

# **Wissenschaftliche Begründung zur BK Nr. 1316: Erkrankungen der Leber durch Dimethylformamid**

(Bek. des BMA v. 1. Februar 1996, BArbBl. 4/1996, S. 29 ff.)

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung - Sektion "Berufskrankheiten" - hat empfohlen, die Berufskrankheiten-Verordnung um folgende Erkrankung zu ergänzen: "Erkrankungen der Leber durch Dimethylformamid". Die hierzu von der Sektion "Berufskrankheiten" erarbeitete wissenschaftliche Begründung lautet wie folgt:

## ***Wissenschaftliche Begründung***

### **1. Aktueller Erkenntnisstand**

#### **1.1 Chemisch-physikalische Charakteristik von Dimethylformamid**

N,N-Dimethylformamid  $C_3H_7NO$  (DMF, Ameisensäuredimethylamid, Formyldimethylamin) ist bei 20 °C eine klare, farblose Flüssigkeit (Schmelzpunkt: - 61 °C, Siedepunkt 155 °C) mit einem schwachen, jedoch typischen Amingeruch. Es ist mischbar mit Wasser und verschiedenen organischen Verbindungen.

#### **1.2 Vorkommen und Gefahrenquellen**

DMF ist keine natürlich vorkommende Substanz. Es ist aufgrund seiner chemisch-physikalischen Eigenschaften eines der am meisten verwendeten organischen Lösemittel. Die Weltproduktion lag im Jahr 1980 bei 225 000 t pro Jahr. Hauptabnehmer für DMF ist die Kunstlederproduktion. DMF wird insbesondere aber auch bei der Herstellung von pharmazeutischen und kosmetischen Produkten, von Polyacrylnitril-Fasern, von Pflanzenschutzmitteln und Speziallacken sowie bei der Kunststoffbeschichtung (Polyurethane) verwendet. In diesen Produktionsbereichen wird DMF als Lösemittel, Absorptionsmittel für Gase und als Synthese-Ausgangsstoff eingesetzt. Bei der Aufarbeitung von Mineralölen dient DMF als selektives Trennmedium zur Extraktion von aromatischen Kohlenwasserstoffen.

Beim offenen Umgang mit DMF gelangt DMF aufgrund seines relativ hohen Dampfdruckes von 3,53 mbar bei 20 °C in größeren Mengen in die Luft, so daß es inhalativ zur Aufnahme kommt. DMF wird aber auch aus der Dampfphase sowie bei direktem Hautkontakt perkutan leicht resorbiert (Lauwerys u. Mitarb. 1980). Da DMF nur schwach geruchsintensiv ist, entfällt eine nennenswerte Warnwirkung bei niedrigen Konzentrationen. Messungen der DMF-Konzentration in der Raumluft spiegeln allerdings in Anbetracht einer möglichen perkutanen Aufnahme auch nur begrenzt die tatsächliche Exposition wider. Eine Abschätzung der tatsächlich vom Organismus aufgenommenen DMF-Menge erfordert daher ein biologisches Monitoring (Mraz u. Mitarb. 1989, 1992a, 1992b; Kawai u. Mitarb. 1992).

## **1.3 Kenntnisse zur Wirkung am Menschen**

### **1.3.1 Pathomechanismen**

Sowohl bei dermalen als auch bei inhalativer Aufnahme wird DMF rasch im Organismus verteilt. Die Metabolisierung von DMF erfolgt durch mikrosomale Enzymsysteme in der Leber. Als Hauptmetabolit erscheint im Harn N-Hydroxymethyl-N-Methylformamid (Lauwerys u. Mitarb. 1980; ICPS 1991; Henschler 1992; Mraz u. Mitarb. 1992b). Der Metabolismus von DMF zeigt Wechselwirkungen mit dem Abbau von Ethylalkohol und eine hemmende Wirkung auf die Aldehyddehydrogenase (IPCS 1991; Henschler 1992; Eckey u. Mitarb. 1994). Dadurch kann die Aufnahme bereits geringer DMF-Mengen im Zusammenwirken mit Alkohol zu Intoleranzerscheinungen vom Disulfiram-Typ (Flush-Syndrom) führen (Eckey u. Mitarb. 1994).

Arbeitsmedizinische Erfahrungen mit DMF, gesammelt insbesondere bei akzidentell hohen Expositionen (IPCS 1991) und in epidemiologischen Studien (Redlich 1988, Fleming 1990, Wang u. Mitarb. 1991), weisen die Leber sowohl nach akuter als auch nach chronischer Einwirkung als kritisches Zielorgan einer DMF-Schädigung aus (Scailteur u. Mitarb. 1987). In Leberbiopsien zeigten sich mikrovesikuläre Fetteinlagerungen und Veränderungen des Leberparenchyms ohne ausgeprägte entzündliche Infiltrate. Der feingewebliche Gesamteindruck entsprach einer Leberschädigung toxischen Ursprungs (Lun u. Mitarb. 1987). Ergebnisse aus Tierversuchen bestätigen diese spezielle Organschädigung ungeachtet des Aufnahmeweges (Craig und Mitarb. 1984; Kennedy u. Mitarb. 1986). Im Tierversuch äußert sich die Hepatotoxizität makroskopisch in herdförmigen, über allen Leberbereichen verteilten, nekrotischen Veränderungen, besonders ausgeprägt im Bereich der Leberpforte. Mikroskopisch imponieren die nekrotischen Areale durch eine Fibrose mit Hämosiderin- und Calciumablagerungen unter Beteiligung von Makrophagen mit scharfer Abgrenzung zu nicht geschädigtem Gewebe (Itoh u. Mitarb. 1987).

### **1.3.2 Krankheitsbild und Diagnose**

Klinisch entspricht das Krankheitsbild dem einer Leberverfettung bzw. einer Fettleber, die häufig asymptomatisch ist oder nur ein leichtes, uncharakteristisches, rechtsseitiges Druck- oder Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen verursacht. Palpatorisch ist die Leber vergrößert, ihr Rand abgerundet, ihre Oberfläche weich und eindrückbar.

Auch die klinisch-chemischen Befunde geben keinen verlässlichen Hinweis auf das Ausmaß der Leberzellverfettung. Geringe unspezifische Erhöhungen der Transaminasen (SGOT > SGPT) und der  $\gamma$ -GT im Serum Exponierter werden am häufigsten beobachtet. Sonogramm und Computertomogramm und gegebenenfalls Leberbiopsie helfen, die Diagnose Leberverfettung bzw. Fettleber zu sichern.

Differentialdiagnostisch kommen als Ursachen der Leberverfettung u. a. in Betracht: Ethylalkohol-Abusus, Diabetes mellitus, Adipositas und Hyperalimentation sowie Hyperlipoproteinämien.

### 1.3.3 Epidemiologische Untersuchungen

In länger zurückliegenden Publikationen wird die effektive Schadstoffexposition von Arbeitnehmern häufig nur unzureichend beschrieben. Über den Anteil einer möglichen perkutanen Aufnahme sowie über die Relevanz der nicht selten beobachteten Mischexpositionen finden sich darin meist keine Angaben. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, nur die neueren Arbeiten zu diskutieren.

Redlich u. Mitarb. (1988) untersuchten in einer klinischen Studie 58 von 66 DMF-exponierten Arbeitern eines Polyurethan-kunststoffverarbeitenden Betriebes. Bei allen Arbeitsplätzen handelte es sich um schlecht gelüftete Räume, ein spezieller Hautschutz wurde nicht angewendet. Die klinischen Untersuchungen umfaßten u. a. Leberfunktionstests, Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Serologie und einen Blutstatus. Angaben zur inneren und äußeren Belastung der Arbeiter mit DMF fehlen jedoch. Auch eine Beeinflussung durch andere, wenn auch in geringerem Umfang verwendete Chemikalien (Toluol, Methylethylketon, 1,1,1-Trichlorethan und Dichlorbenzol) konnte nicht ausgeschlossen werden.

Eine epidemiologische Auswertung dieser Studie erfolgte durch Fleming u. Mitarb. (1990). Dieser Arbeit zufolge wies die DMF-exponierte Gruppe, die häufig über Appetitlosigkeit, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Alkoholintoleranz klagte, einen erhöhten SGPT-Spiegel auf. Erhöhungen auf mehr als das Doppelte des Normalwertes betrafen 35 von 46 Produktionsarbeiter, verglichen mit 12 nicht in der Produktion tätigen, nicht DMF-exponierten Personen. Die Befunde korrelierten mit der Dauer der Exposition. Alkoholabusus als mögliche Ursache der Hepatopathie wurde von den Autoren ausgeschlossen. In einem expositionsfreien Intervall von 1-5 Monaten normalisierte sich der SGPT-Spiegel wieder bei den meisten exponierten Personen.

Nach akuter Lebererkrankung eines Arbeiters einer Kunstlederfabrik wurde im Rahmen einer Studie die Prävalenz der Leberschädigung durch DMF an 183 Exponierten dieses Betriebes von Wang u. Mitarb. (1991) untersucht. Neben der medizinischen Untersuchung (u. a. leberspezifische Laborparameter, CPK, Hepatitis-B-Serologie) wurde eine detaillierte Anamnese zu subjektiven Beschwerden, zur Arbeitsplatzsituation und zum Konsumverhalten durchgeführt. Die Arbeitsplätze wurden je nach DMF-Belastung in drei Expositionsgruppen eingeteilt:

- Expositionsindex 0: <10 ppm, keine direkte Lösemittelexposition, kein Hautkontakt
- Expositionsindex 1: 10-40 ppm, seltener Hautkontakt
- Expositionsindex 2: 25-60 ppm, häufiger Hautkontakt

Für die Indexgruppe 2 wurden statistisch signifikant häufiger erhöhte SGPT-Werte ( $\geq 35$  U/l) gefunden. Die durch logistische Regression ermittelte Beziehung der SGPT-Werte zur Exposition war mit einem Odds Ratio (OR) = 6,16 ( $p = 0,01$ ) für die Gruppe 2 höher als zu dem HBs-Antigen-positiven Status mit einer OR = 2,81 ( $p = 0,07$ ). Es bestand eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der DMF-Exposition und erhöhten CPK-Werten. Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Oberbauchschmerzen wurden von den höher exponierten Arbeitern häufiger (statistisch nicht signifikant) angegeben. Es gab Hinweise dafür, daß HBs-

Antigen-Träger empfindlicher auf DMF reagieren als HBs-Antigen-negative Personen.

Bei einer von Cai u. Mitarb. (1992) durchgeführten Betriebsstudie mit 318 DMF-exponierten Arbeitern einer Kunstlederfabrik wurden mit maximal 9,1 ppm relativ geringe DMF-Konzentrationen in der Luft gemessen. Alle untersuchten Parameter, u. a. SGOT, SGPT und  $\gamma$ -GT ergaben keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollpersonen (n = 143). Ein dosisabhängiger Anstieg wurde bei den subjektiven Symptomen Übelkeit und Oberbauchschmerzen und der Prävalenz der Alkoholintoleranz beobachtet.

Eine Leberzellschädigung scheint erst ab DMF-Expositionen über 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) aufzutreten. Die Leberfunktionsstörungen sowie die subjektiven Beschwerden werden als reversibel beschrieben. Irreversible Leberzellschädigungen sind unter Berücksichtigung der Literatur derzeit wenig wahrscheinlich.

### **1.3.4 Sonstige Wirkungen**

Zyklusstörungen und eine Häufung von Aborten bei Frauen unter relativ hohen Expositionen bis 150 mg/m<sup>3</sup> wurden beschrieben. In Tierversuchen zeigten sich teratogene Effekte nach dermalen, inhalativen und oraler Verabreichung von DMF. Auch bei Einhaltung der gültigen Grenzwerte kann ein Risiko der Fruchtschädigung nicht ausgeschlossen werden (WHO 1991).

In der Literatur finden sich Hinweise für eine erhöhte Inzidenz von testikulären Tumoren (Levin u. Mitarb. 1987, Calvert u. Mitarb. 1990) und von Malignomen im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx. Im Jahr 1986 wurde über drei Fälle von Hodentumoren in einer Gruppe von 153 Beschäftigten eines Flugzeugreparaturbetriebes berichtet, wobei einer der Erkrankten vermutlich nicht exponiert war (Ducatman u. Mitarb. 1986, Ducatman 1989). Querschnittuntersuchungen in zwei weiteren Reparaturbetrieben haben nur für einen dieser Betriebe (680 Beschäftigte) für den Zeitraum von 1970 - 1973 weitere Hodenkrebsfälle ergeben (vier Fälle gegenüber 0,95 erwarteten, bezogen auf die Bevölkerung). In den beiden Betrieben, in denen Hodenkrebsfälle auftraten, bestanden vergleichbare Expositionsverhältnisse, insbesondere eine Exposition gegenüber einem ca. 80 % DMF enthaltenden Lösemittel. DMF-Arbeitsplatzmessungen lagen jedoch nicht vor. Eine nachträglich vorgenommene Beschreibung des Arbeitsablaufes der erkrankten Beschäftigten weist auf gleichzeitige Einwirkung von aromatenhaltigen Elastomeren, Methylvinylsilikon und einer Reihe weiterer Chemikalien hin. Es wurde vermutet, daß DMF die perkutane Resorption von anderen Stoffen fördern könne (Gollins 1991). Die kasuistischen Mitteilungen über Hodenkrebsfälle bei DMF-Exponierten gaben Anlaß zu einer Fall-Kontroll-Studie, bei der eine Population aus 8 724 Beschäftigten herangezogen werden konnte (Walrath u. Mitarb. 1989) und einer historischen Kohortenstudie mit 2 530 DMF-monoexponierten, 13 929 DMF- und Acrylnitril- sowie 16 Acrylnitrilexponierten Beschäftigten (Anzahl der Kontrollpersonen 1 130) (Chen u. Mitarb. 1989). Eine Häufung von Hodenkrebsen konnte in diesen Studien nicht beobachtet werden. Andere registrierte Malignome (Leberkrebs, Prostatakarzinom, Mundhöhlen- und Rachenkrebs) ließen keine Assoziation zur Expositionshöhe und -dauer

erkennen, und die Häufung der einzelnen Malignomtypen war in beiden Studien nicht konsistent.

## **2. Validität und Reliabilität der vorliegenden Erkenntnisse**

Die aus akzidentellen Expositionen und epidemiologischen Untersuchungen vorliegenden neueren Daten und gewonnenen arbeitsmedizinischen Erkenntnisse sind in sich schlüssig und plausibel. Sie belegen, daß DMF generell geeignet ist, Erkrankungen der Leber im Sinne einer Leberverfettung bzw. einer Fettleber zu verursachen.

Die verfügbare epidemiologische Datenlage zum ursächlichen Zusammenhang von Krebserkrankungen und DMF-Exposition erlaubt derzeit keine abschließende Beurteilung. DMF gilt bislang nicht als humankanzerogen (WHO 1991; Henschler 1992; ACGIH 1994).

## **Literatur**

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices 1993-1994, Cincinnati 1994

Cai, S.X., Huang, M.Y., Xi, L.Q., Li, Y.L., Qu, J.B., Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Watanabe, T., Ikeda, M.:  
Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations  
Int. Arch. Occup. Environ. Health 63 (1992), 461-468

Calvert, G.M., Fajan, J.M., Hills, B.W., Halperin, W.E.:  
Testicular cancer, dimethylformamide and leather tanneries  
Lancet 336 (1990), 1253-1254

Craig, D.K., Weir, R.J., Wagner, W., Groth, D.:  
Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice  
Drug Chem. Toxicol. 7 (1984), 551-571

Ducatman, A. M., D. E. Conwill, J. Crawl:  
Germ Cell Tumors of the Testicle among Aircraft Repairmen  
J. Urol. 136 (1986), 834-836

Ducatman, A.M.:  
Dimethylformamide, metal dyes and testicular cancer  
Lancet 22 (1989), 911

Eckey, R., Göhringer, H.:  
Untersuchungen zur Pathophysiologie der Alkohol-Intoleranz nach Dimethylformamid-Exposition  
Verhandlg. Dtsch. Ges. Arbeitsmed., Gentner 34 (1994), 211-216

Fleming, L.E., Shalat, S.L., Redlich, C.A.:  
Liver injury in workers exposed to dimethylformamide  
Scand. J. Work Environ. Health 16 (1990), 289-292

Gollins, W.J.F.:  
Dimethylformamide and testicular cancer  
Lancet 337 (1991), 306

Henschler, D. (Hrsg.):  
Dimethylformamid, In: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-  
Werten der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der  
Deutschen Forschungsgemeinschaft VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1992)

IPCS (WHO):  
Environmental Health Criteria 114: Dimethylformamide. United Nations  
Environment Programme, International Labour Organisation, World Health  
Organisation (1991)

Itoh, H., Uchikoschi, T., Oikawa, K.:  
Histopathological investigation of DMF-induced hepatotoxicity  
Acta Pathol. Jap. 37 (1987); 1879-1911

Kennedy Jr., G.L., Sherman, H.:  
Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide  
following various routes of administration  
Drug Chem. Toxicol. 9 (1986), 147-170

Lauwerys R.R., Kivits, A., Lhoir, M., Rigolet, P., Houbeau, D., Buchet, J.P., Roels,  
H.A.:  
Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the  
influence of skin protection on its percutaneous absorption  
Int. Arch. Occup. Environ. Health 45 (1980), 189-203

Levin, S.M., Baker, D.B., Landrigan, P.J., Monaghan, S.V.: Testicular cancer in  
leather tanners exposed to dimethylformamide  
Lancet 14 (1987), 1153

Lun, A., W. Schimmelpfennig, G. Roschlau:  
Zur Hepatotoxizität von Dimethylformamid  
Z. klin. Med. 42 (1987), 2003-2006

Mraz, J., Cross, H., Gescher, A., Threadgill, M.D., Flek, J.:  
Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-  
dimethylformamide  
Toxicol. apl. Pharmacol. 89 (1989), 507-516

Mraz, J., Nohova. H.:  
Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans  
Int. Arch. Occup. Environm. Health 64 (1992a), 79-83

Mraz, J., Nohova, H.:  
Absorption, metabolism and elimination of N,N-dimethylformamide in humans  
Int. Arch. Occup. Environm. Health 64 (1992b), 85-92

Redlich, A., Beckett, W.S., Sparer, J., Barwick, K.W., Riely, C.A., Miller, H., Sigal, S.L., Shalat, S.L., Cullen, M.R.:  
Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide  
Ann. Intern. Med. 108 (1988), 680-686

Scailteur, V., Lauwerys, R.R.:  
Dimethylformamide (DMF) Hepatotoxicity  
Toxicology 43 (1987), 231-238

Wang, J.D., Lai, M.Y., Chen, J.S., Lin, J.M., Chiang, J.R., Shiau, S.H., Chang, W.S.:  
Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers  
Arch. Environm. Hlth. 46 (1991), 161

Walrath, J., Fayerweather, W.E., Gilby, P.G., Pell, S.:  
A case control study of cancer among Du Pont employees with potential for exposure to dimethylformamide  
J. Occup. Med. 31 (1989), 432-438