

Deckblatt zu Hexamethylen- diisocyanat (HDI)

[822-06-0]

BAT (2011)

15 µg Hexamethylen-diamin (nach Hydrolyse)/g Kreatinin

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

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

2011

Festlegung eines BAT-Wertes, s. o.

MAK-Wert (1996)

0,005 mL/m³ $\hat{=}$ 0,035 mg/m³*

Spitzenbegrenzung (2000)

Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1

Hautresorption

–

Sensibilisierende Wirkung
(1998)

Sah

Krebserzeugende Wirkung

–

Fruchtschädigende Wirkung
(1990)

Gruppe D

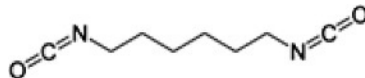
Keimzellmutagene Wirkung

–

Synonyma

Desmodur H
HDI
Hexamethylen-1,6-diisocyanat

Formel



Molmasse

168,20 g/mol

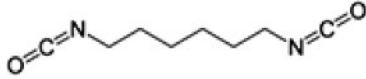
Schmelzpunkt

–67°C

* Ein Momentanwert von 0,01 mL/m³ $\hat{=}$ 0,070 mg/m³ sollte nicht überschritten werden.

Siedepunkt	bei >200°C Polymerisation bei 255°C Zersetzung
Dampfdruck bei 20°C	0,007 mbar
Dichte bei 20°C	1,05 g/cm ³

Hexamethylendiisocyanat (HDI)

BAT (2011)	15 µg Hexamethylendiamin(nach Hydrolyse)/gKreatinin
	Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
Synonyma	Desmodur H HDI Hexamethylen-1,6-diisocyanat
CAS-Nr.	822-06-0
Formel	
	$C_8H_{12}N_2O_2$
Molmasse	168,20 g/mol
Schmelzpunkt	-67°C
Siedepunkt	bei >200°C Polymerisation bei 255°C Zersetzung
Dampfdruck bei 20°C	0,007 mbar
Dichte bei 20°C	1,05
MAK-Wert (1996)	0,005 mL/m³ (ppm) $\hat{=}$ 0,035 mg/m³*
Hautresorption	-
Krebserzeugende Wirkung	-

Hexamethylendiisocyanat (HDI) ist ein aliphatisches Isocyanat. Es ist eine farblose bis gelbliche Flüssigkeit mit stechendem Geruch. HDI ist ein wesentlicher Ausgangsstoff zur Herstellung von Polyisocyanaten. Es handelt sich hier vorwiegend um das HDI-Dimer Biuret und das HDI-Trimer Isocyanurat. Diese Präpolymere werden eingesetzt als Härter in 2-Komponenten-Polyurethan-Lacken, die hauptsächlich im Automobilbau Anwendung finden. Weit über 90% der Produktionsmenge an HDI wird für diese Zwecke verwendet.

* Ein Momentanwert von 0,01 mL/m³ $\hat{=}$ 0,07 mg/m³ sollte nicht überschritten werden.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Wegen seiner Reaktionsfähigkeit ist HDI im Organismus nicht beständig. Es entsteht hauptsächlich Hexamethyldiamin (HDA), das über den Sekundärmetabolismus der aromatischen Amine teilweise an Hämoglobin bindet. Es konnten nach 2-stündigen Expositionen gegenüber 11,9; 20,5 und 22,1 $\mu\text{g HDI}/\text{m}^3$ Luft nach Hydrolyse 39% des inhalierten HDI (in μg) als HDA im Urin wiedergefunden werden (Tinnerberg et al. 1995); ausführliche Darstellung zu Metabolismus und Toxikokinetik in der toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründung der Einstufung von HDI (Greim 1996).

2 Kritische Toxizität

Am Arbeitsplatz kann HDI sowohl inhalativ als auch dermal aufgenommen werden. Die Exposition bei der Verwendung der Polyurethan-Lacke ist höher einzustufen als die Exposition bei der Produktion. Die Hauptwirkung von HDI ist die Haut- und Schleimhautreizung (ATSDR 1998; Greim 1996; Nakashima et al. 2002). Hier ist insbesondere auf die Reizwirkung der Augen und der Atemwege hinzuweisen. Zusätzlich zu der atemwegsreizenden Wirkung steht die Sensibilisierung Typ I im Vordergrund. HDI kann zu einem allergischen Asthma bronchiale führen, das sowohl IgE- als auch nicht-IgE-vermittelt verlaufen kann (Jones et al. 2006). Grundsätzlich können die toxikologischen Eigenschaften von HDI mit denen der aromatischen Diisocyanate TDI und MDI gleichgesetzt werden (Greim 1996). Eine ausführliche Darstellung findet sich in der toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründung zur Einstufung von HDI (Greim 1996).

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

Für die Evaluierung des BAT-Wertes wurden folgende Studien, die eine Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung (HDA im Urin) zeigten, berücksichtigt (s. Tabelle 1).

Maitre et al. (1996) untersuchten bei 19 Männern aus der HDI-Monomerproduktion während der 8-Stunden-Schicht HDI in der Luft und nach Schicht HDA im Urin. Die HDI-Luftwerte lagen zwischen 0,30 und 97,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Median: 4,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; Mittelwert: $14,3 \pm 26 \mu\text{g}/\text{m}^3$). HDA im Urin wurde zwischen 1,36 und 27,7 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin (Median: 6,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; Mittelwert: $8,52 \pm 7,46 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin) bestimmt. Es lag eine lineare Korrelation zwischen HDI in der Luft und HDA im Urin vor ($r = 0,6981$, $p = 0,001$; s. Abbildung 2 und Tabelle 1 in Maitre et al. 1996). Wegen der guten Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung wird diese Studie zur Ableitung des BAT-Wertes herangezogen.

Brorson et al. (1990) exponierten fünf Männer 7,5 Stunden lang gegenüber HDI in Konzentrationen von 25–29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Direkt nach der Exposition betrug die HDA-Menge

Tab. 1. HDA-Konzentrationen im Urin gegenüber HDI exponierter Personen

Studie	Kollektiv	HDI in der Luft MW \pm SD [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] (Bereich)	HDA im Urin MW \pm SD (Bereich)
Brorson et al. 1990	5 Personen (Kammerversuch)	k. A. (25–29)	k. A. (0,01–0,03 mmol/mol Kreatinin \cong 10–30 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin)
Maitre et al. 1996	19 Arbeiter aus der HDI-Industrie	14,3 \pm 26 (AM) (0,3–97,7)	8,52 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin \pm 7,46 (AM) (1,36–27,7 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin)
Fent et al. 2009	47 Spritzlackierer*	4,1 \pm 5,42 (GM) (0,0007–179)	k. A.
Gaines et al. 2010	48 Spritzlackierer*	k. A.	0,1 $\mu\text{g}/\text{L}$ \pm 6,68 (GM)
Mirmohammadi et al. 2010	50 Arbeiter aus der PU-Industrie (100 Luftproben)	78,5 (AM) (61–96)	3,39 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Kreatinin \pm 0,6 (AM)

* gleiches Kollektiv

Abkürzungen: AM = arithmetisches Mittel; GM = geometrisches Mittel; k. A. = keine Angaben;
PU = Polyurethan

0,01–0,03 mmol/mol Kreatinin und 10 Stunden später 0,006 mmol/mol Kreatinin. Nach 15 Stunden konnte kein HDA mehr nachgewiesen werden. Die höchste Eliminationsrate lag bei 1,1–1,7 μg HDA pro Stunde. Die kumulative Exkretion betrug 8–14 μg HDA über 28 Std; d. h., dass 11–21% der inhalativen HDI-Aufnahme als HDA ausgeschieden wurden.

Gaines et al. (2010) beobachteten 48 Spritzlackierer von 36 Kfz-Werkstätten. Dabei wurden die dermale (tape-strip-samples) wie auch die inhalative Belastung sowie HDA im Urin bestimmt. Es wurden eine Urinprobe vor Arbeitsbeginn und weitere Urinproben während und nach der Spritzlackierung genommen. Die HDA-Konzentrationen lagen in 158 von 417 Proben unterhalb der Nachweisgrenze bis hin zu 65,9 $\mu\text{g}/\text{L}$ Urin (Mittelwert: 0,10 $\mu\text{g}/\text{L}$ \pm 6,68). Kreatininadjustiert lagen die Werte von 0–21,6 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin (Mittelwert: 0,003 $\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin \pm 0,012). HDA wurde biphasisch mit einer schnellen Eliminationshalbwertszeit von 2,9 Stunden renal ausgeschieden. Die dermale HDI-Konzentration lag bei $<$ NWG – 121 000 ng/m^2 , Mittelwert: 38,3 ng/m^2 \pm 7,95. Die Autoren berichteten über eine signifikante Korrelation zwischen der inhalativen und der dermalen Exposition gegenüber HDI und den gemessenen HDA-Konzentrationen im Urin bei beruflich gegenüber HDI exponierten Beschäftigten. Die Konzentration von HDI in der Einatemluft korrelierte zu HDA im Urin mit $R^2 = 0,10$ (s. Abbildung 3 in Gaines et al. 2010).

Fent et al. (2009) berichteten über in einem Kollektiv von 47 Spritzlackierern in der Atemzone gemessene HDI-Konzentrationen. Von 288 Proben lagen 28 unterhalb der Nachweisgrenze. Im geometrischen Mittel wurden HDI-Konzentrationen von 4,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einer geometrischen Standardabweichung von 5,42 in einem Bereich von 0,0007–179 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen.

Flack et al. (2010) untersuchten im selben Kollektiv direkt nach der Tätigkeit bei 46 Spritzlackierern in 108 Proben HDA im Plasma und beobachteten eine schwache Korrelation zwischen HDI in der Luft und HDA im Plasma ($r = 0,22$; $p = 0,026$) im Vergleich zu der Korrelation zwischen HDA im Plasma und den HDI-Expositionen, die 20 bis 60 Tage vor der Blutabnahme gemessen wurden ($n = 29$; $r = 0,57$; $p = 0,0014$). Das Gleiche galt für die Korrelation zwischen dermalen Belastung und HDA im Plasma. Mirmohammadi et al. (2010) untersuchten in einer Studie 100 Luftproben und 50 Urinproben von Arbeitern aus fünf Polyurethan verarbeitenden Firmen im Iran. Die Autoren fanden eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen den Konzentrationen von HDI in der Luft und HDA im Urin.

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Es ist nicht möglich, für HDI eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufzustellen (Greim 1996). Der Nachweis von HDA im Urin ist als reiner Belastungsmarker zu sehen. Als Effektmarker kann der Nachweis von HDI-spezifischem IgE gesehen werden. Aber auch hier konnte bisher keine Korrelation zur Expositionshöhe oder zur Beanspruchung (Symptome wie Nasenlaufen, Husten, Asthma bronchiale) hergestellt werden.

4 Auswahl der Indikatoren

HDI wird zu HDA verstoffwechselt und mit einer Halbwertszeit von 2,5 Stunden über den Urin ausgeschieden (Greim 1996; Tinnerberg et al. 1995). Zum Nachweis einer HDI-Exposition wird die Bestimmung des HDA im Urin durchgeführt. Mit dem Belastungsmarker HDA kann nicht zwischen Expositionen gegenüber HDA und monomeren oder polymerem HDI unterschieden werden (Creely et al. 2006).

Potentiell wäre es auch möglich, HDA im Blut nachzuweisen. Seit einigen Jahren wird nach Möglichkeiten zum Nachweis von Humanserumalbumin-Addukten gesucht. Die derzeitige Datenlage erlaubt jedoch keine Festlegung eines Grenzwertes im Blut.

5 Untersuchungsmethoden

Es liegt eine Methode der Kommission zum Nachweis von Hexamethylendiamin (HDA) im Urin vor (Greim und Angerer 2003). Nach saurer Hydrolyse werden die Harnproben alkalisch eingestellt und mit Chlorameisensäureethylester versetzt. Dabei werden die Hexamethylendiaminkonjugate in Hexamethylendiamin überführt und zum 1,6-Bis-(ethoxycarbonylamino)-hexan (HDA-Diurethan) derivatisiert. Nach Extraktion mit Cyclohexan erfolgt die Messung mittels GC/MS. Die Nachweisgrenze beträgt $2 \mu\text{g HDA/L Urin}$.

6 Hintergrundbelastung

Die Allgemeinbevölkerung kann durch die Anwendung HDI-haltiger Produkte exponiert sein. Es liegen keine Studien bzgl. der Belastungshöhe vor.

7 Evaluierung

Derzeit kann nur die Studie von Maitre et al. (1996) zur Ableitung eines BAT-Wertes herangezogen werden, die eine gute Korrelation zwischen HDI in der Luft und HDA im Urin zeigte. Die Korrelationsgleichung von Maitre et al. (1996) lautet:

$$\log(\text{HDA}) = 0,4396 * \log(\text{HDI}) + 0,4612 \quad (1)$$

Der MAK-Wert für HDI beträgt $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Hieraus berechnen sich nach dieser Gleichung $14 \mu\text{g HDA}/\text{g Kreatinin}$. Auf dieser Basis wird ein BAT-Wert von

15 $\mu\text{g Hexamethylendiamin (nach Hydrolyse)}/\text{g Kreatinin}$

festgesetzt.

Die Probenahme erfolgt am Expositionsende bzw. Schichtende.

8 Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von $0,3\text{--}3 \text{ g/L}$ liegen sollte. Darüber hinaus sieht es die Kommission als sinnvoll an, zur weiteren Verbesserung der Aussagekraft der Analysen einen engeren Zielbereich von $0,5\text{--}2,5 \text{ g/L}$ für Urinproben zu wählen. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden (s. Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin, Spezielle Vorbemerkungen, 17. Lieferung 2010).

9 Literatur

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1998) Toxicological profile for hexamethylenediisocyanate. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, USA
- Brorson T, Skarping G, Nielsen J (1990) Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). *Int Arch Occup Environ Health* 62: 385–389
- Creely KS, Hughson GW, Cocker J, Jones K (2006) Assessing isocyanate exposures in polyurethane industry sectors using biological and air monitoring methods. *Ann Occup Hyg* 50: 609–621
- Fent KW, Gaines LG, Thomasen JM, Flack SL, Ding K, Herring AH, Whittaker SG, Nylander-French LA (2009) Quantification and statistical modeling—part I: breathing-zone concentrations of monomeric and polymeric 1,6-hexamethylene diisocyanate. *Ann Occup Hyg* 53: 677–689

- Flack SL, Fent KW, Gaines LGT, Thomassen JM, Whittaker S, Ball LM, Nylander-French LA (2010) Quantitative plasma biomarker analysis in HDI exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 54: 41–54
- Gaines LGT, Fent KW, Flack SL, Thomassen JM, Ball LM, Richardson DB, Ding K, Whittaker SG, Nylander-French LA (2010) Urine 1,6-hexamethylene diamine (HDA) levels among workers exposed to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). *Ann Occup Hyg* 54: 678–691
- Greim H, Angerer J (Hrsg) (2003) Hexamethylendiisocyanat (HDI) und Hexamethylendiamin (HDA) In: *Analysen in biologischem Material*, 15. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Greim H (Hrsg) (1996) Hexamethylendiisocyanat. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 23. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- HSE (Health and Safety Executive) (2006) Urine sampling for isocyanate exposure measurement. Control Approach 4 Special. <http://www.hse.gov.uk/pubns/guidance/>
- Jones MG, Floyd A, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Durham SR, Newman Taylor A, Cullinan P (2006) Is occupational asthma to diisocyanates a non-IgE-mediated disease? *J Allergy Clin Immunol* 117: 663–669
- Maitre A, Berode M, Perdrix A, Stoklov M, Mallion JM, Savolainen H (1996) Urinary hexane diamine as an indicator of occupational exposure to hexamethylenediisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 65–68
- Mirmohammadi M, Ibrahim MH, Ahmad A, Kadir MOA, Mohammadyan M, Mirashrati SB (2010) Indoor air pollution evaluation with emphasize on HDI and biological assessment of HDA in the polyurethane factories. *Environ Monit Assess* 165: 341–347
- Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K (2002) Review of the occupational exposure to isocyanates: mechanisms of action. *Environ Health Prev Med* 7: 1–6
- Tinnerberg H, Skarping G, Dalene M, Hagmar L (1995) Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate and isophoronediiisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 67: 367–374

Autor: G. Leng

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 25. Januar 2011