den bereits genannten Feldstudien von Anundi et al. (1993, 2000) und Langworth et al. (2001) wurden spirometrische Untersuchungen durchgeführt und Fragebögen zu Befindlichkeitsstörungen eingesetzt. Aufgrund der jeweils komplexen Expositionssituationen kann aus diesen Studien jedoch keine Kausalität hinsichtlich der Exposition gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon hergestellt werden.

4 Auswahl der Indikatoren

Es konnte gezeigt werden, dass eine innere Exposition gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon durch ein Biomonitoring gut objektivierbar ist (Åkesson und Jönsson 2000). Dabei weisen die verschiedenen Metaboliten bzw. das unveränderte N-Methyl-2-pyrrolidon jeweils Vor- und Nachteile als Biomarker auf:

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheinen demnach mit dem 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und dem 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid zwei Parameter als geeignet, einen BAT-Wert abzuleiten. Für die möglichen Biomonitoring-Parameter gilt:

- Die Korrelation zwischen äußerer Exposition und innerer Belastung ist sowohl im Plasma als auch im Urin für alle N-Methyl-2-pyrrolidon-Metaboliten und den unveränderten Stoff vergleichbar gut.
- Die Analyse von Urinproben ist aus grundsätzlichen Erwägungen zu bevorzugen (nicht-invasive Probenahme, einfache Probenbehandlung, Akzeptanz durch die Probanden).
- Die Bestimmung von unverändert ausgeschiedenem N-Methyl-2-pyrrolidon ist analytisch vergleichsweise einfach. Aufgrund der hohen Kontaminationsgefahr der Proben ist dieser Parameter jedoch problematisch.
- N-Methyl-2-pyrrolidon und N-Methylsuccinimid repräsentieren nur jeweils 1% der im Urin ausgeschiedenen Dosis. Sie sind daher sehr anfällig gegenüber interindividuellen Variationen des Ausscheidungsverhaltens.
- 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid im Urin verbleiben daher als potentielle Biomonitoring-Parameter. Beide Metabolite besitzen eine vergleichbare diagnostische Empfindlichkeit und Spezifität. Für beide Parameter steht eine valide analytische Untersuchungsmethode zur Verfügung (Angerer und Schaller 2008).
- Im Fall des 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid sollte die Probenahme nach mehreren aufeinander folgenden Schichten oder am Morgen nach einer Einzelexposition erfolgen. Für die Ableitung eines BAT-Wertes für 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid wären demnach Daten zur Akkumulation nach Mehrfach-Expositionen erforderlich. Entsprechende Studien stehen jedoch bislang nicht zur Verfügung, so dass derzeit kein BAT-Wert für 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid abgeleitet werden kann.

5 Untersuchungsmethoden

Sowohl N-Methyl-2-pyrrolidon als auch seine Hauptmetaboliten werden nach einer Extraktion aus Urin oder Plasma mittels Kapillargaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) im Selected-Ion-Monitoring-Modus (SIM) analysiert (Åkesson und Paulsson 1997; Jönsson und Åkesson 1997 a, b).

Die Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid werden durch eine Festphasenextraktion von der Matrix getrennt und nach Elution mit Bis(trimethylsilyl)trifluoacetamid (BSTFA) derivatisiert und analysiert. Die Nachweisgrenzen liegen bei etwa 200 µg/L für beide Metabolite. Ein



validiertes Verfahren zur Quantifizierung von 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid im Urin wurde von der Kommission veröffentlicht (Angerer und Schaller 2008).

Zur Bestimmung von N-Methylsuccinimid ist keine Derivatisierung notwendig, es kann zusammen mit 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid nach Festphasenextraktion mittels GC/MS-NCI-SIM (Gaschromatographie-Massenspektrometrie mit Negativer Chemischer Ionisation und Selected-Ion-Monitoring) mit Nachweisgrenzen von 3 µg/L Urin für N-Methylsuccinimid und 200 µg/L Urin für 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid bestimmt werden (Jönsson und Åkesson 1997 b).

6 Hintergrundbelastung

Systematische Untersuchungen zur Hintergrundbelastung mit N-Methyl-2-pyrrolidon wurden bislang nicht durchgeführt. Aufgrund der weiten Verbreitung des Arbeitsstoffes, z. B. in Oberflächenreinigern und Beizen, ist eine Exposition gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon im Privatbereich durchaus möglich.

Ergebnisse zur Hintergrundbelastung liegen zurzeit nur von Probanden vor, die im Rahmen experimenteller Studien gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon exponiert wurden. In diesen Fällen wurde keine Ausscheidung von N-Methyl-2-pyrrolidon oder dessen Metaboliten beobachtet (Åkesson und Paulsson 1997; Åkesson und Jönsson 2000).

Eine geringe Ausscheidung der N-Methyl-2-pyrrolidon-Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon, N-Methylsuccinimid und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid wurde von Anundi et al. (2000) aus einer Studie zur Lösungsmittelexposition von Reinigungspersonal (Graffiti-Entfernung) berichtet. Hier handelte es sich um 10 Angestellte eines Bus- und U-Bahn-Depots, die selbst keine Reinigungstätigkeiten ausübten und als betriebsinterne Kontrollgruppe untersucht wurden, so dass eine geringe Exposition am Arbeitsplatz vermutet werden kann. Die Metabolitenkonzentrationen lagen in allen Fällen nur unwesentlich über der jeweiligen Nachweisgrenze.

Von Bader et al. (2007) wurden geringe Konzentrationen an 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid in einzelnen Urinproben von Probanden gefunden, die erst anschließend an einer experimentellen Studie zur inhalativen und dermalen Aufnahme von N-Methyl-2-pyrrolidon teilnahmen. Möglicherweise erfolgte hier eine N-Methyl-2-pyrrolidon-Aufnahme im Rahmen der Versuchsplanung und Probandenaufklärung im Labor.

7 Evaluierung

Ein BAT-Wert für die Metaboliten 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid im Urin lässt sich derzeit nicht durch Beanspruchungsparameter, sondern nur auf der Basis der Korrelation zum MAK-Wert ableiten. Im Fall des 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid liegen derzeit jedoch keine ausreichenden Daten zur Akkumulation bzw. zur Ausscheidung nach mehreren aufeinander folgenden Schichten vor, so dass die Ableitung eines BAT-Wertes für diesen Parameter derzeit nicht sinnvoll ist. Im Fall des 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon lassen sich die Studien von Åkesson und Jönsson (2000) sowie von Bader et al. (2007) heranziehen. Nach Bader et al. (2007) ergibt sich für eine achtstündige Exposition gegenüber N-Methyl-2-pyrrolidon in Höhe des MAK-Wertes von 82 mg/m^3 unter Ruhebedingungen eine 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Konzentration von $1,47 * 82 \text{ mg/m}^3 - 0,40 = 120 \text{ mg/g}$ Kreatinin (bzw. $1,76 * 82 \text{ mg/m}^3 - 5,63 = 139 \text{ mg/L}$). Moderate körperliche Aktivität erhöht die aufgenommene Dosis. Eine Belastung von 75 Watt für eine Stunde innerhalb eines achtstündigen Expositionsintervalls unter MAK-Bedingungen führt zu einer 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Konzentration von $1,90 * 82 \text{ mg/m}^3 - 2,45 = 153 \text{ mg/g}$ Kreatinin (bzw. $2,23 * 82 \text{ mg/m}^3 + 3,59 = 186 \text{ mg/L}$).

Die Studienergebnisse von Bader et al. (2007) für Expositionen mit moderater körperlicher Belastung stimmen prinzipiell mit den Arbeiten von Åkesson und Jönsson (2000) überein. Nach den schwedischen Untersuchungen liegt die zu erwartende 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon-Konzentration nach einer achtstündigen Exposition gegenüber $82 \text{ mg N-Methyl-2-pyrrolidon/m}^3$ bei $2,23 * 82 \text{ mg/m}^3 - 0,066 = 183 \text{ mg/g}$ Kreatinin bzw. bei 220 mg/L unter Annahme eines mittleren Kreatiningehaltes von $1,2 \text{ g/L}$. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Studie von Åkesson und Jönsson (2000) unter Ruhebedingungen erfolgte. Möglicherweise sind die Unterschiede zu den entsprechenden Ergebnissen von Bader et al. (2007) auf den Einfluss einer zusätzlichen dermalen Resorption zurückzuführen.

Auf der Basis der Ergebnisse von Bader et al. (2007) wird ein BAT-Wert von

150 mg 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon/L Urin

abgeleitet.

Aufgrund der Halbwertszeit von 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon im Urin von etwa 6–7 Stunden eignet sich dieser Parameter für eine Probenahme nach Expositionsende bzw. Schichtende. Die Probengewinnung kann mit handelsüblichen Einmalbestecken bzw. Sammelgefäßen vorgenommen werden.



8 Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatininhalt im Bereich von 0,5–2,5 g/L liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

9 Literatur

- Åkesson B, Jönsson BAG (1997) Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug Metab Dispos* 25: 267–269
- 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
- Akrill P, Cocker J, Dixon S (2002) Dermal exposure to aqueous solutions of N-methyl-pyrrolidone. *Toxicol Lett* 134: 265–269
- Angerer J, Schaller KH (2008) Metabolite des N-Methyl-2-pyrrolidon: 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) und 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid (2-HMSI). Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 18. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Anundi H, Lind ML, Friis L, Itkes N, Langworth S, Edling C (1993) High exposures to organic solvents among graffiti removers. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 247–251
- Anundi H, Langworth S, Johanson G, Lind ML, Åkesson B, Friis L, Itkes N, Söderman E, Jönsson BAG, Edling C (2000) Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 561–569
- Bader M, Keener SA, Wrbitzky R (2005) Dermal absorption and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 673–676
- Bader M, Rosenberger W, Rebe T, Keener SA, Brock TH, Hemmerling H, Wrbitzky R (2006) Ambient monitoring and biomonitoring of workers exposed to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in an industrial facility. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 357–364
- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, van Thriel Ch (2007) Human experimental study on the uptake and elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch Toxicol* 81: 335–346
- Carnerup M, Spanne M, Jönsson BAG (2006) Levels of N-methyl-2-pyrrolidone and its metabolites in plasma and urine from volunteers after experimental exposure to NMP in dry and humid air. *Toxicol Letters* 162: 139–145
- Greim D (Hrsg) (1994) N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 20. Lieferung, VCH-Verlag, Weinheim
- Greim D (Hrsg) (2006) N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf). *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 41. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim

- Hervé-Bazin B (1997) Proposition d'une valeur limite d'exposition professionnelle à la N-méthylpyrrolidinone (NMP). Cahiers de notes documentaires – Hygiène et sécurité du travail n° 168, 3^e trimestre
- HSE (Health and Safety Executive) (1997) N-Methyl-2-pyrrolidone. Risk assessment document. EH72/10, ISBN 0717615286, HSE Books, Sudbury, UK
- Jönsson BAG, Åkesson B (1997 a) Determination of 5-hydroxy-N-methylpyrrolidone and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in human urine. *J Chrom B* 694: 351–357
- Jönsson BAG, Åkesson B (1997 b) Determination of N-methylsuccinimide and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in human urine and plasma. *J Chrom B* 704: 151–158
- Jönsson BAG, Åkesson B (2001) N-Methylsuccinimide in plasma and urine as a biomarker of exposure to N-methyl-2-pyrrolidine. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 289–294
- Jönsson BAG, Åkesson B (2003) Human experimental exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NM): toxicokinetics of NMP, 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylsuccinimide and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide (2-HMSI) and biological monitoring using 2-HMSI as a biomarker. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 267–274
- Keener SA, Wrbitzky R, Bader M (2006) Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 327–334
- Langworth S, Anundi H, Friis L, Johanson G, Lind ML, Söderman E, Åkesson B (2001) Acute health effects common during graffiti removal. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 213–218
- Midgley I, Hood AJ, Chasseaud LF, Brindley CJ, Baughman S, Allan G (1992) Percutaneous absorption of co-administered N-methyl-2-[¹⁴C]pyrrolidinone and 2-[¹⁴C]pyrrolidinone in the rat. *Food Chem Toxicol* 30: 57–64
- Wells DA, Hawi AA, Digenis GA (1992) Isolation and identification of the major urinary metabolite of N-methylpyrrolidone in the rat. *Drug Metab Dispos* 20: 124–126
- Xiaofei E, Wada Y, Nozaki JI, Miyauchi H, Tanak S, Seki Y, Koizumi A (2000) A linear pharmacokinetic model predicts usefulness of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in plasma or urine as a biomarker for biological monitoring for NMP exposure. *J Occup Health* 42: 321–327

Autoren: *M. Bader, R. Wrbitzky*

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 30. November 2006

