

# Konzentrationsbestimmungen von Diisocyanat-atmosphären während inhalativer Expositionstests

C. Monsé, J.-U. Hahn, H. Assenmacher-Maiworm, G. Keßler, J. Bünger, T. Brüning, R. Merget

**Zusammenfassung** Berufsbedingte Expositionen gegenüber Diisocyanaten können ein allergisches Asthma auslösen. Zur Begutachtung solcher Verdachtsfälle werden am IPA neben anderen medizinischen Untersuchungen inhalative Expositionstests durchgeführt. Die kontinuierliche Überwachung der Luftkonzentrationen von Diisocyanaten erfolgt dabei mit einem Paper-Tape-Monitor. Vergleichsmessungen an zwei Paper-Tape-Monitoren verschiedener Gerätegenerationen ergaben beim Gerät neuerer Bauart niedrigere Konzentrationen als beim alten System. Mit Hilfe des diskontinuierlichen Standardverfahrens des IFA wurde überprüft, welcher der beiden Monitore verlässlichere Werte anzeigt. Als Ergebnis lässt sich feststellen, dass der Paper-Tape-Monitor neuerer Bauart bei Konzentrationen > 10 ppb zu niedrige Werte anzeigt. Als Konsequenz wird bei den medizinischen Begutachtungen ein verändertes Expositionsprotokoll angewendet, bei dem die maximale Expositionshöhe von 20 auf 10 ppb gesenkt wird. Die Abweichungen zwischen den Paper-Tape-Messungen und dem Standardreferenzverfahren müssen mit einem Faktor berücksichtigt werden. Bei der Überwachung der Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwerts für Diisocyanate an Arbeitsplätzen sind die Abweichungen beider Messverfahren untereinander vernachlässigbar.

## Determining the concentration of diisocyanate atmospheres during inhalative exposure tests

**Abstract** Occupational exposure to diisocyanates may cause allergic asthma. In order to assess suspected cases the IPA conducts medical tests, including inhalative exposure tests. In these tests, the atmospheric concentration of diisocyanates is monitored continually by means of a paper-tape monitor. Comparative measurements performed on two different generations of paper-tape monitors showed that the more recent monitor model recorded lower concentrations than the older system. The discontinuous standard method was used to test which of the two monitors displayed the more reliable values. The more recent model of paper-tape monitor was found to display too low values at concentrations exceeding 10 ppb. In consideration of this, a modified exposure schedule was followed in which the maximum exposure level was reduced from 20 to 10 ppb. The deviations between the paper-tape measurements and the standard reference method must be corrected by means of a factor. In monitoring the observance of the occupational exposure limit for diisocyanates at workplaces showed the deviations between the two measurement methods were negligible.

Dr. rer. nat. Christian Monsé, Prof. Dr. med. Jürgen Bünger, Prof. Dr. med. Thomas Brüning, Prof. Dr. med. Rolf Merget,

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), Institut der Ruhr-Universität Bochum.

Dr. rer. nat. Jens-Uwe Hahn, Heinz Assenmacher-Maiworm, Gerd Keßler,

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Sankt Augustin.

## 1 Einleitung

Expositionen gegenüber luftgetragenen Substanzen, wie Gasen, Dämpfen und Partikeln, können an vielen Arbeitsplätzen ein Gesundheitsrisiko darstellen. Ungefähr 50 % aller eingesetzten Chemikalien haben ein chemisch irritatives Potenzial, können also z. B. Augen- oder Nasenreizungen verursachen. Es gibt ferner eine Reihe von Stoffen, die sensibilisierend wirken können oder beide Eigenschaften in sich vereinigen. Die Stoffgruppe der Diisocyanate, die wegen ihres breiten industriellen Anwendungsspektrums, z. B. Lack- oder Kunststoffindustrie, große Verbreitung findet, kann ein immunologisch vermitteltes, allergisches Berufsasthma bei Beschäftigten auslösen. Betroffene reagieren bei Expositionen gegenüber Diisocyanaten symptomatisch bereits weit unterhalb von Konzentrationen, die für nicht Sensibilisierte ohne erkennbare Reaktionen bleiben.

Am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) werden medizinische Gutachten erstellt, die die Frage beantworten sollen, ob ein Beschäftigter durch seine arbeitsbedingte Exposition gegenüber diesen Gefahrstoffen allergisch reagiert oder ob andere Ursachen eine Rolle spielen [1]. Inhalative Expositionstests im Labor (im Folgenden Provokationstests genannt) sind ein wichtiges Werkzeug bei der Diagnose des immunologisch vermittelten, allergischen Berufsasthmas [2]. In einem kürzlich erschienenen Konsensus-Statement der Europäischen Respiratorischen Gesellschaft wird diese Methode als der „Referenzstandard“ für die Diagnose des allergischen Berufsasthmas bezeichnet [3]. In der „Reichenhaller Empfehlung“ der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) [4] zur Begutachtung obstruktiver Atemwegserkrankungen wird der Provokationstest immer dann empfohlen, wenn der kausale Zusammenhang aus Anamnese, Symptomen und Sensibilisierungsnachweis nicht mit Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden kann.

Um standardisierte Provokationstests durchführen zu können, müssen die jeweiligen Substanzen gezielt dosiert werden können. Eine Änderung der Dosierung muss messtechnisch verfolgbare sein. Ebenso muss gewährleistet sein, dass die Zusammensetzung der Gasphase bekannt ist. Zersetzungprozesse können unerwünschte Substanzen entstehen lassen, die messtechnisch entweder nicht erfasst werden oder unbemerkt in einem Summensignal erscheinen. Solche Stoffe können eventuell im Patienten medizinische Effektparameter anstoßen, sodass eine Begutachtung erschwert oder unmöglich gemacht wird.

## 2 Expositionslabor

**Bild 1** zeigt den Grundriss des Expositionslabors, in dem Provokationstests für eine Begutachtung durchgeführt werden. Der Raum ist 2 m x 3 m groß und bietet ausreichend Platz für bis zu zwei nebeneinander sitzende Personen, die gleichzeitig exponiert werden können. Über der Position des Schwenkventilators befindet sich ein Gestell mit einem

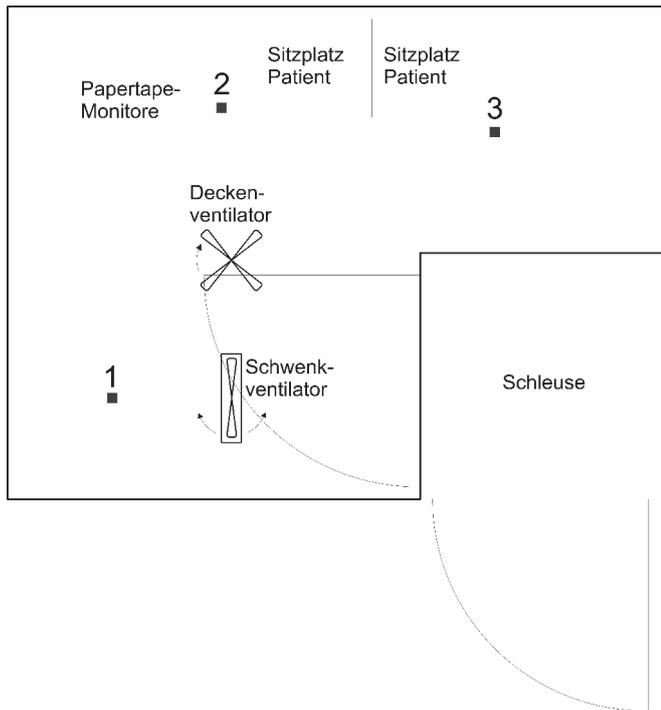


Bild 1. Grundriss des Expositionslabor. 1, 2, 3: Messpunkte.

Verdampfersystem, das die Diisocyanatmosphären im Expositionslabor erzeugt. Zwei Ventilatoren sorgen für eine homogene Durchmischung der Atmosphäre. Eine kontinuierliche Luftzufuhr und -abfuhr erlaubt eine dynamische Generierung der diisocyanatbeladenen Luft. Fünf Diisocyanate können für Begutachtungen herangezogen werden: Methylendiphenyldiisocyanat (MDI), Hexamethylen-diisocyanat (HDI), Isophorondiisocyanat (IPDI), Naphthylen-1,5-diisocyanat (NDI) und Toluol-2,4-diisocyanat (TDI). Anhand der Angaben des technischen Aufsichtsdienstes zum Arbeitsplatz eines Patienten wird entschieden, gegenüber welcher Substanz provoziert wird. Ein Provokationstest findet nur als Monoexposition statt, Mischungen aus verschiedenen Diisocyanaten scheidet aufgrund der fehlenden messtechnischen Unterscheidbarkeit am Paper-Tape-Monitor aus. In der Regel wird ein Patient nur einmal provoziert.

Die Erzeugung von MDI- und NDI-Atmosphären gelingt durch Erhitzen der Substanzen, die sich in einer offenen

Petrischale befinden. Die verschiedenen Luftkonzentrationen werden über unterschiedliche Temperaturen einer Heizplatte eingestellt. HDI-, TDI- und IPDI-Atmosphären werden durch Erhitzen der flüssigen Substanzen in einem Erlenmeyerkolben im Ölbad generiert. Mit Druckluft werden die Diisocyanate aus dem Kolben verdrängt, und die angereicherte Luft wird über einen ca. 2 m langen Teflonschlauch (Außendurchmesser: 8 mm, Innendurchmesser: 5 mm) unter den Deckenventilator geführt. Durch Veränderungen der Temperatur und des Druckluftstroms können die Konzentrationen variiert werden. Zur Kontrolle und Einhaltung der Zielkonzentrationen diente bisher ein Analysator vom Typ MDA 7100 der Fa. Zellweger Analytics, der jedoch seit Kurzem vom Hersteller weder repariert noch gewartet wird. Daraufhin wurde er vom Nachfolgemodell Single Point Monitor, Fa. Honeywell, abgelöst. Das Messprinzip beider Analysatoren beruht auf einer Farbreaktion eines speziell imprägnierten Filtermaterials, durch das die Expositionsraumluft mit einer konstanten Flussrate gesaugt wird. Die Intensität der Färbung ist proportional zur Konzentration von luftgetragenen Isocyanatgruppen (NCO), unabhängig davon, ob es sich beim Analyten um 2-Kern- oder Mehrkern-Isocyanate oder um NCO-haltige Harnstoffderivate handelt (Summenparameter NCO). Die Messzeit beträgt je nach Diisocyanat 2 bis 3 min und wird durch die Gerätehersteller vorgegeben. Vor einer weiteren Messung wird der Messzelle jeweils frisches Filtermaterial zugeführt. Bei dieser Messfrequenz kann von einer quasikontinuierlichen Kontrolle der Prüfatmosphäre ausgegangen werden. Die Messmethode wird häufig für die Überwachung von Diisocyanatgrenzwerten an Arbeitsplätzen eingesetzt. Sie zeichnet sich durch die kurze Messzeit aus, ist aber für bestimmte Arbeitsplatzbedingungen, z. B. Vorhandensein von diisocyanathaltigen Aerosolen, nicht geeignet [5].

Bis März 2014 erfolgte ein Provokationstest gemäß dem in Bild 2 dargestellten Expositionsprotokoll A. Die Patienten wurden kurzzeitigen Diisocyanatkonzentrationen zwischen 5 und 20 ppb ausgesetzt. Vor Beginn des Tests, in den Pausenzeiten und in einer hier nicht dargestellten Nachuntersuchungsphase wurden neben anderen medizinischen Untersuchungen wiederkehrende Lungenfunktionsmessungen durchgeführt, um eine mögliche allergische Reaktion aufzeigen zu können.

### 3 Vergleichsmessungen

Die beiden Paper-Tape-Monitore verschiedener Gerätegenerationen verfügen über identische Detektionsverfahren. Trotzdem war im Rahmen vergleichender Messungen aufgefallen, dass das Gerät neuerer Bauart Konzentrationen anzeigte, die niedriger lagen als bei dem alten System. Mithilfe eines validierten diskontinuierlichen Messverfahrens sollte überprüft werden, welcher der beiden Monitore verlässlichere Konzentrationswerte anzeigt. Die Vergleichsmessungen wurden mit den am häufigsten bei der Diagnostik des berufsbedingten Asthmas verwendeten Diisocyanaten MDI und HDI durchgeführt. Parallel zu den Paper-Tape-Messungen erfolgten Messungen mit dem Standardmess-

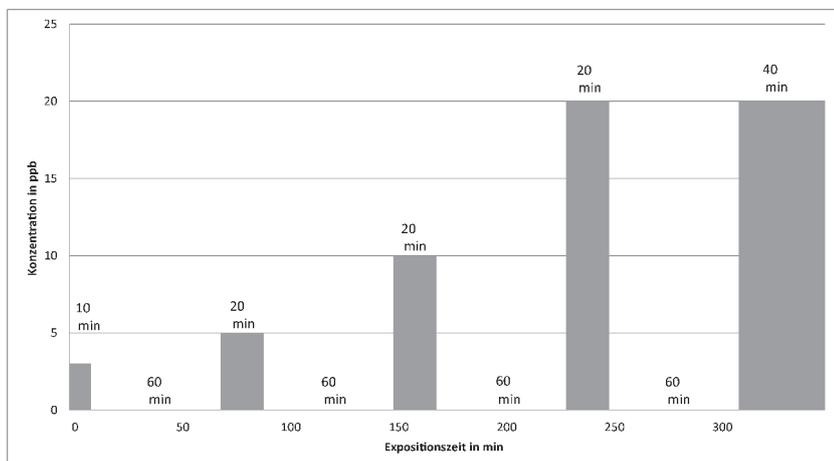


Bild 2. Expositionsprotokoll A vor März 2014.

verfahren des IFA. Dabei erfolgt die Luftprobenahme auf mit 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin imprägnierten Glasfaserfiltern. Nach Aufarbeitung der Proben erfolgt die Analyse mittels Flüssigchromatografie/Massenspektrometrie (LC/MS)[6].

Es wurden zwei Messreihen mit MDI (März 2013: Messreihe 1, November 2013: Messreihe 2) und drei Messreihen mit HDI (März 2013: Messreihe 1, November 2013: Messreihe 2 und Juli 2014: Messreihe 3) durchgeführt. Im März 2013 wurden Vergleichsmessungen zwischen dem Altgerät und der IFA-Methode (Referenz), im November 2013 zwischen Altgerät, Neugerät und IFA-Methode und im Juli 2014 zwischen Neugerät und IFA-Methode durchgeführt.

Die Probenahme für das diskontinuierliche Messverfahren erfolgte an drei Messpunkten: an der Heizplatte (Bild 1, Messpunkt 1), am Detektoreingang (Messpunkt 2) und am Probandenstuhl (Messpunkt 3). Die Probenahmedauer der jeweiligen Messreihen im März 2013 betrug 30 min, bei allen anderen Messreihen jeweils 20 min. Für die Messungen wurde technisches MDI (Gemisch von Di- und Triisocyanaten zur Synthese, Fa. Merck, Darmstadt) und monomeres HDI (Fa. Merck, Darmstadt) verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 MDI-Messreihen 1 und 2

Eine LC-MS-Analyse der unverdampften Materialprobe zeigte 2,2'-, 2,4'- und 4,4'-MDI sowie 3-, 4- und 5-Kern-MDI (Bild 3).

In allen Luftproben fanden sich erwartungsgemäß aufgrund der hohen Molekulargewichte und damit einhergehend kleinen Dampfdrücke kein 3-, 4- und 5-Kern-MDI mehr. Die durchschnittliche Zusammensetzung der Gasphasen wurde mit dem Standardreferenzverfahren zu 1,7 % 2,2'-MDI, 16,4 % 2,4'-MDI und 81,8 % 4,4'-MDI ermittelt. Weiter konnten ab Temperaturen von 132 °C (entspricht einer vom Paper-Tape-Monitor (Altgerät) angezeigten Konzentration ab 5 ppb) mittels LC-MS-Analyse MDI-Harnstoffdimere und -trimere identifiziert werden (Bilder 4 und 5).

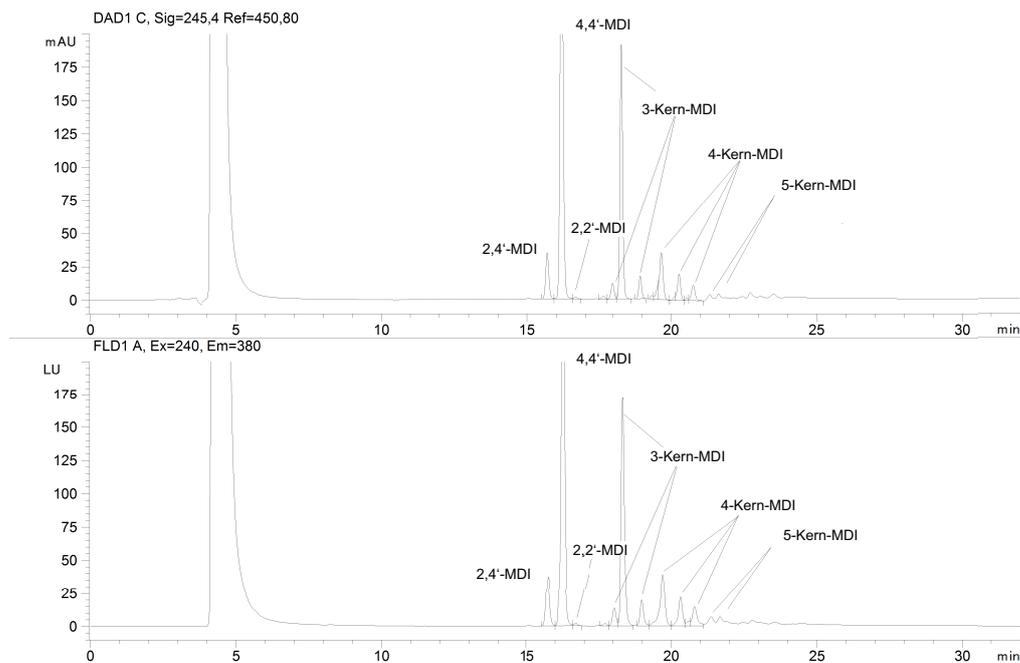


Bild 3. Chromatogramm eines technischen MDI.

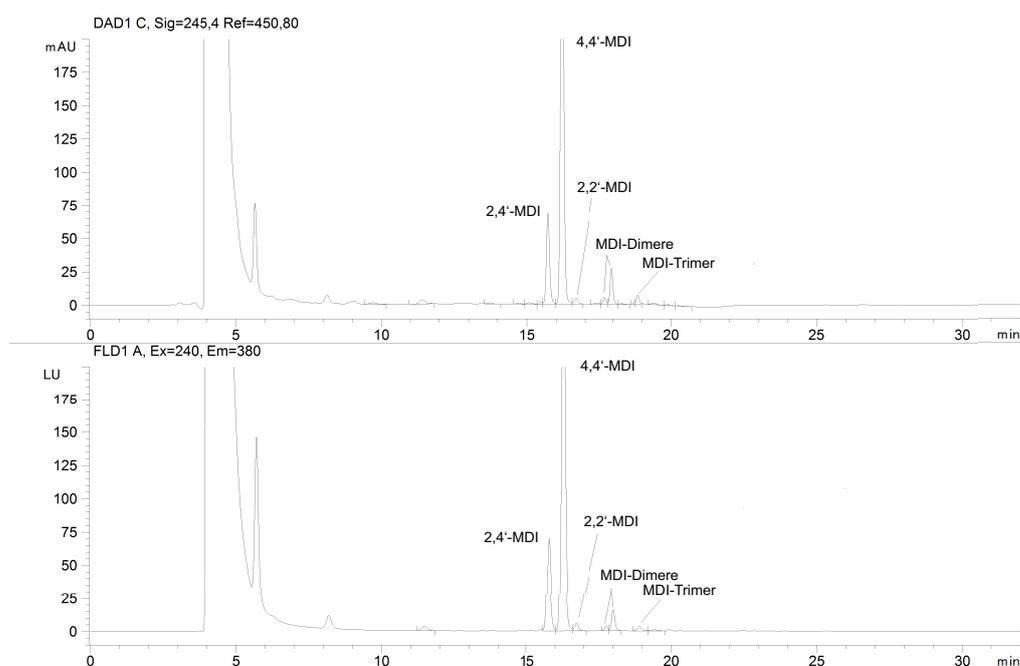


Bild 4. Chromatogramm einer Luftprobe MDI – Messreihe 1, Messpunkt 3.

Die mittels LC-MS-Analyse bestimmten Konzentrationen der Harnstoffverbindungen betragen bei der höchsten MDI-Konzentration von 51,7 ppb gemittelt über die drei Messpunkte 4,3 ppb, während bei einem Gesamt-MDI-Gehalt von 36,7 ppb die Konzentration der Harnstoffverbindungen bei 2,0 ppb lag. Unter allen anderen Bedingungen lagen die Konzentrationen in Abhängigkeit von der jeweiligen Probenahmedauer unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,5 bzw. 0,3 ppb.

Die in den Tabellen 1 und 2 dargestellten Messwerte der Messpunkte 1 bis 3, ermittelt mit dem Standardverfahren des IFA, zeigen die Summenkonzentrationen aus 2,2'-, 2,4'- und 4,4'-MDI-Isomeren. Wie den Tabellen zu entnehmen ist, liegen die Konzentrationswerte des IFA-Verfahrens etwa um den Faktor 1,5 höher als die durch das Altgerät an-

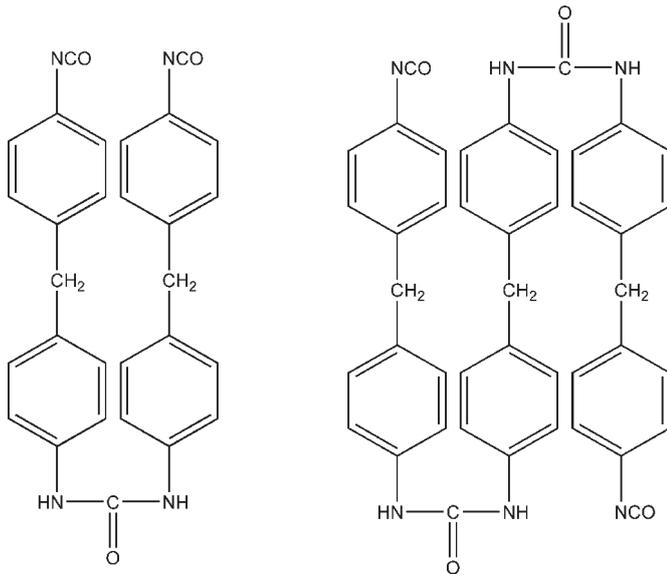


Bild 5. Strukturen von 4,4'-MDI-Harnstoff-Dimer und 4,4'-MDI-Harnstoff-Trimer.

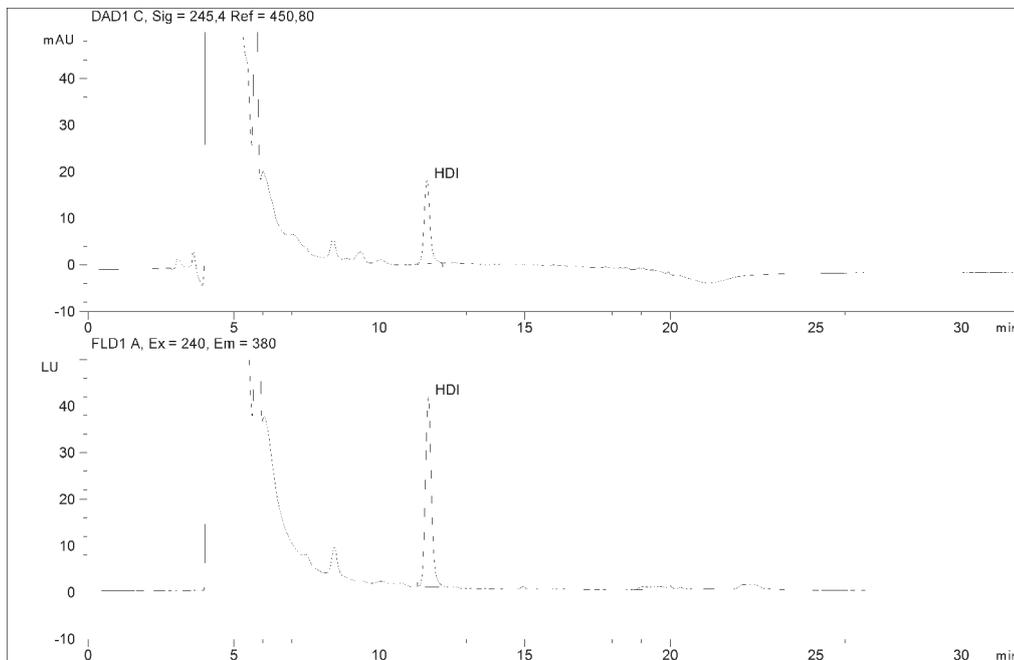


Bild 6. Chromatogramm einer Luftprobe HDI – Messreihe 3, Messpunkt 3.

gezeigten Konzentrationen. Der neue Monitor (Tabelle 2) liefert noch niedrigere Messwerte. Dies wird besonders bei der höchsten Konzentration deutlich. Während der alte Monitor noch 68 % ermittelte, zeigte das Neugerät nur noch 38 % gegenüber der mit dem Standardmessverfahren ermittelten Konzentration an.

4.2 HDI-Messreihen 1, 2 und 3

Die Messergebnisse sind in den Tabellen 3 bis 5 zusammengefasst. Bild 6 zeigt das Chromatogramm des Versuchs mit 16 ppb, angezeigt am Neugerät (HDI-Messreihe 5).

Die Ergebnisse ähneln denen der MDI-Messungen. Auch hier lässt sich beobachten, dass die mit dem IFA-Verfahren gemessenen HDI-Konzentrationen höher liegen als die Monitore anzeigen. Im Mittel liegen die Messwerte des Referenzverfahrens um den Faktor 1,2 bis 1,4 höher. Bild 7 zeigt die HDI- und MDI-Konzentrationsverläufe beider Paper-Tape-Monitore und der IFA-Referenzmethode, zusammengestellt aus der MDI-Messreihe 2 und der HDI-Messreihe 2.

Beim HDI deuten die Messwerte in Tabelle 3 und 4 zusätzlich darauf hin, dass es Probleme mit der homogenen Verteilung in der Expositionslaboratmosphäre geben könnte. Zur Klärung wurden im Juli 2014 Nachmessungen durchgeführt. Der Unterschied zwischen der HDI-Messreihe 3 und den Reihen 1 und 2 bestand darin, dass die HDI-beladene Luft aus dem Teflonschlauch des Verdampfersystems jetzt direkt in den Deckenventilator geleitet wurde.

Zuvor betrug der Abstand zwischen Schlauchausgang und Ventilator ca. 30 cm. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, lagen nun die Messpunkte 1 bis 3 wesentlich enger zusammen, gleichbedeutend mit einer besseren Homogenität der Gasphase.

5 Fazit

Es lässt sich feststellen, dass der neue Monitor bei steigenden Konzentrationen zu niedrige Werte anzuzeigen scheint. Vermutlich ist der Messbereich wesentlich kleiner als der vom Hersteller angegebene von 2 bis 60 ppb. Insgesamt zeigen beide Geräte gegenüber dem Standardmessverfahren niedrigere Werte an. Da die Konzentrationsunterschiede zwischen dem Neugerät und der Referenzmethode bei höheren Konzentrationen immer weiter auseinanderdriften, wurde das bis März 2014 benutzte Expositionsprotokoll A (Bild 2) für die Begutachtung von diisocyanatbedingtem Asthma angepasst; es gilt nun das Expositionsprotokoll B (Bild 8). Die bislang höchste Diisocyanatkonzentrationsstufe von 20 ppb wurde im Expositionsprotokoll B auf 10 ppb herabgesetzt.

Tabelle 1. MDI-Messreihe 1, März 2013; online: Paper-Tape-Messungen, offline: Standardreferenzverfahren.

Diisocyanat	Konzentration in ppb				
	Online	Offline			
	Altgerät	Messpunkt 1	Messpunkt 2	Messpunkt 3	Mittel
MDI	5	9,1	7,8	7,5	8,1
MDI	10	18,0	16,0	16,0	16,7
MDI	33	56,0	50,0	49,0	51,7

Tabelle 2. MDI-Messreihe 2, November 2013; online: Paper-Tape-Messungen, offline: Standardreferenzverfahren.

Diisocyanat	Konzentration in ppb					
	Online		Offline			
	Neugerät	Altgerät	Messpunkt 1	Messpunkt 2	Messpunkt 3	Mittel
MDI	4	4	6,0	5,0	5,0	5,3
MDI	6	7	12,0	10,0	10,0	10,7
MDI	14	25	38,0	37,0	35,0	36,7

Tabelle 3. HDI-Messreihe 1, März 2013; online: Paper-Tape-Messungen, offline: Standardreferenzverfahren.

Diisocyanat	Konzentration in ppb				
	Online	Offline			
	Altgerät	Messpunkt 1	Messpunkt 2	Messpunkt 3	Mittel
HDI	12	22*	14,0	14,0	14,0
HDI	25	55*	33,0	33,0	33,0

Mit \* markierte Werte wurden nicht bei der Mittelwertbildung berücksichtigt.

Tabelle 4. HDI-Messreihe 2, November 2013; online: Paper-Tape-Messungen, offline: Standardreferenzverfahren.

Diisocyanat	Konzentration in ppb					
	Online		Offline			
	Neugerät	Altgerät	Messpunkt 1	Messpunkt 2	Messpunkt 3	Mittel
HDI	8	8	16*	10,0	10,0	10,0
HDI	18	20	39*	29,0	19,0	24,0

Mit \* markierte Werte wurden nicht bei der Mittelwertbildung berücksichtigt.

Tabelle 5. HDI-Messreihe 3, Juli 2014; online: Paper-Tape-Messungen, offline: Standardreferenzverfahren.

Diisocyanat	Konzentration in ppb					
	Online		Offline			
	Neugerät	Messpunkt 1	Messpunkt 2	Messpunkt 3	Mittel	
HDI	2	3,0	3,0	3,0	3,0	
HDI	9	12,0	11,0	12,0	11,7	
HDI	16	19,0	21,0	20,0	20,0	

Wie in Bild 7 erkennbar, sind die Abweichungen zwischen beiden Messmethoden bis 10 ppb noch vertretbar. Mit einem entsprechenden Korrekturfaktor lassen sich die vom Monitor angezeigten Konzentrationswerte anpassen. Gleichzeitig wird durch die Absenkung der Maximalkonzentration sichergestellt, dass beim Verdampfungsprozess von technischem MDI nur geringfügige Mengen an Harnstoffverbindungen gebildet werden. Es ist bislang unbe-

kannt, ob diese Verbindungen bei höheren Konzentrationen medizinische Auswirkungen auf die Patienten haben könnten.

Die Messabweichungen im Bereich um 5 ppb sind vernachlässigbar gering, sodass der Paper-Tape-Monitor zur Überwachung der Einhaltung von Arbeitsplatzgrenzwerten geeignet erscheint. Sollen höhere Konzentrationen > 5 ppb bestimmt werden, muss mit einer Unterschätzung der rea-

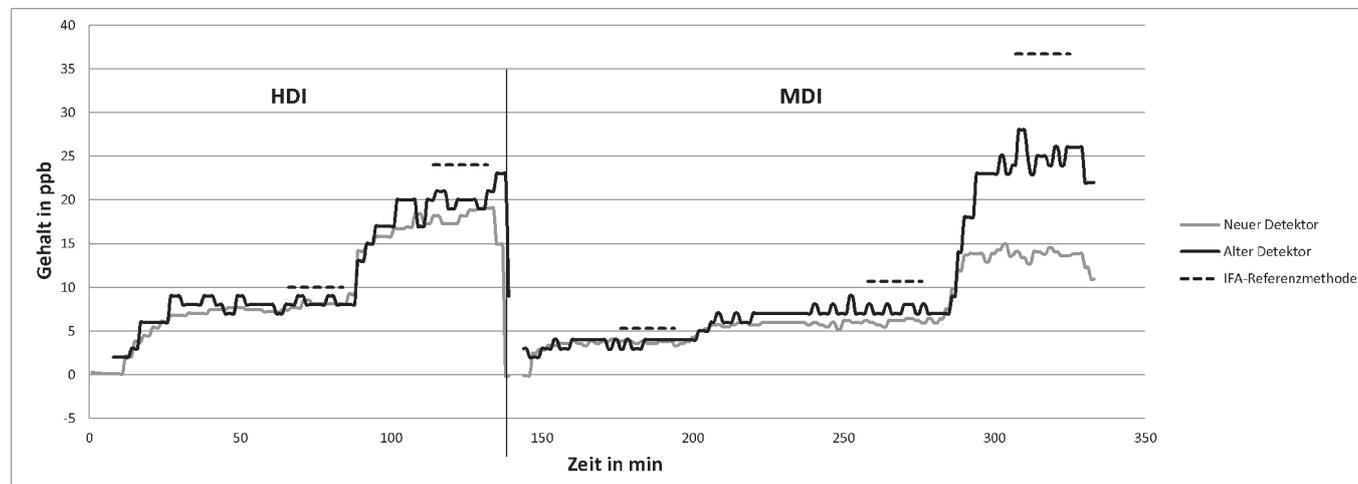


Bild 7. Konzentrationsverläufe im Vergleich zwischen Altgerät, Neugerät und IFA-Referenzmethode.

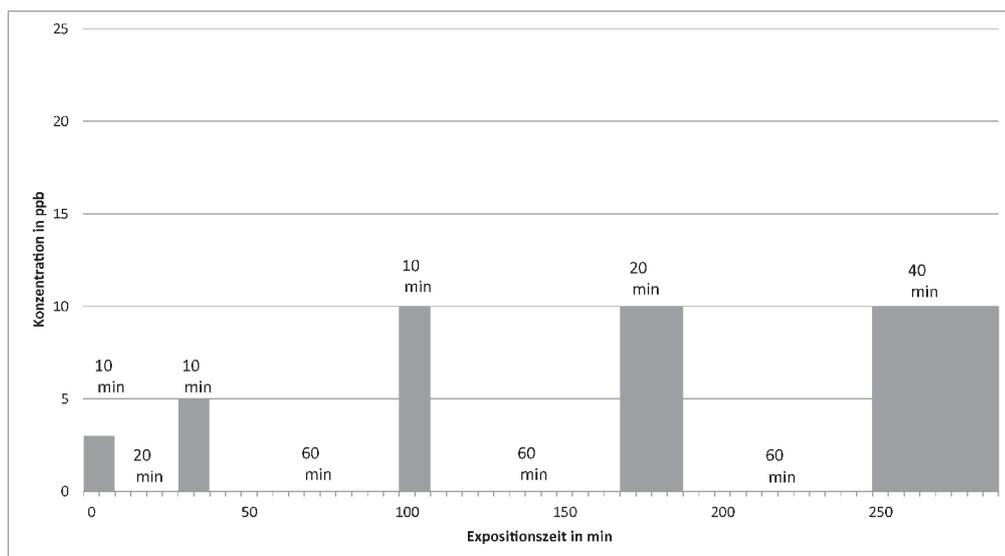


Bild 8. Angepasstes Expositionsprotokoll B ab März 2014.

len Konzentrationen gerechnet werden.

Die Verteilung von HDI im Expositionslabor konnte durch eine einfache Maßnahme stark verbessert werden.

#### Literatur

- [1] Scheidler, L.; Sucker, K.; Taeger, D.; van Kampen, V.; Heinze, E.; Marczynski, B.; Monsé, C.; Brüning, T.; Merget, R.: Evaluation of a 4-steps-1-day whole body challenge protocol for the diagnosis of occupational asthma due to diisocyanates. *Adv. Exp. Med. Biol.* 788 (2013), S. 301-311.
- [2] Tarlo, S. M.; Balmes, J.; Balkinsoon, R.: Diagnosis and management of work-related asthma. *American College of Chest Physicians consensus statement. Chest* 134 (2008), S. 1s-41s.
- [3] Vandenplas, O.; Suojalehto, H.; Aasen, T. B. et al.: Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur. Respir. J.* (2014) [Epub ahead of print]
- [4] Reichenhaller Empfehlung. Empfehlung für die Begutachtung der Berufskrankheiten der Nummern 1315 (ohne Alveolitis), 4301 und 4302 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV). Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin 2012.
- [5] Brandt, B.; Assenmacher-Maiworm, H.; Hahn, J.-U.: Messung und Beurteilung von Isocyanaten an Arbeitsplätzen unter Beachtung der TRGS 430. *Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft* 73 (2013) Nr. 5, S. 209-218.
- [6] Hahn, J.-U.; Assenmacher-Maiworm, H.: Isocyanate (Kennzahl 7670). In: IFA-Arbeitsmappe Messung von Gefahrstoffen. 43. Lfg. XI/2009. Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin. Berlin: Erich Schmidt – Losebl.-Ausg. 1989. [www.ifa-arbeitsmappedigital.de/7670](http://www.ifa-arbeitsmappedigital.de/7670)