

Merkblatt

zu der Berufskrankheit Nr. 1315 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV)

„Erkrankungen durch Isocyanate, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“

Bek. des BMGS, BArbBl. 3/2004, S. 32

Isocyanate sind reaktionsfreudige Ester der Isocyansäure mit einer oder mehreren O=C=N – Atomgruppen. Di- und Polyisocyanate bilden gemeinsam mit den weitgehend ungiftigen Polyolen die Grundbausteine der Polyurethan (=PUR)-Chemie und werden teils in reiner Form, teils mit anderen Zusatzstoffen in Arbeitsprozessen eingesetzt. Für Diisocyanate, Phenyl- und Methylisocyanat liegen außerordentlich niedrige Luftgrenzwerte vor. Für Isocyansäure gibt es in Deutschland ebenso wie für die heute vorwiegend verwendeten oligo- und präpolymeren Isocyanate und die Gesamtmenge an freien Isocyanatgruppen bisher keinen Luftgrenzwert. Für Diisocyanattoluol (TDI) wurde der Luftgrenzwert wegen möglicher kanzerogener Effekte ausgesetzt (krebserzeugende Kategorie 3 A).

I. Vorkommen und Gefahrenquellen

Die Stoffgruppe besitzt ein breites Anwendungsfeld für die Herstellung von Weich-, Hart-, Integral-, Isolier-Schaumstoffen und anderen Kunststoffen, Lacken und sonstigen Oberflächen-Beschichtungen, Vergussmassen, Elastomeren, Klebern, Härtern, Pharmazeutika, Pestiziden und anderen Erzeugnissen der chemischen Industrie. Hauptanwendungsbereiche sind die Kraftfahrzeug-, Flugzeug-, Metall-, Möbel- und Holzverarbeitende Industrie, das Baugewerbe, der Bergbau (Gebirgsverfestigung), Gießereien, die Textil- und Bekleidungsherstellung und der Sportbahnbau (TRGS 430).

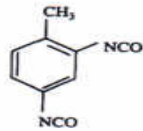
Von besonderer Bedeutung sind Isocyanat-haltige Aerosole, die beim Spritzlackieren von Lacken mit Isocyanathärter entstehen. Mit einer Gesundheitsgefährdung muss beim Verarbeiten von Isocyanat-haltigen 2-Komponenten-Reaktionssystemen gerechnet werden. Es gibt auch Isocyanat-haltige 1-Komponenten-Produkte, die mit dem Wasserdampf der Luft aushärten. Großflächig aufgetragen, können Isocyanate durch verdunstende Lösemittel mitgerissen werden. Epoxid-haltige und Alkydharz-Bindemittel werden gelegentlich mit Isocyanaten kombiniert. Das Erhitzen, Verschwelen und Verbrennen von Polyurethanen setzt verschiedene Isocyanate frei. Dies gilt v.a. für das Schweißen von PUR-lackierten bzw. -beschichteten Metallen, für das Ein- oder Abbrennen von PUR-Lackschichten, das Stahl- und Aluminiumgießen in MDI-gefestigte Sandkerne und andere Formen, das Schneiden von Hartschaumplatten, die mechanische Bearbeitung unter Hitzeentwicklung von Isocyanat-verleimten Spanplatten, das Anschleifen von PUR-Anstrichen, Wohnungs- und Autobrände.

Auch starkes Erhitzen und Verbrennen von stickstoffhaltigen Materialien, wie Phenol-Formaldehyd-Harnstoff-Harz (Bakelite; u.a. Chip-Platinen) und beschichteter Steinwolle, führen zur Bildung und Freisetzung von Isocyanaten (Karlsson et al. 2000; 2001; 2002).

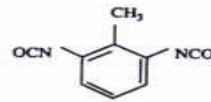
In der Regel entstehen bei den vorgenannten Prozessen unter hohen Temperaturen (über 350° C) großteils niedermolekulare Monoisocyanatverbindungen wie Isocyansäure (HNCO; ICA) und Methylisocyanat (CH₂NCO; MIC).

Im Einzelnen sind von besonderer Bedeutung:

- **Diisocyanattoluol** (=Toluylendiisocyanat = **TDI**; Toluoldiisocyanat; Methylphenylendiisocyanat) einschließlich seiner Polymeren:

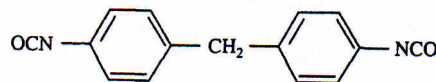


bzw.



Diese Substanz dient zur Herstellung von Polyurethanen, die als Weichschäume, Elastomere, Beschichtungen, Klebstoffe und Lackrohstoffe Verwendung finden. Während der Produktionsprozesse und bei der Anwendung besteht eine gesundheitliche Gefährdungsmöglichkeit, vorwiegend bei der Herstellung von Polyurethanschaum und dem Aufschäumen zur Polsterung, als Verpackungsauskleidung und als Isolierschicht. Dies geschieht häufig im 2-Komponenten-Verfahren, wobei die eine Komponente aus TDI besteht.

- **Diphenylmethan-Diisocyanat** (=Methylendi-(phenylisocyanat) = **MDI**) einschließlich seiner Oligo- und Polymeren:



Wegen des im Vergleich zu TDI geringen Dampfdrucks ist die gesundheitliche Gefährdung durch MDI bei Raumtemperatur niedriger einzustufen. Eine Gefährdungsmöglichkeit liegt vor an Arbeitsplätzen zur exothermen Hartschaumproduktion für Maschinen- und Karosserieteile, zur Produktion von Automobilteilen und zur Beschichtung von Textilien und Leder. Eine Einwirkung von MDI kann ferner auftreten bei der Herstellung von Holzersatz, von Fußböden und von Sportartikeln sowie während seiner Verwendung als Bindemittel für den Formsand in Metallgießereien und zur Gesteinsverfestigung im Bergbau.

- **Hexamethylen-Diisocyanat (HDI: OCN-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NCO)** einschließlich seiner Polyisocyanat-Modifikationen
- **Dicyclohexylmethan-4,4'-Diisocyanat (HMDI)** wird vorwiegend Lacken und anderen Beschichtungsmaterialien zugesetzt. Eine gesundheitliche Gefährdung besteht während der Oberflächenbearbeitung mit diesen Materialien.
- **Naphthylendiisocyanat (NDI)** findet für die Fabrikation besonderer Kunststoffe (Elastomere) Verwendung.
- **Isophoron-Diisocyanat (PDI)** wird neuerdings vermehrt für die Herstellung von 2-Komponenten-Lacken und anderen Beschichtungsmaterialien, beispielsweise auch für die Lederzurichtung, herangezogen. Wegen des im Vergleich zu TDI und HDI niedrigen Dampfdrucks ist die gesundheitliche Gefährdung durch Dämpfe etwas geringer.

- **Phenylisocyanat**
besitzt eine Bedeutung als Zwischenprodukt für die Synthese von Klebern, Kunststoffen, pharmazeutischen Wirkstoffen, Agrochemikalien und Farbstoffen.
- **Methylisocyanat**
dient als Syntheseausgangssubstanz, beispielsweise zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln und Fotochemikalien. Es tritt außerdem als Pyrolyseprodukt von Polyurethanen auf.
- **Isocyansäure**
wird bei Temperaturen über 200° C als Pyrolyseprodukt gebildet.

II. Pathophysiologie

Die Isocyanate reagieren insbesondere chemisch mit NH₂- und OH-Gruppen, so dass Zellmembranen im menschlichen Körper verändert und zerstört werden können. Toxische Wirkungen werden auch mit einer in vitro nachgewiesenen Hemmung der Acetylcholinesterase erklärt. Die Aufnahme erfolgt vorwiegend durch Inhalation von Isocyanat-haltigen Gasen, Dämpfen, Aerosolen und Staubpartikeln. Dies kann zu allgemeinen Reizerscheinungen am Auge und im Respirationstrakt führen. Nach tierexperimentellen Befunden mit hohen Dosen verteilen sich Isocyanate bzw. deren Metabolite auch im Blut, im Gastrointestinaltrakt und in geringen Mengen in anderen Organen. Isocyanate rufen gelegentlich eine Sensibilisierung im Sinne einer Typ-I-Allergie hervor. Wie alle derartigen allergischen Reaktionen, kann diese schon bei Einwirkung sehr geringer Konzentrationen erfolgen. Im Serum von 5-20% der Exponierten sind spezifische IgE- oder/und IgG-Antikörper nachweisbar. Wiederholter Hautkontakt kann neben lokalen toxischen und allergischen Reaktionen eine stoffspezifische bronchiale Überempfindlichkeit hervorrufen (Beck und Leung 2000; Wisnewski et al. 2000; Baur et al. 2003).

Die erwähnten Mechanismen können zu einer Bronchialobstruktion mit asthmaähnlicher Symptomatik führen. Weniger häufig kommt es zu einer Schädigung des Alveolarepithels in den Lungen mit dem klinischen Bild einer Alveolitis, nach schweren Vergiftungen auch zur Entwicklung eines toxischen Lungenödems.

III. Krankheitsbild und Diagnose

- **Obstruktive Atemwegserkrankung**
Sie ist gekennzeichnet durch Reaktionen in den Luftwegen in Form von Hustenreiz, retrosternalem Druckgefühl, Brennen in der Luftröhre und asthmaähnlicher Atemnot mit trockenen, glemenden und pfeifenden Begleitgeräuschen bei der Atmung. Gelegentlich gehen Reizerscheinungen an den Konjunktiven und an den Nasenschleimhäuten voraus. Die Atembeschwerden verstärken sich bisweilen erst einige Stunden nach der Exposition.
Die Diagnose stützt sich auf die Arbeitsanamnese und die Messung des Atemwegwiderstandes, hilfsweise auf die Einschränkung der Ein-Sekunden-Kapazität bei forcierter Ausatmung, auf das Fluß-Volumen-Diagramm oder die Peak-Flow-Messung. Ein arbeitsplatzbezogener inhalativer Expositionstest mit Isocyanaten ist zur Sicherung der Diagnose selten erforderlich und kann nur unter ausreichenden klinischen Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden. Nach chronischer oder akuter, sehr hoher Einwirkung kann sich eine chronische obstruktive Atemwegserkrankung entwickeln.
Es gibt Personen, welche schon auf sehr geringe Isocyanatkonzentrationen (z.B. 0,001 ml/m³=ppm) eine starke Bronchialobstruktion erleiden. In leichteren Fällen kommt es nur zu einer bronchialen Hyperreagibilität, welche durch unspezifische bronchiale Reagibilitätstests, z.B. mit Methacholin, nachgewiesen wird. Der negative Ausfall eines unspezifischen bronchialen Reagibilitätstest schließt – insbesondere nach Karenz gegenüber

Isocyanaten – eine arbeitsbedingte Atemwegsobstruktion nicht aus. Auch bei einem negativen arbeitsplatzbezogenen inhalativen Expositionstest mit einer bestimmten Isocyanatverbindung kann eine bronchialobstruktive Reaktion auf Exposition mit einer anderen Isocyanat-Verbindung erfolgen. Das vermehrte Vorhandensein spezifischer IgE- Antikörper im Serum stützt die Diagnose, ist für sie jedoch nicht Voraussetzung. Ein routinemäßig einsetzbares Hauttestverfahren existiert noch nicht.

- **Alveolitis**

Die Diagnose ergibt sich aus der Kombination von Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe und Druckgefühl im Brustbereich nach mehrstündiger Latenzzeit, röntgenologisch sichtbaren Veränderungen in der Peripherie der mittleren und unteren Lungenfelder in Form von interstitieller Zeichnungsvermehrung und/oder (klein-)fleckigen, alveolaren Verdichtungen. Auskultatorisch hört man feinblasige Rasselgeräusche. Hinzu kommen die weiteren Zeichen einer Lungenparenchymerkrankung, insbesondere die Abnahme der Vitalkapazität und des CO-Transferfaktors (Diffusionskapazität). Wie bei Alveolitiden anderer Genese werden auch ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut nach Belastung und akute systemische Reaktionen, wie Myalgien und ein Anstieg der Leukozyten im peripheren Blut, beobachtet. Ein Übergang in eine Lungenfibrose wurde bisher nur vereinzelt beobachtet.

IV. Weitere Hinweise

Empfindliche Personen können auch eine Bronchialobstruktion durch Isocyanate erleiden, wenn sich ihr Arbeitsplatz in größerer Entfernung zur Emissionsquelle befindet oder in der Luftmessung keine Isocyanate festgestellt werden (Cave: Fehlmessungen u. a. in Folge Aerosolbildung und Kondensation, z.B. von MDI, NDI, Polyisocyanaten). Nach Beendigung der Exposition bilden sich die respiratorischen Symptome etwa in der Hälfte der Fälle wieder völlig zurück. Für MDI gibt es einen BAT-Wert (s. aktuelle MAK- und BAT-Werte-Liste).

Differentialdiagnostisch sind insbesondere allergische Asthmaerkrankungen bei Sensibilisierung gegen Pflanzenpollen, Hausstaubmilben, Tierhaare und das im mittleren Lebensalter charakteristischerweise nach Bronchialinfekten auftretende und fortbestehende Infekt-Asthma („Intrinsic-Asthma“) abzugrenzen. Eine Bronchialobstruktion während des Umganges mit Isocyanaten kann auch anderweitig bedingt sein: z.B. durch tertiäre aliphatische Amine, die als Katalysatoren bei der Weichschaum- sowie bei der Kernsand-Herstellung Verwendung finden; durch Aerosole von allergisierenden Kühlschmiermitteln oder durch Rizinusöl, das u.a. Gesteinsverfestigern zugesetzt wurde

Bei hoher Luftfeuchte kann ein bedeutender Teil der Isocyanate zu Aminen umgebaut werden (z.B. 2,4-TDI zu 2,4-Toluyldiamin = MAK-Liste III. Krebserzeugende Arbeitsstoffe, Kategorie 2). Ins Auge gelangte Isocyanat-haltige Spritzer können Hornhautschädigungen verursachen.

Urtikaria, Kontaktekzem und toxische Dermatitis treten insbesondere nach ungeschütztem Umgang mit Isocyanaten auf. Isocyanat-induzierte Hauterkrankungen fallen unter die Nr. 5101 Anlage der BKV.

Die Unterlassung der gefährdenden Tätigkeiten ist nicht Voraussetzung für die Anzeige als Berufskrankheit.

V. Literatur

- Allard C, Cartier A, Ghezzi H, Malo J-L. Occupational asthma due to various agents. Absence of clinical and functional improvement at an interval of four or more years after cessation of exposure. *Chest* 1989;96:1046-1049
- Banks DE, Butcher BT, Salvaggio JE. Isocyanat-induced respiratory disease. *Ann Allergy* 1986;57:389-396
- Banks DE, Sastre J, Butcher BT, Ellis E, Rando RJ, Barkman HW Jr, Hammad YY, Glindmeyer HW, Weill H. Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma. *Chest* 1989;95:414-423
- Banks DE, Rando RJ, Barkman HW Jr. Persistence of toluene diisocyanate-induced asthma despite negligible workplace exposures. *Chest* 1990;97:121-125
- Baur X, Latza U, Barbinova L, Yu F. Isocyanat-bedingte Gesundheitsgefahren – eine aktuelle Literaturübersicht. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2003;38(5):270-277
- Baur X. New aspects of isocyanate asthma. *Lung* 1990; Suppl 168: 606-613
- Baur X, Krombach F, Römmelt H, Fruhmann G. Allergic alveolitis in isocyanat workers: Presentation of twelve cases. *J Allergy Clin Immunol* 1990;Suppl 85:250 (Abstract)
- Beck LA, Leung DYM. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:258-263
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ed. MAK- und BAT-Werte-Liste 2003. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 39. Weinheim: Wiley-VCH 2003.
- Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ, Glindmeyer HW, Dharmarajan V, Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H. Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:420-428
- Diller W. Arbeitsmedizinische Gesichtspunkte bei der Begutachtung des "Isocyanat-Asthas". *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1991;26:393-398
- Fruhmann G. Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen von Diisocyanat-Exponierten nach G 27. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1987;22:58-60
- Fruhmann G, Baur X, Vogelmeier C, Römmelt H, Pfaller A. Inhalative Provokation mit Isocyanaten im Vergleich mit Metacholin und mit dem Hauttest. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1987;22:94-97
- Innocenti A, Ciria AM, Pisati G, Mariano A. Cross-reaction between aromatic isocyanates (TDI and MDI): a specific bronchial provocation test study. *Clin Allergy* 1988;18:323-329
- Jost M, Ruegger M, Hofmann M. Isocyanat-bedingte Atemwegserkrankungen in der Schweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1339-1347
- Karlsson D, Dahlin J, Skarping G, Dalene M. Determination of isocyanates, aminoisocyanates and amines in air formed during the thermal degradation of polyurethane. *J Environ Monit* 2002;4(2):216-222
- Karlsson D, Dalene M, Skarping G, Manrad A. Determination of isocyanic acid in air. *J Environ Monit* 2001;3:432-436
- Karlsson D, Spanne M, Skarping G. Airborne thermal degradation products of polyurethane coatings in car repair shops. *J Environ Monit* 2000;2:462-469
- Karol MH. Respiratory effects of inhaled isocyanates. *Crit Rev Toxicol* 1986;16(4):349-379
- Latza U, Baur X, Malo J-L. Isocyanate-induced health effects. In: Bakke JV, Norén JO, Thorud S, Aasen TB, eds. International consensus report on: Isocyanates – Risk assessment and management, Appendices 10.2.1. Gjøvik: Norwegian Labour Inspection Authority, 2002:37-51.
<http://www.arbeidstilsynet.no/publikasjoner/rapporter/pdf/rapport1c.pdf>
- Liu Y, Sparer J, Woskie SR, Cullen MR, Chung JS, Holm CT, Redlich CA. Qualitative assessment of isocyanate skin exposure in auto body shops: a pilot study. *Am J Ind Med* 2000;37:265-274

- Luo JC, Nelsen KG, Fischbein A. Persistent reactive airway dysfunction syndrome after exposure to toluene diisocyanate. *Br J Ind Med* 1990;47:239-241
- Mapp CE, Corona PC, de Marzo N, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1326-1329
- Moller DR, McKay RT, Bernstein IL, Brooks SM. Persistent airways disease caused by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:175-176
- Paggiaro P, Bacci E, Paoletti P, Bernard P, Dente FL, Marchetti G, Talini D, Menconi GF, Giuntini C. Bronchoalveolar lavage and morphology of the airways after cessation of exposure in asthmatic subjects sensitized to toluene diisocyanate. *Chest* 1990;98(3):536-542
- Petsonk EL, Wang ML, Lewis DM, Siegel PD, Husberg BJ. Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. *Chest* 2000;118(4):1183-1193
- Technische Regeln für Gefahrstoffe, TRGS 430 – Isocyanate – Exposition und Überwachung. *Bundesarbeitsblatt* 2002;3:45-52
- Vogelmeier C, Baur X, Fruhmann G. Isocyanate-induced asthma: Results of inhalation tests with TDI, MDI and methacholine. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:9-13
- Walker CL, Grammer LC, Shaughnessy MA, Duffy M, Stoltzfuss VD, Patterson R. Diphenylmethane diisocyanate hypersensitivity pneumonitis: a serologic evaluation. *J Occup Med* 1989;31:315-319
- Wegmann DH, Musk AW, Main DM, Pagnotto LD. Accelerated loss of FEV-1 in polyurethane production workers: a four-year-prospective study. *Am J Ind Med* 1982;3:209-215
- Wisnewski AV, Srivastava R, Herrick C, Xu L, Lemus R, Caoin H, Magoski NM, Karol MH, Bottomly K, Redlich CA. Identification of human lung and skin proteins conjugated with hexamethylene diisocyanate, in vitro und in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2330-2336
- Woitowitz H-J, Sost A. Erkrankungen durch Isocyanate – Isocyanat-induced pulmonary disease. *Zbl Arbeitsmed* 1988;38:274-278
- Working environment study. Swedish Rescue Services Agency, ed. Karlstad: Räddningsverket 2002