

# Toluylendiisocyanate

## MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

### Keywords

Toluylendiisocyanate;  
Lungenfunktion; Reizwirkung;  
Hautsensibilisierung;  
Atemwegssensibilisierung;  
Entwicklungstoxizität;  
Kanzerogenität; MAK-  
Wert; maximale  
Arbeitsplatzkonzentration;  
Spitzenbegrenzung

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated toluene diisocyanates (2,4-toluene diisocyanate [584-84-9], 2,6-toluene diisocyanate [91-08-7] and the isomer mixture [26471-62-5]) to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value) and to review its carcinogenicity classification. The critical effects are sensory irritation and sensitization in humans and animals. A concentration that protects from sensitization cannot be derived. Neither irritation nor loss of lung function in humans was described at a concentration of  $1\mu\text{l}/\text{m}^3$ . In some studies, however, lung function decrements were observed at a mean concentration of  $1\mu\text{l}/\text{m}^3$ ; these were most likely caused by peak concentrations of  $20\mu\text{l}/\text{m}^3$  or above. A LOAEC of  $50\mu\text{l}/\text{m}^3$  was derived for chronic and necrotic rhinitis from a two-year inhalation study in rats and mice. A benchmark dose lower confidence limit of  $10\mu\text{l}/\text{m}^3$  was calculated from the rat data for a 5% increase (BMDL<sub>05</sub>) in chronic rhinitis. A BMDL for mice could not be calculated. Based on the BMDL<sub>05</sub>, a MAK value of  $1\mu\text{l}/\text{m}^3$  has been set taking into account the extrapolation to humans (1:3), the higher sensitivity of mice, the experience at the workplace and the “Preferred Value Approach”. Toluene diisocyanates are not genotoxic after inhalation and genotoxic doses such as after oral exposure are not achieved due to the irritant effect. Toluene diisocyanates were not carcinogenic in an inhalation study in rats and mice and it was estimated that the carcinogenic toluenediamine is formed only in very low amounts from toluene diisocyanates during exposure at the level of the MAK value of  $1\mu\text{l}/\text{m}^3$ . As the critical effect is sensory irritation, Peak Limitation Category I has been assigned. Toluene diisocyanates are potent sensitizers; therefore, in analogy to other diisocyanates, an excursion factor of 1 is set. Irritation of the respiratory tract at a mean concentration of  $5\mu\text{l}/\text{m}^3$  is caused by exposure peaks; therefore, a momentary value of  $5\mu\text{l}/\text{m}^3$  is derived to avoid very high short-term concentrations. Toluene diisocyanates are assigned to Pregnancy Risk Group C because the margin between the NOAEC for developmental toxicity in rats and the MAK value is sufficient and no teratogenicity was observed. Due to the skin and respiratory sensitizing effects, the designations with “Sa” and “Sh” are confirmed. The systemic availability of the substance or its active metabolite toluenediamine after dermal exposure seems to be considerably reduced by the high reactivity of toluene diisocyanates and their affinity with structural components of the skin. There is no indication of systemic effects after dermal exposure. Therefore, toluene diisocyanates are not expected to be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Toluylendiisocyanate. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Jun;6(2):Doc029. DOI: [https://doi.org/10.34865/mb58484ismd6\\_2ad](https://doi.org/10.34865/mb58484ismd6_2ad)

Manuskript abgeschlossen:  
30 Mrz 2020

Publikationsdatum:  
30 Jun 2021

Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



<b>MAK-Wert (2020)</b>	<b>0,001 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\hat{=}</math> 0,007 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2020)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1</b>
<b>Momentanwert (2020)</b>	<b>0,005 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\hat{=}</math> 0,035 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung (2014)</b>	<b>Sah</b>
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2020)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert (2020)</b>	<b>5 <math>\mu</math>g <math>\Sigma</math> 2,4- und 2,6-Toluylendiamin (nach Hydrolyse)/g Kreatinin</b>
<b>CAS-Nr.</b>	2,4-Toluylendiisocyanat: 584-84-9 2,6-Toluylendiisocyanat: 91-08-7 Isomerengemisch: 26471-62-5
<b>Dampfdruck</b>	2,4-Toluylendiisocyanat: 0,011 hPa bei 20 °C (NLM 2020 a) 2,6-Toluylendiisocyanat: 0,028 hPa bei 25 °C (NLM 2020 b) Isomerengemisch: k. A.
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\hat{=}</math> 7,24 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\hat{=}</math> 0,138 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Hinweis: Der Stoff kann als Dampf oder Aerosol vorliegen.

Die 2,4- und 2,6-Isomeren von Toluylendiisocyanat (TDI) und ihr Gemisch wurden im Jahr 2000 in die Kategorie 3 A für Kanzerogene eingestuft (Greim 1999, 2000). Weiterhin liegen eine Begründung und ein Nachtrag zur sensibilisierenden Wirkung vor (Hartwig 2015; Henschler 1984). Aufgrund neuer Daten erfolgt mit diesem Nachtrag eine Reevaluierung der Einstufung und eine Überprüfung, ob ein MAK-Wert abgeleitet werden kann.

Das Verhältnis von 2,4- zu 2,6-TDI beträgt im Isomerengemisch in der Regel entweder 80 %:20 % oder 65 %:35 %. Bei jeder Studienbeschreibung wird die Originalangabe bezüglich des Isomerengemisches und dessen Verhältnis von 2,4- zu 2,6-TDI angegeben.

#### **Bildung von 2,4- und 2,6-Toluylendiamin (TDA) aus 2,4- und 2,6-TDI in der Luft**

In einer Untersuchung zur Entstehung von TDA aus 2,4- und 2,6-TDI in der Luft wurde in einem Konzentrationsbereich von 0,36 mg/m<sup>3</sup> bis 4,3 mg/m<sup>3</sup> (Temperatur 27 °C, Luftfeuchtigkeit 7–70 %) kein 2,4- und 2,6-TDA nachgewiesen (Holdren et al. 1984). Bei der Generierung von 2,4- und 2,6-TDI-Atmosphären wurden auch die Konzentrationen von 2,4- und 2,6-TDA bestimmt. In einem Konzentrationsbereich von 20 bis 50  $\mu$ g 2,4- und 2,6-TDI/m<sup>3</sup> konnte kein 2,4- und 2,6-TDA nachgewiesen werden. Die Nachweisgrenze betrug 0,2 bis 0,5  $\mu$ g/m<sup>3</sup> (Brorson et al. 1989). Ebenso wurde in einem Probandenversuch während der Exposition gegen 40  $\mu$ g 2,4- und 2,6-TDI/m<sup>3</sup> kein 2,4- und 2,6-TDA (Nachweisgrenze 0,5  $\mu$ g/m<sup>3</sup>) in der Luft nachgewiesen (Skarping et al. 1991).

Eine gesättigte Dampfatmosfera bei Raumtemperatur enthält ca. 20 ml 2,4- und 2,6-TDI/m<sup>3</sup>.

#### **Messmethoden**

Für die Bestimmung von Isocyanaten liegen verschiedene Messmethoden vor. Das Messprinzip mit Hilfe der Paper-Tape-Monitore beruht auf einer Farbreaktion eines speziell imprägnierten Filtermaterials, durch das die Expositionsluft mit einer konstanten Flussrate gesaugt wird. Die Intensität der Färbung ist proportional zur Luftkonzentration

von Isocyanatgruppen (Summenparameter NCO). Für die Bestimmung von Aerosolen ist die Methode ungeeignet. In vielen Arbeitsplatzstudien wurde dieses Messprinzip bis ca. zum Jahr 2014 eingesetzt. In einer Studie wurden zwei verschiedene Paper-Tape-Monitore, die bis zum Jahr 2014 verwendet wurden, mithilfe eines validierten diskontinuierlichen Messverfahrens (IFA-Methode 7670) mit den Isocyanaten Hexamethyldiisocyanat (HDI) und Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (MDI) auf Verlässlichkeit geprüft. Im Vergleich zum Messverfahren des IFA zeigten beide Paper-Tape-Monitore zu geringe Konzentrationen an (Monsé et al. 2015). Die Messabweichung im Bereich von  $5 \mu\text{l}/\text{m}^3$  ist vernachlässigbar gering, bei  $> 5 \mu\text{l}/\text{m}^3$  ist jedoch mit einer Unterschätzung der realen Konzentration zu rechnen.

Es ist also davon auszugehen, dass in den Arbeiten von Clark et al. (1998, 2003) die gemessenen Luftkonzentrationen zu gering gewesen sein könnten. Da die Messabweichungen bis  $5 \mu\text{l}/\text{m}^3$  als vernachlässigbar zu bewerten sind und die gemessenen Konzentrationen über  $5 \mu\text{l}/\text{m}^3$  wahrscheinlich höher waren, schützt der abgeleitete MAK-Wert die Beschäftigten bei Anwendung der verschiedenen Messmethoden und die Verwendung eines Umrechnungsfaktors ist nicht erforderlich.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

2,4- und 2,6-TDI, sowie das Gemisch, wirken beim Menschen und am Tier reizend und sensibilisierend an der Haut und an den Atemwegen, wobei die Wirkung an den Atemwegen aus arbeitsmedizinischer Sicht weit im Vordergrund steht. Zu beachten ist dabei aber, dass eine hohe oder längerfristige dermale Exposition möglicherweise ebenfalls zu einer Atemwegssensibilisierung führen oder dazu beitragen kann. 2,4- und 2,6-TDI, sowie das Gemisch, können auch zu unspezifischer bronchialer Hyperreaktivität und in seltenen Fällen zu allergischer Alveolitis führen (Greim 1999; Hartwig 2015). Aus Zwei-Jahre-Inhalationsstudien an der Ratte und an der Maus lässt sich für chronische und nekrotisierende Rhinitis eine LOAEC von  $50 \mu\text{l}/\text{m}^3$  ableiten.

Die vorliegenden In-vivo-Studien zur Genotoxizität zeigen keine klastogene Wirkung in der Lunge oder im Knochenmark und es werden keine DNA-Addukte oder DNA-Reparatursynthese (UDS) in der Leber von Ratten induziert. Studien, die die mutagene Wirkung in Säugern untersuchen, liegen nicht vor. Eine Reevaluierung der kanzerogenen Wirkung nach inhalativer Exposition bei Ratte und Maus ergibt keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen. Nach oraler Applikation werden bei der Ratte Fibrome, Fibrosarkome, Pankreastumoren, sowie neoplastische Leberknoten und bei der Maus Hämangiosarkome und Lebertumoren beobachtet. Damit ähnelt das Tumorspektrum dem nach Exposition gegen 2,4-TDA.

In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität nach inhalativer Exposition vom 6. bis zum 15. Gestationstag an Sprague-Dawley-Ratten kommt es bei den Feten bei gleichzeitiger Maternaltoxizität bei  $500 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  zu einer erhöhten Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des 5. Halswirbels. In einer Zwei-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit inhalativer Exposition werden bis zur höchsten Konzentration von  $300 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  keine perinatalen toxischen Effekte festgestellt.

## 2 Wirkungsmechanismus

Die Wirkungen von TDI beruhen auf der Reaktivität der Isocyanat-Gruppen. Hierauf ist sowohl die lokale Reizwirkung als auch die Eigenschaft von TDI zur Haptenbildung mit sich anschließenden immunologischen Folgereaktionen zurückzuführen. Entsprechend weist TDI ein haut- und schleimhautreizendes sowie ein haut- und atemwegssensibilisierendes (asthmagenes) Potenzial auf. Die für die allergischen Reaktionen verantwortlichen Konjugate sind jedoch noch weitgehend unbekannt (siehe auch Greim 1999; Hartwig 2015; Henschler 1984).

## 2.1 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Bronchialasthma ist ein relativ häufiges durch Diisocyanate, wie das 2,4-/2,6-TDI-Gemisch, ausgelöstes Krankheitsbild („Isocyanat-Asthma“). Pathogenetisch werden sowohl immunologische, nur zum Teil IgE-vermittelte, als auch nicht-immunologische Mechanismen verantwortlich gemacht. Der Nachweis von spezifischen, gegen TDI-Konjugate gerichteten IgE-Antikörpern korreliert nur schlecht mit der klinischen Symptomatik. Isocyanat-Asthma wird in der Regel von einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität begleitet (siehe Greim 1999), die in ihrer Ausprägung – sowohl inter- als auch intraindividuell – stark variieren und auch bei noch nicht manifester Asthma-Symptomatik auftreten kann. Entsprechend wurde bei TDI-exponierten Arbeitern auch über eine Häufung von unspezifischer Atemwegsreagibilität berichtet. Die Induktion der Sensibilisierung gegen Isocyanate ist individuell dosisabhängig, wobei die Rolle von Spitzenexpositionen nicht vollständig geklärt ist. Es wird auch die Induktion einer Sensibilisierung der Atemwege durch Hautkontakt diskutiert, da dies in Tiermodellen mehrfach gezeigt wurde. Für die Auslösung einer asthmatischen Reaktion ist in der Regel die Gesamtdosis und nicht allein die Konzentration oder die Dauer von entscheidender Bedeutung (Vandenplas et al. 1999; siehe Greim 1999).

In der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit (BALF), im Sputum oder in Biopsie-Material von Personen mit Diisocyanat-induziertem Asthma wurden CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten nachgewiesen. Es waren auch Cytokine, wie TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$  oder die Interleukine (IL) IL-1 $\beta$ , IL-8, die auf eine Th1-medierte Reaktion und IL-4, IL-5, IL-6 oder IL-15, die auf eine Th2-medierte Reaktion hinweisen, erhöht (Maestrelli et al. 1994, 1997; Piirilä et al. 2008). In weiteren Studien fand sich im Sputum ein Anstieg der Neutrophilen- oder der Eosinophilenzahl (Lemière et al. 2002; Saetta et al. 1992), der Myeloperoxidase (Park et al. 1999) sowie der Metalloproteinase-9 (MMP-9, Gelatinase B) (Park et al. 2003). Es wurde aber auch über verringerte MMP-9-Spiegel in der BALF von Patienten mit Diisocyanat-Asthma berichtet (Piirilä et al. 2010). Der Anstieg der Neutrophilenzahl, unterschiedlicher Interleukine und veränderter Matrixproteine in der BALF bzw. im Sputum weisen auf ein Entzündungsgeschehen in der Lunge hin.

Bei Personen mit einer Spätreaktion bei der bronchialen Provokation mit einem 2,4-/2,6-TDI-Gemisch wurde Leukotrien B<sub>4</sub> nachgewiesen. Leukotrien B<sub>4</sub> ist ein inflammatorisches Leukotrien, das von neutrophilen Granulozyten und mononukleären Phagozyten gebildet wird (Zocca et al. 1990). Es wurde außerdem über einen erhöhten Periostingehalt im Serum, der mit dem Ausmaß der unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität korrelierte, berichtet (Lee et al. 2018) sowie über einen Anstieg des Folliculins im Serum (Pham et al. 2017). In der BALF und im Serum von Personen mit TDI-Asthma fanden sich erhöhte Transferrin- und erniedrigte Hämoxxygenase 1/Ferritin-Spiegel. TDI supprimiert durch Hemmung der Phosphorylierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) die Translokation von Nrf2 und dessen Bindung an die ARE-Region des Hämoxxygenase 1-Promotors (Kim et al. 2010).

In verschiedenen Studien an der Maus konnte die Sekretion von IL-4 und einigen weiteren Interleukinen sowie von Interferon- $\gamma$  gezeigt werden (z. B. Fukuyama et al. 2008; Johnson et al. 2007; Matheson et al. 2005 b; Tarkowski et al. 2007, 2008; Vandebriel et al. 2000; Vanoirbeek et al. 2008) während in anderen Untersuchungen nur oder vor allem die Th2-Cytokine exprimiert wurden (Plitnick et al. 2005; Selgrade et al. 2006).

In einem Mausmodell mit dermalen Induktion und nasaler Provokation wurden auch B-Lymphozyten als Mediatoren der allergischen Reaktion erkannt, ohne dass IgE und T-Lymphozyten bzw. von ihnen sezernierte Cytokine beteiligt waren (De Vooght et al. 2013; Haenen et al. 2015).

CD4-Knockout-Mäuse, die gegen das 2,4-/2,6-TDI-Gemisch sensibilisiert wurden, zeigten eine statistisch signifikant niedrigere Hyperreaktivität nach einer Auslösebehandlung mit 2,4-/2,6-TDI-Gemisch als die Wildtyp-Mäuse. Die Cytokine IL-4, IL-5, Interferon- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  waren bei den CD4-Knockout-Mäusen nicht erhöht (Matheson et al. 2005 a).

Diese Befunde weisen auf einen komplexen Wirkungsmechanismus für die Entwicklung eines berufsbedingten Asthmas durch TDI hin, der sich von allgemeinen Mechanismen der atemwegssensibilisierenden Wirkung unterscheidet.

### Bildung von (Protein-)Addukten und antigenen Strukturen

Inhalierte Diisocyanate werden im Atemtrakt abgeschieden und reagieren dort mit Nukleophilen. In der Lunge stellt Glutathion das quantitativ bedeutsamste Nukleophil dar (Cantin et al. 1987; Rahman et al. 1999). Die gebildeten Diiso-

cyanat-Mono- oder -Bis-Glutathion-Konjugate werden resorbiert und können im Blut zur Bildung von Albumin- und Hämoglobin-Addukten führen. Diese Modifikation von Proteinen erfolgt durch Transcarbamoylierung der primär mit Glutathion gebildeten Thiocarbamate (Day et al. 1997; Lange et al. 1999 a; Wisnewski et al. 2011) und wahrscheinlich nicht, wie früher angenommen, über das freie Amin. Neben der Kopplung von Diisocyanaten an lösliche Proteine wie Albumin und Hämoglobin (Mhike et al. 2016) kann auch eine Reaktion mit Proteinen oder zellulären Bestandteilen der Lungenflüssigkeit (siehe Greim 1999) oder mit strukturellen Proteinen, wie Tubulin (Lange et al. 1999 b) oder Keratin-18 (Ye et al. 2006), zu antigenen Strukturen führen. TDI (k. w. A.) stimuliert in vitro die Mucus-Sekretion von Lungenepithelzellen und führt zu einer raschen Erniedrigung des intrazellulären Glutathionspiegels (Lantz et al. 2001).

In vitro wurde an einer menschlichen Lungen-Epithelzelllinie, inkubiert gegen HDI, eine deutliche Abnahme der Albumin-Bindung und der Zytotoxizität in Abhängigkeit von der zugegebenen Glutathionkonzentration beobachtet. Glutathion schützt somit die Zellen vor der Proteinbindung mit HDI und HDI-induziertem Zelltod. Eine Glutathion-Depletion oder die Zugabe von oxidiertem Glutathion führte dagegen zu Funktionseinschränkungen und zu erhöhter Zytotoxizität (Wisnewski et al. 2005).

## 2.2 Sensorische Irritation

Die Reizwirkung von 2,4- und 2,6-TDI beruht teilweise auf der Aktivierung sensorischer Nervenfasern, die die oberen Atemwege innervieren. Dabei spielt der nicht-selektive Kationenkanal TRPA1 (Transient receptor potential ankyrin 1, subfamily A) eine entscheidende Rolle. 2,4-TDI aktivierte in CHO- und HEK293-Zellen in vitro den TRPA1-, nicht aber den TRPV1-Rezeptor (Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1; Vanilloid Receptor 1 (VR1); Capsaicin-Rezeptor) (Devos et al. 2016; Taylor-Clark et al. 2009). Diese selektive Wirkung wird in In-vivo-Experimenten mit TRPA1-Knockout-Mäusen bestätigt (Taylor-Clark et al. 2009). Bei diesen Tieren wird nach akuter Inhalation eines 1%igen 2,4-TDI-Aerosols keine Reduktion der Atemfrequenz beobachtet. Bei den Wildtyp-Mäusen wird die für sensorische Irritationen typische (Alarie 1998) Verlängerung der „duration of braking“ (TB) beobachtet, was zur typischen Reduktion der Atemfrequenz führt (Taylor-Clark et al. 2009). Einen Zusammenhang zwischen den Kationenkanälen TRPA1 und TRPV1 mit der 2,4-TDI-induzierten Atemwegshyperreagibilität zeigen Devos et al. (2016) bei 2,4-TDI-sensibilisierten C57Bl/6-Mäusen (Wildtyp) und TRPA1- und TRPV1-Knockout-Mäusen. Nur die sensibilisierten Wildtyp-Mäuse zeigten nach inhalativer Provokation mit 2,4-TDI eine Erhöhung des Atemwegswiderstands (Raw) im Methacholintest. Vorbehandlung der Wildtyp-Mäuse mit Substanz P oder einem TRPA1-Blocker führt ebenfalls zu einem Ausbleiben der Atemwegsreaktion (Devos et al. 2016). In einem weiteren Experiment mit Mastzell-defizienten Mäusen wird gezeigt, dass TDI-induziertes Asthma auf Mechanismen der Interaktion zwischen Nerven- und Immunsystem beruhen könnte und TRPA1-, TRPV1-Kanäle und Mastzellen eine entscheidende Rolle spielen (Hox et al. 2013).

## 2.3 Kanzerogene Wirkung

Nach oraler Applikation wurden bei der Ratte Fibrome, Fibrosarkome, Pankreastumoren, sowie neoplastische Leberknoten und bei der Maus Hämangiosarkome und Lebertumoren beobachtet. Für diese Tumoren wird 2,4-TDA verantwortlich gemacht, das nach oraler Aufnahme von 2,4-TDI zu ca. 5 % entsteht, da das Tumorspektrum dem nach Exposition gegen 2,4-TDA ähnlich ist.

# 3 Toxikokinetik und Metabolismus

## 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung sind ausführlich im Nachtrag aus dem Jahr 1999 (Greim 1999) und Daten zur Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung im Addendum zur Ableitung eines BAT-Wertes (Leng et al. 2021) dargestellt. Neuere Studien werden im Folgenden beschrieben.

Achtzehn Patienten mit berufsbedingtem Asthma durch Diisocyanate wurden bis zu 120 Minuten gegen 0,5 bis 30  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI/ $\text{m}^3$  exponiert und die Konzentration an 2,4-/2,6-TDA im Urin bis 24 Stunden nach Exposition bestimmt. Die Patienten wurden anhand der inhalativen Aufnahme in eine niedrig exponierte mit 496  $\mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{Minuten}$  und eine hoch exponierte Gruppe mit 1596  $\mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{Minuten}$  eingeteilt. Zwischen den beiden Gruppen waren die gemessenen 2,4-/2,6-TDA-Konzentrationen im Urin nur geringfügig und nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Halbwertszeit der Ausscheidung mit dem Urin betrug sechs Stunden (Budnik et al. 2011).

Um die gebildete Menge an 2,4-TDA nach oraler und inhalativer Exposition gegen 2,4-TDI abschätzen zu können, wird die Studie von Timchalk et al. (1994) herangezogen. Männliche F344-Ratten wurden vier Stunden lang gegen 2 ml 2,4-( $^{14}\text{C}$ )TDI/ $\text{m}^3$  nur über den Kopf exponiert. Im gesammelten 12-Stunden-Urin konnten kein freies 2,4-TDA und nur sehr geringe Mengen acetyliertes TDA nachgewiesen werden (Tabelle 1). In den Faeces wurden 48 Stunden nach der Exposition 47 % und im Urin 15 % der applizierten radioaktiven Dosis wiedergefunden. Als Säure-empfindliche Konjugate lagen 90 % der quantifizierten Urinmetaboliten vor. Die Halbwertszeit wurde mit 20 Stunden angegeben. Nach Schlundsondenapplikation von 60 mg 2,4-TDI/kg KG wurden nach 48 Stunden in den Faeces 81 % und im Urin 8 % der applizierten radioaktiven Dosis wiedergefunden. Es war im Urin von Ratten im Gegensatz zur inhalativen Exposition auch freies 2,4-TDA nachweisbar (Tabelle 1). Als Säure-empfindliche Konjugate lagen 65 % der quantifizierten Urinmetaboliten vor. Als weitere Stoffwechselprodukte wurden auch monoacetyliertes und diacetyliertes TDA bestimmt. Die Halbwertszeit wurde mit 7,5 Stunden angegeben. Den Ratten wurde auch radioaktiv markiertes 2,4-( $^{14}\text{C}$ )TDA in Dosierungen von 3 und 60 mg/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht. 2,4-TDA wurde zu 64 bis 72 % mit dem Urin und 20 bis 30 % mit den Faeces ausgeschieden. Die Halbwertszeiten wurden mit acht Stunden (3 mg 2,4-TDA/kg KG) und 4,6 Stunden (60 mg 2,4-TDA/kg KG) angegeben. Die gesamte Verteilung der Radioaktivität war nach Inhalation von 2 ml/ $\text{m}^3$ , vier Stunden lang ( $899 \pm 35 \mu\text{g eq TDI}$ ) in der gleichen Größenordnung wie nach oraler Gabe von 3 mg 2,4-TDA/kg KG ( $729 \mu\text{g eq TDA}$ ). Die Summe aus der Bildung von freiem und acetyliertem TDA betrug nach oraler Gabe von 60 mg 2,4-TDI/kg KG ungefähr genauso viel wie nach oraler Gabe von 3 mg 2,4-TDA/kg KG (Tabelle 1) (Timchalk et al. 1994).

**Tab. 1** Bildung von TDA nach oraler und inhalativer Exposition bei männlichen Ratten (Timchalk et al. 1994)

Ratte	$\mu\text{g}$ TDA-Äquivalente (Radioaktivität) im Urin		
	freies 2,4-TDA	acetyliertes TDA	Summe freies + acetyliertes TDA
2 ml 2,4-TDI/ $\text{m}^3$ , 4 h, inhalativ	nicht nachweisbar	0,26	0,26
60 mg 2,4-TDI/kg KG, oral	2,08	13,29	15,37
60 mg 2,4-TDA/kg KG, oral	183,48	454,89	638,37
3 mg 2,4-TDA/kg KG, oral	3,93	16,22	20,15

Bei einstündiger Applikation von radioaktiv markiertem 2,4-TDI (unverdünnt, Dosis 11,6 mg/ $\text{cm}^2$ ) auf die Haut von vier Ratten wurde der aufgenommene Anteil der Dosis (Radioaktivität in Ausscheidungen, Käfig, Plasma und Kadaver) mit 0,5 % bestimmt. In Plasma und Urin der Tiere fand sich dabei ein Anteil von 0,03 % der Dosis. Aus der insgesamt aufgenommenen Menge errechnet sich ein Flux von 58  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde. Nach dem Waschen der Haut fanden sich im Bereich der Auftragsstelle noch 7,5 % der applizierten Dosis. Weitere Experimente der Autoren zur Wiederfindung von dermal appliziertem TDI auf der Hautoberfläche nach unterschiedlichen Expositionszeiten deuten auf eine hohe Reaktivität und Affinität der Substanz zu biologischem Material hin. Angesichts der geringen dermalen Resorption und der hohen Bindungstendenz stufen die Autoren das Risiko systemisch toxischer Effekte nach dermalen Exposition insgesamt als gering ein (Hoffmann et al. 2010). Eine einstündige Exposition einer Hautfläche von 2000  $\text{cm}^2$  (entsprechend etwa beider Hände und Unterarme) gegenüber unverdünntem TDI würde unter Zugrundelegung des zuvor genannten Fluxes von 58  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde zu einer Gesamtaufnahme von 116 mg TDI führen.

Bei männlichen SD-Ratten wurde auf die geschorene Rückenhaut für jeweils fünf Stunden ein Baumwollläppchen (Fläche 15  $\text{cm}^2$ ) mit 1,5 ml einer Lösung von TDI (0,2; 1 oder 5 % 2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 %:20 %)) in Olivenöl aufgebracht (Yeh et al. 2008). Das entspricht umgerechnet 2,73; 13,65 bzw. 68,25 mg TDI (Summe beider Isomere, zur

Berechnung verwendete Dichte von Olivenöl: 0,91 g/ml, Auftragung entspricht 15,68; 78,83 und 391,9 µmol (mit Molmasse TDI 174,16 g/mol)). Irritationen an der Haut wurden hierbei nicht beobachtet. Ab Expositionsbeginn wurde die Ausscheidung von 2,4- und 2,6-TDA im Urin der Tiere über sechs Tage verfolgt. Die maximale Ausscheidung von 2,4-TDA wurde 12 Stunden nach Beginn der Exposition gemessen. Halbwertszeiten für die Ausscheidung von 2,4- und 2,6-TDA werden mit 20,1 bzw. 22,7 Stunden angegeben. Aus Diagrammen zur TDA-Elimination über die Zeit lassen sich für die Dosierungen von 0,2 %, 1 % und 5 % kumulative TDA-Ausscheidungen (Summe beider Metaboliten) von 5,5; 32,5 und 155 µg (entspricht 45, 266 und 1269 nmol (mit Molmasse TDA 122,17 g/mol)) ableiten. Demnach wurden 0,29 bis 0,34 % der auf die Haut aufgetragenen TDI-Menge als TDA ausgeschieden.

## 3.2 Metabolismus

Der Metabolismus ist ausführlich im Nachtrag aus dem Jahr 1999 (Greim 1999) dargestellt. TDI bildet bevorzugt Addukte mit NH<sub>2</sub>-, OH- und SH-Gruppen von Proteinen. Aus Isocyanaten können durch Hydrolyse zunächst die korrespondierenden Amine oder Carbaminsäureester entstehen, die über eine Abfolge weiterer Reaktionsschritte mit noch vorhandenem Isocyanat (und Feuchtigkeit) zu komplexen Polyharnstoff-Gemischen reagieren. Solch polymerisiertes, meist präzipitiertes Material hoher Molmasse ist nicht bioverfügbar, sondern wird durch mukoziliäre Clearance über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Die Bildung von TDA ist pH-Wert-abhängig. In der Lunge wird bei einem pH-Wert von 7 wenig TDA gebildet. Im Magen wird vergleichsweise deutlich mehr TDA entstehen, aufgrund des niedrigen pH-Werts im Bereich von 2.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Die Probandenstudien zur Geruchswahrnehmung, Reizwirkung und Lungenfunktion nach TDI-Exposition sind in [Tabelle 2](#) ausführlich dargestellt.

Während einer 30-minütigen Exposition gegen 10 oder 20 µl/m<sup>3</sup>, entweder als Gemisch von 2,4- und 2,6-TDI (65 % : 35 %) oder nach alleiniger Exposition gegen 20 µl 2,4-TDI oder 2,6-TDI/m<sup>3</sup> wurde von fünf bis sechs Probanden kein Geruch wahrgenommen. Ab 50 µl/m<sup>3</sup> wurde der Geruch von allen Probanden wahrgenommen und erstes „Prickeln“ an der Bindehaut und „Stechen“ in der Nase mit leichter Sekretion von fünf Probanden berichtet. Die Geruchswahrnehmung und die Reizwirkung waren nach Exposition gegen 50 µl 2,6-TDI/m<sup>3</sup> deutlich stärker ausgeprägt als gegen 50 µl 2,4-TDI/m<sup>3</sup>. Ab 75 µl/m<sup>3</sup> traten stärkere Reizsymptome an Augen und Nase auf. Die Messung der TDI-Konzentrationen in der Atemluft wurde näher beschrieben und erfolgte kolorimetrisch (Henschler et al. 1962). Diese Wahrnehmungen und Abwehrmechanismen deuten auf sensorische Irritationen hin (Brüning et al. 2014).

Es wurde ein 20-minütiger bronchialer Inhalations-Auslösetest mit 20 µl TDI/m<sup>3</sup> (k. w. A.) und ein Methacholin-Provokationstest an unterschiedlichen Tagen an insgesamt 40 Probanden durchgeführt. Zwanzig der Probanden waren in einer Schaumfabrik gegen TDI exponiert (Exponierte) und zeigten dabei gelegentlich Asthmasymptome. Die Tests wurden an symptomfreien Tagen durchgeführt. In der Kontrollgruppe waren 20 nicht exponierte Probanden, von denen zehn mit normaler Lungenfunktion gesund waren (Gesunde) und zehn extrinsische Asthmasymptome zeigten (Asthmatiker). Als positives Ergebnis wurde eine mehr als 50%ige Zunahme des spezifischen Atemwegswiderstandes (sRaw) gegenüber des Ausgangswertes während der sechsständigen Nachbeobachtungszeit nach der TDI-Exposition gewertet. Bei neun der 20 Exponierten nahm nach der TDI-Exposition der sRaw um mehr als 50 % zu. Bei keinem der Asthmatiker und Gesunden wurde ein Effekt auf sRaw festgestellt (Chester et al. 1979).

Nach einer sechsständigen Exposition gegen 5 µl 2,4-/2,6-TDI-Gemisch/m<sup>3</sup> und anschließender 20-minütiger Exposition gegen 20 µl 2,4-/2,6-TDI-Gemisch/m<sup>3</sup> berichtete keiner der 17 gesunden Probanden (acht Raucher, neun Nichtraucher) über Reizeffekte. In der Bronchiallavage-Flüssigkeit (BLF) und der BALF wurde kein Einfluss auf die Gesamtzellzahl gemessen. Albumin war in der BALF (p = 0,044; 26,4 vs. 21,8 µg/ml) und α<sub>2</sub>-Makroglobulin in der BLF (p = 0,021; 0,07 vs.

0,05 µg/ml) erhöht (überlappende Konfidenzintervalle). Lungenfunktionsmessungen ergaben eine geringfügige Zunahme des sRaw und eine Abnahme des maximalen expiratorischen Flusses bei 25 % der forcierten Vitalkapazität. Zwischen den Rauchern und Nichtrauchern unterschieden sich die Effekte nicht (Vandenplas et al. 1999).

**Tab. 2** Probandenstudien mit TDI-Exposition

Konzentration (µl/m <sup>3</sup> )	Zusammensetzung	Probanden	Expositionsdauer	Befunde	Literatur
20	n.a.	3 Gesunde, keine Angaben zum Geschlecht	1 bis 5 min	nicht wahrnehmbar	Bayer AG 1970
10, 20	2,4-/2,6-TDI-Gemisch (65 %: 35 %)	6 gesunde Männer	30 min	keine Geruchserkennung	Henschler et al. 1962
50			30 min	6/6: Geruchserkennung und Adaptation an Geruch, 5/6: Prickeln an der Augenbindehaut, 1/6: Stechen in der Nase mit leichter Sekretion, 1/6: ohne Befund	
75			30 min	6/6: Geruch stärker, leichtes Brennen, kein Tränenfluss, beim Einatmen Prickeln oder leichtes Stechen in der Nase	
100			30 min	6/6: Symptome an Augen und Nase stärker, leichter Tränenfluss, 2/6: leichter Rachenreiz	
500			30 min	6/6: Augentränen, Brennen und Kratzen im Rachen	
1300	2,4-/2,6-TDI-Gemisch (65 %: 35 %)	2 gesunde Männer	10 min	starkes Augentränen, Lider eng gestellt, starke Reizung der Bindehäute, mehrere Stunden danach: katarrhalische Erscheinungen der Atemwege mit Husten	
20	2,4-TDI	5 gesunde Männer	30 min	keine Geruchserkennung	
50			30 min	schwache Geruchserkennung, ohne Reizwirkung	
80–100			30 min	zunehmender Konjunktivalreiz und Nasenprickeln	
200–500			30 min	200 µl/m <sup>3</sup> : 2/5: Augenreiz stechend, lästig; 500 µl/m <sup>3</sup> : 5/5: Augenreiz stechend, lästig	
20	2,6-TDI	5 gesunde Männer	30 min	keine Geruchserkennung	
50			30 min	deutlich stärkere Geruchswahrnehmung und Augenreiz als bei 2,4-TDI	
80–200			30 min	stärkere Reizsymptome an Augen und Nase, Trockenheitsgefühl im Rachen, keine Kratzempfindung	
500			30 min	5/5: Augenreiz stechend, lästig, kein Unterschied der Isomeren in ihrer Wirkung	
20	TDI (k. w. A.)	10 Gesunde, 10 Asthmatiker (k. w. A.)	20 min	NOAEC für sRaw (Zunahme < 50 %)	Chester et al. 1979
10	TDI (k. w. A.)	10 gesunde Personen (k. w. A.)	60 min	keine asthmatische Reaktion (Kriterium: 100 % Zunahme des Atemwegswiderstands von mehr als 0,5 kPa/l)	Baur et al. 1994



Tab. 2 (Fortsetzung)

Konzentration ( $\mu\text{l}/\text{m}^3$ )	Zusammensetzung	Probanden	Expositions-dauer	Befunde	Literatur
5, 20	2,4-/2,6-TDI-Gemisch, (80 %:20 %)	17 Gesunde; davon 6 Raucher, 2 Raucherinnen, 2 Nichtraucher, 7 Nichtraucherinnen, 35 Jahre (19–51 Jahre)	5 $\mu\text{l}/\text{m}^3$ : 6 h, (direkt anschließend) 20 $\mu\text{l}/\text{m}^3$ : 20 min, 2 Expositionen im Abstand von 4 Wo	keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern <b>Lungenfunktion:</b> sRaw geringfügig $\uparrow$ ( $p = 0,053$ ) MEF <sub>25%</sub> geringfügig $\downarrow$ ( $p = 0,015$ ) <b>BLF/BALF:</b> kein Einfluss auf Gesamtzellzahl, Albumin (BALF) $\uparrow$ ( $p = 0,044$ ), [ $\emptyset$ 26,4 vs. 21,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ], $\alpha_2$ -Makroglobulin (BLF) $\uparrow$ ( $p = 0,021$ ), [ $\emptyset$ 0,07 vs. 0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (überlappende KI)	Vandenplas et al. 1999

BALF: bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit; BLF: Bronchiallavage-Flüssigkeit; KI: Konfidenzintervall; MEF<sub>25%</sub>: maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % der forcierten Vitalkapazität; sRaw: spezifischer Atemwegswiderstand

**Fazit:** Reizeffekte, vor allem sensorische Irritationen, treten ab einer Exposition gegen 50  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  oder nach Exposition gegen die Einzelisomeren auf (Henschler et al. 1962). Lungenfunktionsparameter wie der spezifische Atemwegswiderstand und die maximale Ausatmung bei 25 % der forcierten Vitalkapazität nahmen geringfügig nach sechsständiger Exposition gegen 5  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  und anschließender 20-minütiger Exposition gegen 20  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  zu bzw. ab. Albumin in der BALF und  $\alpha_2$ -Makroglobulin in der BLF waren erhöht. Da zwei verschiedene Konzentrationen hintereinander eingesetzt wurden, können die Effekte keiner Konzentration eindeutig zugeordnet werden. Die Effekte bei 5  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  sind als geringfügig zu bewerten. Eine NOAEC für Reizeffekte kann aus den Probandenstudien mit ca. 5  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  angegeben werden, für Lungenfunktionsänderungen liegt die NOAEC ebenfalls im Bereich von 5  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  (Vandenplas et al. 1999).

## 4.2 Wiederholte Exposition

Zur wiederholten Exposition am Arbeitsplatz liegt eine Vielzahl von Studien vor, die bis zum Jahr 1998 ausführlich im Nachtrag aus dem Jahr 1999 dargestellt sind (Greim 1999). In Tabelle 3 dieses Nachtrags sind alle Arbeitsplatzstudien aufgeführt, die nach dem Jahr 1998 publiziert wurden und diejenigen früheren Studien, die für eine MAK-Wert-Ableitung relevant sind. Im Folgenden werden die nach 1998 publizierten Studien ausführlich beschrieben.

### 4.2.1 TDI-Produktion

In einer Längsschnittstudie, durchgeführt im Zeitraum von 2007–2012 in drei TDI-produzierenden Betrieben, wurden 197 von insgesamt etwa 300 Beschäftigten untersucht. Bei etwa einem Drittel der Beschäftigten wurde vierteljährlich die Exposition (TWA (zeitgewichteter Mittelwert) und Spitzenkonzentrationen) personenbezogen gemessen. Die Beschäftigten wurden anhand der Tätigkeitsmerkmale zehn Expositionsgruppen zugeordnet. Insgesamt lagen 1594 TWA- und 755 Spitzenkonzentrations-Messungen vor. Die Konzentrationen von 2,4- und 2,6-TDI wurden getrennt gemessen und daraus die Summe an TDI bestimmt. Stationäre Messungen oder ein Biomonitoring wurden nicht durchgeführt. Der arithmetische Mittelwert der TWA über den gesamten Zeitraum und alle Arbeitsbereiche betrug 0,65  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  (0,01–92  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ ), 49 Messungen (3 %) ergaben Konzentrationen zwischen 2 und < 5  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ , 35 Messungen (2,2 %)  $\geq$  5  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  (bis 92  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ ). Es traten Spitzenkonzentrationen von bis zu 1726  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  (mit Verwendung von Atemschutz) und bei Laborarbeiten bis 347  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  ohne Verwendung von Atemschutz auf. Bei den Beschäftigten erfolgte eine jährliche Untersuchung inklusive Spirometrie und Anamnese und spontan auftretende Symptome wurden dokumentiert. Von 179 Beschäftigten, für die eine vollständige kontinuierliche Befragung vorlag, konnten 118 den Geruch von TDI wahrnehmen. Informationen zur dermalen Exposition wurden nicht abgefragt. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass nur ein sporadischer Hautkontakt bei den Beschäftigten vorlag (Middendorf et al. 2017). Bei sieben Beschäftigten wurde ein beruflich bedingtes, wahrscheinlich durch TDI verursachtes Asthma und bei zwei Beschäftigten möglicherweise ein beruflich bedingtes Asthma mit unklarer Genese diagnostiziert, sowie bei 23 Beschäftigten Asthma-Symptomatik mit unklarer Genese. Bei den Fällen mit TDI-verursachtem Asthma war das Odds-Ratio (OR) für kumulative Exposition mit 2,08 (95 %-KI: 1,07–4,05) und für Exposition gegen Spitzenkonzentrationen mit 1,18 (95 %-KI: 1,06–1,32) erhöht. Weder

für die kumulative Exposition (OR = 1,2; 95%-KI: 0,87–1,66) noch für die Exposition gegen Expositionsspitzen (OR = 1,04; 95%-KI: 0,99–1,11) waren die OR bezüglich aller 23 Fälle mit unklarer Asthmagenese erhöht. Alle sieben Beschäftigten mit TDI-Asthma berichteten, dass sie (wiederholt) TDI-Geruch wahrgenommen hatten oder sich in einem Bereich mit TDI-Freisetzung aufgehalten hatten (Collins et al. 2017). Bei 19 Beschäftigten ergab die Lungenfunktionsmessung mindestens einen jährlichen Abfall der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) um mehr als 350 ml/Jahr oder mindestens 10 %, davon waren 17 Beschäftigte ohne Asthma-Symptomatik. Im Durchschnitt des männlichen Gesamtkollektivs wurden die Erwartungswerte für  $FEV_1$  und forcierte Vitalkapazität (FVC) sowohl bei der initialen Untersuchung als auch bei der Abschlussuntersuchung unterschritten (%Ref $FEV_1$  93,7/92,4 und %RefFVC 92,5/91,3). Ähnliche Befunde wurden auch bei separater Betrachtung der 127 Nichtraucher (27/35 abnormale Lungenfunktions-Messungen, davon 24/32 mit restriktivem Muster) erhalten. Die Befunde korrelierten tendenziell mit der kumulativen Exposition. Eine Zuordnung von Asthmafällen oder Effekten auf die Lungenfunktion zu vorangegangenen Expositionen erfolgte nicht (Collins et al. 2017; Middendorf et al. 2017; Wang et al. 2017).

In einer Längsschnittstudie im Zeitraum von 1967 bis 1992 erfolgte an 313 Beschäftigten und 158 Kontrollpersonen eine betriebsärztliche Dokumentation und Spontanmeldungen bei Unfällen. Ab dem Jahr 1980 wurden Befragungen über einen standardisierten Fragebogen und spirometrische Messungen durchgeführt. Die mittlere Beschäftigungsdauer betrug 4,7 bis 5,7 Jahre. Die Exposition wurde bis zum Jahr 1976 stationär gemessen, danach personenbezogen. Angaben zum Hautkontakt liegen nicht vor. Der durchschnittliche TWA wurde, bezogen auf den gesamten Zeitraum und alle Tätigkeitsbereiche, mit  $4,2 \mu\text{l}/\text{m}^3$  und die mittlere kumulative Exposition bei 267 Beschäftigten mit  $234,2 \mu\text{l}/\text{m}^3\text{-Monate}$  bestimmt. Es wurden sowohl die Konzentrationen von 2,4- als auch 2,6-TDI gemessen und als Summe angegeben. Eine Beeinflussung der Lungenfunktion (FVC,  $FEV_1$ ) in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition war nicht messbar. Bei 209 exponierten Männern war kein Einfluss auf die jährliche Abnahme von  $FEV_1$  oder FVC im Vergleich zu 65 Kontrollpersonen zu beobachten. Möglicherweise trat TDI-bedingtes Asthma (13 × Symptomatik, 3 × Symptomatik und ärztliche Bewertung, 3 × Symptomatik und Lungenfunktionstest) bei 19 Fällen auf (Ott et al. 2000).

Im Zeitraum von 1971 bis 1997 wurden alle ein bis zwei Jahre 305 Beschäftigte, die mindestens an drei aufeinanderfolgenden Monaten in einem Betrieb tätig waren und 581 Kontrollpersonen medizinisch untersucht. Insgesamt lagen 449 personenbezogene Messungen aus 20 Tätigkeitsbereichen vor. Die durchschnittlichen TWA als Summe aus 2,4- und 2,6-TDI betragen  $2\text{--}12 \mu\text{l}/\text{m}^3$  (1971–1979) und  $1\text{--}3 \mu\text{l}/\text{m}^3$  (1979–1980) sowie die durchschnittliche kumulative Exposition  $96,9 \mu\text{l}/\text{m}^3\text{-Monate}$  (maximal  $639 \mu\text{l}/\text{m}^3\text{-Monate}$ ). Es erfolgte keine Messung von Expositionsspitzen und es lagen keine Angaben zum Hautkontakt vor. Eine Beeinflussung der Lungenfunktion war nicht festzustellen. Von den erfragten Symptomen wurden Asthma und Husten im Verlaufe der Expositionsdauer häufiger angegeben als zu Beginn (initial  $2,9\% \rightarrow 6,4\%$ ), ebenfalls aber auch von den Kontrollpersonen (initial  $5,9\% \rightarrow 9,2\%$ ). Persistenter Husten wurde als einziges Symptom von den Exponierten häufiger angegeben ( $20,2\%$ ) als von den Kontrollpersonen ( $19,3\%$ ). Adjustiert wurde nach Raucherstatus, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht, Größe, Alter, Zeit der ersten Exposition, initiale Prävalenz von respiratorischen Symptomen und Basis-Lungenfunktionswerten. Es wurden keine Angaben zur Reizwirkung gemacht (Bodner et al. 2001).

#### 4.2.2 Polyurethanschaum-produzierende Betriebe (PU-Herstellung)

In einer Längsschnittstudie (Clark et al. 1998; siehe auch Greim 1999) im Zeitraum von 1981–1986 wurden in zwölf britischen Betrieben bei 780 Beschäftigten, die bis zu fünf Jahre dort tätig waren, Lungenfunktionsmessungen durchgeführt und die Beschäftigten wurden nach Symptomen und Asthma befragt (von 217 Beschäftigten sind auch die Ergebnisse in der Nachuntersuchung von Clark et al. (2003) dargestellt). In Großbritannien gilt für Isocyanate, ausgedrückt als Isocyanatgruppe (NCO), ein maximaler Acht-Stunden-Mittelwert von  $0,02 \text{ mg}/\text{m}^3$ , dem eine durchschnittliche Konzentration von  $5,8 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  und ein kumulativer Wert von  $46 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3 \times \text{h}$  bei einem Acht-Stunden-Arbeitstag entspricht. Als 15-Minuten-Kurzzeitwert gilt in Großbritannien  $0,07 \text{ mg NCO}/\text{m}^3$ , dem eine Konzentration von  $20 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  entspricht. Es wurden 2294 personenbezogene TDI-Messungen erhoben, wobei bei 4,7 % der Messungen der Grenzwert von  $46 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  überschritten wurde. Bei fünf von 780 Personen (= 0,6 %) wurde der Grenzwert während der Studie täglich überschritten, und bei 79,1 % der Personen lag die Exposition unter  $10 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$ . Die Spitzenkonzentrationen lagen bei 8,8 % der Messungen über  $40 \mu\text{l}/\text{m}^3$ , sowie bei 19 % der Messungen über  $20 \mu\text{l}/\text{m}^3$ . Die Exponierten

wurden nach den ausgeführten Tätigkeiten in drei Expositionsgruppen eingeteilt: niedrig Exponierte (97 männlich, 39 weiblich) bis  $10 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$ , bis  $20 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  bei der Gruppe „Handling“ (80 männlich, 43 weiblich) und bis über  $80 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  bei den hoch Exponierten (472 männlich, 49 weiblich). Es liegt keine Angabe vor, ob 2,4- und 2,6-TDI getrennt oder in Summe messtechnisch bestimmt wurde. In der Handling- und der Hochexponierten-Gruppe wurde statistisch signifikant häufiger über Kurzatmigkeit und Giemen am Ende der Befragung im Vergleich zum Beginn der Befragung berichtet. Auch bei denjenigen, die aus diesen beiden Gruppen die Betriebe verlassen hatten, war die Inzidenz für Kurzatmigkeit, Giemen und Brustschmerzen höher als bei den weiterhin Beschäftigten. In der Gruppe, die durchschnittlich unter  $10 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  am Tag exponiert waren, waren keine Symptome statistisch signifikant erhöht. Während der Studie wurden 24 Fälle von respiratorischer Sensibilisierung diagnostiziert. Es erfolgte keine Zuordnung der Fälle zu einer der Expositionsgruppen. In den unterschiedlichen Expositionsgruppen wurden keine Effekte auf die Lungenfunktion beobachtet ( $\text{FEV}_1$ , FVC, Spitzenfluss). Die Abnahme von  $\text{FEV}_1$  korrelierte statistisch signifikant mit dem Alter der Beschäftigten zum Quadrat ( $p < 0,05$ ) und mit dem Raucherstatus ( $p < 0,1$ ), die Abnahme von FVC mit dem Alter ( $p < 0,01$ ) und dem Alter zum Quadrat ( $p < 0,05$ ). Änderungen des Spitzenflusses korrelierten mit dem Alter der Beschäftigten, mit einer früheren Exposition vor Beginn der Studie und mit den gemessenen Spitzenkonzentrationen. In einem Subkollektiv von naiven exponierten Beschäftigten, die erst nach einem Jahr in die Studie einbezogen wurden, korrelierte die jährliche Abnahme von  $\text{FEV}_1$  und FVC mit der durchschnittlichen täglichen Exposition im Vergleich zu nicht-naiven exponierten Beschäftigten. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation war die durchschnittliche Abnahme der  $\text{FEV}_1$  mit  $40 \text{ ml}/\text{Jahr}$  bei den ausgeschiedenen Beschäftigten nicht statistisch signifikant unterschiedlich zu den Verbliebenen mit  $38 \text{ ml}/\text{Jahr}$  in den Betrieben. Nur in der Gruppe der bis  $20 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  Exponierten wurde bei den ausgeschiedenen Beschäftigten eine statistisch signifikante Zunahme an Giemen, Kurzatmigkeit und Brustschmerzen, sowie eine statistisch signifikante Abnahme der  $\text{FEV}_1$  ( $71 \text{ ml}/\text{Jahr}$ ) beschrieben. Die Autoren fassen zusammen, dass mit dieser Studie eine Abnahme von  $\text{FEV}_1$ , FVC oder Spitzenfluss bei Exposition unterhalb des gültigen maximalen 8-Stunden-Mittelwertes von  $5,8 \mu\text{l}/\text{m}^3$  nicht belegt werden kann (Clark et al. 1998). Angaben zur Reizwirkung und zum Hautkontakt wurden nicht gemacht. Da in der niedrigen Expositionsgruppe unterhalb von  $10 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  keine Änderungen der Lungenfunktionsparameter  $\text{FEV}_1$ , FVC und Spitzenfluss beobachtet und Symptome wie Kurzatmigkeit, Giemen und Brustschmerzen nicht häufiger genannt wurden als zu Beginn der Exposition, kann eine NOAEC von  $1,25 \mu\text{l}/\text{m}^3$  ( $10 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$ : 8 Stunden) abgeleitet werden.

In einer nachfolgenden Längsschnittstudie in einem Zeitraum von zwei Jahren von 1997–1998 wurden 251 Beschäftigte, davon 217 aus der Studie von Clark et al. (1998) nachuntersucht und befragt. Von den Teilnehmern waren 229 durchgehend in den Betrieben von 1986 bis 1998 beschäftigt. Es wechselten 70 der 251 Beschäftigten im Jahr 1998 die Expositionsgruppe. Keine Angabe liegt darüber vor, ob 2,4- und 2,6-TDI getrennt oder in Summe messtechnisch bestimmt wurde. Von 1004 personenbezogenen Messungen der 8-Stunden-TDI-Expositionen waren 89,6 % bis maximal  $20 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$ , 9,1 % zwischen 20 und  $40 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  und 1,3 % über  $40 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$ . Keiner der 251 Beschäftigten war pro Tag über  $5,8 \mu\text{l}/\text{m}^3$  TDI/m<sup>3</sup> exponiert. Gegen weniger als  $15 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  ( $1,9 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ) waren 230 (92 %) der Beschäftigten exponiert. Etwa 123 waren bis  $5 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$ , 65 zwischen 5 und  $10 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$ , 42 zwischen 10 und  $15 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  exponiert, die übrigen zwischen 21 und  $30 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  (Angaben aus Grafik). Die Beschäftigten wurden in drei Expositionsgruppen unterteilt:  $1,05 \mu\text{l}/\text{m}^3$  (in der Produktion Tätige,  $n = 175$ );  $0,6 \mu\text{l}/\text{m}^3$  („Handling“, Handhabung des ausgehärteten Schaums,  $n = 26$ ) und  $0,3 \mu\text{l}/\text{m}^3$  (außerhalb der Produktion Tätige,  $n = 50$  Kontrollpersonen). Es fehlen die Angaben der Expositionsspannen in den jeweiligen Gruppen, wobei es wahrscheinlich ist, dass in der Produktion die Exposition bis  $30 \mu\text{l}/\text{m}^3 \times \text{h}$  ( $3,75 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ) reichte. Es wurden keine Effekte auf die Lungenfunktion durch TDI-Exposition beobachtet. Die jährliche Abnahme von  $\text{FEV}_1$  und FVC um 35 ml bzw. 30 ml lag in der gleichen Größenordnung wie im Zeitraum von 1981 bis 1986 und damit auch wie bei nicht exponierten Beschäftigten. Die jährliche Abnahme von  $\text{FEV}_1$  und FVC korrelierte mit der Gewichtszunahme, mit dem Raucherstatus und mit dem Alter. Bei den 41 naiven Personen, die schon in Clark et al. (1998) enthalten waren, wurde eine jährliche Abnahme des  $\text{FEV}_1$  von  $39 \text{ ml}/\text{Jahr}$  im Vergleich zu den nicht-naiven Beschäftigten von  $34,5 \text{ ml}/\text{Jahr}$  beobachtet. Diese Abnahme korrelierte aber nur mit dem Ex-Raucherstatus und nicht mit der Exposition. Die prozentuale Häufigkeit der meisten abgefragten Symptome war zu Beginn höher als am Ende der Studie. Eine prozentuale Zunahme der Beschäftigten in der Produktion (durchschnittlich  $1,05 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ) mit Kurzatmigkeit und Giemen wurde beobachtet, allerdings wurde auch von mehr Kontrollpersonen Giemen berichtet. In der Gruppe „Handling“ wurde ebenfalls eine prozentuale Zunahme der Beschäftigten mit Kurzatmigkeit beobachtet.

Eine Korrelation der Symptome zur Exposition oder Expositionsdauer lässt sich aus den Daten nicht ablesen. Angaben zur Reizwirkung werden nicht gemacht. Informationen zum Hautkontakt liegen nicht vor (Clark et al. 2003).

Aus insgesamt elf Polyurethanschaum-produzierenden Betrieben wurden 136 Beschäftigte zu Effekten (Husten, Husten mit Schleim, Atemgeräusche, Augen- und Nasensymptome) innerhalb der letzten zwölf Monate befragt. Verglichen wurden diese Angaben mit denjenigen von 118 Kontrollpersonen. Adjustiert wurde nach Rauchgewohnheiten, Geschlecht und Alter. Die Beschäftigten waren im Durchschnitt gegen bis zu  $2,6 \mu\text{l}$  2,4-TDI/ $\text{m}^3$  und  $0,01$  bis  $3,6 \mu\text{l}$  2,6-TDI/ $\text{m}^3$  exponiert (Messung personenbezogen). Für die Summe aus beiden Isomeren wurde ein Konzentrationsbereich von  $0,004$  bis  $5,2 \mu\text{l}/\text{m}^3$  angegeben (personenbezogen, 8 Stunden). In vier Betrieben lag auch eine Exposition gegen MDI in niedrigen bis nicht detektierbaren Konzentrationen (Mittelwerte:  $0,03$  u.  $0,35 \mu\text{l}/\text{m}^3$ , Bereich  $0,004$ – $0,75 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ), in einem Betrieb gegen Isophorondiisocyanat (Mittelwert:  $0,03 \mu\text{l}/\text{m}^3$ , Bereich  $0,01$ – $0,1 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ) und in zwei gegen 1,5-Naphthylendiisocyanat (Mittelwerte:  $0,22$  u.  $0,49 \mu\text{l}/\text{m}^3$ , Bereich  $0,17$ – $1,8 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ) und Phenylisocyanat (Mittelwerte:  $0,05$  u.  $0,2 \mu\text{l}/\text{m}^3$ , Bereich  $0,02$ – $0,33 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ) vor (Sennbro et al. 2004 a). In der Gruppe der Exponierten traten prozentual weniger Fälle mit Asthma und Bronchitis auf, als bei den Kontrollpersonen. Statistisch signifikant häufiger wurde von den Exponierten über Augensymptome, Husten, Husten mit Schleim, trockene Hustenanfälle sowie Nasenbluten berichtet. Eine Zuordnung der Symptome zu Expositionskonzentrationen oder Dauer der Exposition erfolgte nicht. Im Urin wurden bis zu  $623 \text{ nmol}$  2,4-TDA/l (Detektionsgrenze:  $0,41 \text{ nmol/l}$ ) und bis zu  $353 \text{ nmol}$  2,6-TDA/l, sowie im Plasma bis zu  $254 \text{ nmol}$  2,4-TDA/l und bis zu  $509 \text{ nmol}$  2,6-TDA/l bestimmt. Die Autoren geben an, dass die personenbezogenen TDI-Konzentrationen gut mit den TDA-Konzentrationen im Urin und im Plasma korrelierten (Littorin et al. 2007). In einem Kollektiv von 81 Beschäftigten dieser Betriebe wurde die äußere personenbezogene Exposition (Konzentrationsbereich bis zu  $6,1 \mu\text{l}/\text{m}^3$ , Summe aus 2,4- und 2,6-TDI) mit den TDA-Plasma- und -Urinwerten korreliert. Die gemessenen Werte im Urin lagen zwischen  $0,1$  und  $162 \mu\text{g}$  TDA/l, wobei ein linearer Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung gefunden wurde (Sennbro et al. 2004 b). Die Studie von Littorin et al. (2007) weist darauf hin, dass bereits in einem Konzentrationsbereich von bis zu  $6,3 \mu\text{l}$  TDI/ $\text{m}^3$  mit Reizwirkungen auf die Augen und auf den oberen Atemtrakt zu rechnen ist. Eine Konzentration ohne Effekte lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in Polyurethanschaum-produzierenden Betrieben eine Vielzahl von Substanzen, wie Lösungsmittel, Verwendung finden oder Polyurethanstaub entstehen kann. Deshalb ist es nicht möglich, die Effekte eindeutig auf die Exposition gegen das 2,4-/2,6-TDI-Gemisch zurückzuführen. Angaben zum Hautkontakt erfolgten nicht.

In einer Ein-Jahres-Follow-up-Studie in einem neu eröffneten Polyurethanschaum-produzierenden Betrieb (k. A. wann die Studie durchgeführt wurde) waren 49 Beschäftigte gegen maximal  $10 \mu\text{l}$  TDI/ $\text{m}^3$  (Schäumbereich) bzw.  $5,4 \mu\text{l}$  TDI/ $\text{m}^3$  (Zuschnittbereich) exponiert. Eine getrennte Bestimmung von 2,4- und 2,6-TDI erfolgte nicht. Von den 49 Beschäftigten standen nach sechs Monaten Beobachtungszeit noch 42 und nach zwölf Monaten 37 Beschäftigte zur Verfügung. Die Messungen erfolgten stationär. Etwa 90 % dieser stationären Messungen waren unter der Nachweisgrenze von  $0,1 \mu\text{l}$  TDI/ $\text{m}^3$ . Die Werte der „begrenzten“ personenbezogenen Messungen bei sieben Beschäftigten lagen ebenfalls unter der Nachweisgrenze (k. w. A.). Basierend auf dem Fragebogen gaben 13 Arbeiter an, auch über die Haut gegen TDI exponiert gewesen zu sein. Von den 49 Beschäftigten zeigten drei Asthma-Symptome und nach sechs Monaten drei der 42 Beschäftigten „neue Asthma-Symptome“. Nach zwölf Monaten gab keiner der verbliebenen 37 Beschäftigten „neue Asthma-Symptome“ an. Drei der zwölf Beschäftigten, die nicht mehr nach zwölf Monaten zur Verfügung standen, gaben Asthma-Symptome an und deren Anteil war damit deutlich höher als bei den insgesamt 49 Beschäftigten. TDI-spezifische IgE-Tests waren nach zwölf Monaten für alle 37 Beschäftigten negativ. Bei einem Exponierten war der TDI-IgG-Serumspiegel nach sechs Monaten erhöht. Nachdem derjenige in einen Bereich mit niedrigerer Exposition versetzt wurde, traten nach zwölf Monaten keine Effekte mehr auf. Nach einem Jahr wurde bei drei von 33 Beschäftigten eine Abnahme des  $\text{FEV}_1$  um mehr als 15 % gemessen und bei einem Beschäftigten eine Lungenobstruktion (bei vier der 37 verbliebenen Beschäftigten wurde keine Messung vorgenommen). Über Augenirritationen berichtete nach sechs Monaten einer von 42 und nach zwölf Monaten einer von 37 Beschäftigten (Gui et al. 2014).

**Tab. 3** Studien nach chronischer Exposition gegen TDI am Arbeitsplatz

Kollektiv, Expositionsdauer, (Untersuchungszeitraum)	Expositionshöhe	Expositionsspitzen	Befunde	Literatur
<b>TDI-Herstellung</b>				
305 Beschäftigte, mindestens an 3 aufeinanderfolgenden Monaten, 581 Kontrollen, k. A. (1971–1997)	449 personenbezogene Messungen: TWA 2–12 µl/m <sup>3</sup> (1971–1979); 1–3 µl/m <sup>3</sup> (1979–1980); kumulative Exposition 96,9 µl/m <sup>3</sup> -Monate (maximal 639 µl/m <sup>3</sup> -Monate)	k. A.	<b>LuFu:</b> keine Effekte <b>Asthma:</b> Asthma/Husten (initial 2,9%→6,4%; Kontrollen 5,9%→9,2%) <b>Reizwirkung:</b> k. A.	Bodner et al. 2001
3 Betriebe, 197 von 300 Beschäftigten, 15,7 Jahre, (2007–2012)	Gesamter Zeitraum: TWA 0,65 µl/m <sup>3</sup> 2– < 5 µl/m <sup>3</sup> (n = 49; 2,8%); ≥ 5 µl/m <sup>3</sup> (bis 92 µl/m <sup>3</sup> ) (n = 35; 2,2%); bis 12,4 µl/m <sup>3</sup> (Labor), bis 32,7 µl/m <sup>3</sup> (Abfüllung) wenige Messungen (maximal 6) bei Berücksichtigung des Atemschutzes	bis 1726 µl/m <sup>3</sup> (mit Atemschutz), bei Laborarbeiten bis 347 µl/m <sup>3</sup> ohne Atemschutz, in einem Labor-Bereich STEL (20 µl/m <sup>3</sup> ) bei 5/121 Messungen überschritten	<b>LuFu:</b> 19mal mindestens ein 1-Jahres-Abfall des FEV <sub>1</sub> > 350 ml oder mind. 10%, davon 17mal ohne Asthma-Symptomatik, 27/35 abnormale LuFu, davon 24/32 restriktiv <b>Asthma:</b> 7 Fälle TDI-Asthma (TDI-Geruch wahrgenommen) <b>Reizwirkung:</b> k. A.	Collins et al. 2017; Middendorf et al. 2017; Wang et al. 2017
200 Exponierte, 54 Kontrollen, 5 Jahre, (1973–1998)	0,1–25 µl/m <sup>3</sup> ; niedrig: TWA 1,6 µl/m <sup>3</sup> (n = 659 Messungen; 2,1% > STEL (20 µl/m <sup>3</sup> )); mittel: TWA 3,2 µl/m <sup>3</sup> (n = 851; 16,6% > STEL); hoch: TWA 6,8 µl/m <sup>3</sup> (n = 439; 44,2% > STEL); kumulative Exposition: Gruppe 1: < 68,2 µl/m <sup>3</sup> -Monate, Gruppe 2: ≥ 68,2 µl/m <sup>3</sup> -Monate	Spitzenexposition: > 20 µl/m <sup>3</sup> während maximal 0,19 Monate (5 Tage); > 20 µl/m <sup>3</sup> während mehr als 0,19 Monate (5 Tage); > STEL in etwa 6,2% der Arbeitszeit	<b>LuFu:</b> Nichtraucher: kumulative Dauer der Spitzenexposition: mittlere jährliche Abnahme von FEV <sub>1</sub> in Gruppe „mittel“ höher als in Gruppe „niedrig“ (-30 ml vs -6 ml); kumulative Exposition: mittlere jährliche Abnahme von FEV <sub>1</sub> in Gruppe „mittel“ höher als in Gruppe „niedrig“ (-37 ml vs +1 ml) <b>Asthma:</b> bei 12 Beschäftigten Verdacht auf TDI-Sensibilisierung: bei 6 hohe Exposition bekannt; Provokationstest mit 20 µl/m <sup>3</sup> bei 2 von 6 positiv <b>Reizwirkung:</b> k. A.	Diem et al. 1982
313 Beschäftigte, 158 Kontrollen, Frauen: 4,7 Jahre, Männer 5,7 Jahre; 3 Mo–30 Jahre, (1967–1992)	Gesamter Zeitraum: 4,4 µl/m <sup>3</sup> , kumulativ: 234,2 µl/m <sup>3</sup> -Monate	k. A.	<b>LuFu:</b> keine Effekte; <b>Asthma:</b> 19 Fälle; <b>Reizwirkung:</b> k. A.	Ott et al. 2000
<b>PU-Herstellung</b>				
251 Beschäftigte (davon 217 aus der Studie von Clark et al. (1998) 2 Jahre, (1997–1998)	1,05 µl/m <sup>3</sup> (A: in der Produktion Tätige, 175); 0,6 µl/m <sup>3</sup> (B: Handhabung des ausgehärteten Schaums, 26); 0,3 µl/m <sup>3</sup> (C: außerhalb der Produktion Tätige, 50 = Kontrollen)	1004 personenbezogene Messungen: 1–5 µl/m <sup>3</sup> × h (n = 263); 5–10 µl/m <sup>3</sup> × h (n = 418); 10–20 µl/m <sup>3</sup> × h (n = 219); 20–40 µl/m <sup>3</sup> × h, (entspricht 5,8 µl/m <sup>3</sup> ) (n = 91); > 40 µl/m <sup>3</sup> × h (n = 13); 230 Beschäftigte (92%): < 15 µl/m <sup>3</sup> × h (entspricht 2 µl/m <sup>3</sup> )	<b>LuFu:</b> keine Effekte durch TDI (jährlich FEV <sub>1</sub> ↓ um 35 ml bzw. FVC ↓ um 30 ml); Kurzatmigkeit ↑ in Gruppe B (2/26→5/26), Giemen ↑ in der Gruppe A (22,9%→32,6%; vor allem bei Rauchern; bei 72 Nichtrauchern 9,7%→15,3%) <b>Asthma:</b> nicht untersucht (Sensibilisierte wurden aus Expositionsbereich genommen) <b>Reizwirkung:</b> k. A.	Clark et al. 2003

Tab. 3 (Fortsetzung)

Kollektiv, Expositionsdauer, (Untersuchungszeitraum)	Expositionshöhe	Expositionsspitzen	Befunde	Literatur
49 Beschäftigte, ein Jahr (41 % gelegentliche Raucher, 16 % ehemalige Raucher, 43 % Nichtraucher) (12 schieden nach 12 Monaten aus, „drop-outs“)	≈ 90 % < 0,1 µl/m <sup>3</sup> (LOD); Werte der „begrenzten“ personenbezogenen Messungen bei 7 Beschäftigten ebenfalls < LOD (k. w. A.)	Maximum: 5,4 (Zuschnittbereich) bis 10 µl/m <sup>3</sup> (Schäumbereich)	<b>LuFu:</b> FEV <sub>1</sub> ↓ nach 1 Jahr bei 3/33 > 15 % (bei 4 der 37 verbliebenen Beschäftigten keine Messung) <b>Asthma:</b> Beginn: 3/49; nach 6 Monaten: 3/42 „neu aufgetretene“ Asthma-Symptome, 3/12 „drop-outs“ <b>Reizwirkung:</b> Augenreizung: 1/42 (6 Monate), 1/37 (12 Monate)	Gui et al. 2014
2 Betriebe, 386 Exponierte, initiale LuFu bei 294 verfügbar, mind. 2 Jahre, (1982–1987)	durchschnittlicher TWA 2 µl/m <sup>3</sup> (1,2–4,5 µl/m <sup>3</sup> )	Spitzen (12 Minuten) bei 9 % der Messungen über 5 µl/m <sup>3</sup> und bei 1 % der Messungen über 20 µl/m <sup>3</sup>	<b>LuFu:</b> keine erhöhte altersbedingte Abnahme der LuFu bei Ausschluss der Asthma-Fälle, chronische Bronchitis mit zunehmender kumulativer Exposition ↑, einige LuFu-Parameter bei höherer kumulativer Exposition unter Erwartungswert <b>Asthma:</b> 12 Fälle von Sensibilisierung (die Hälfte mit positivem Provokationstest) <b>Reizwirkung:</b> k. A.	Jones et al. 1992
26 Männer, 26 Kontrollen, 6,6 Jahre, (k. A.)	35–370 µl/m <sup>3</sup> (30–90 min)	k. A.	<b>LuFu:</b> vor der Schicht: Exponierte: FEV <sub>1</sub> /FVC: 83 %, Kontrolle: FEV <sub>1</sub> /FVC: 89,3 % <b>Asthma:</b> Provokationstests auf TDI negativ <b>Reizwirkung:</b> Augenreizung 13/26 (Kontrolle 2/26), Husten 13/26 (Kontrolle 2/26), Rhinitis 9/26 (Kontrolle 5/26), keine Zeitabhängigkeit bei Unterteilung in < 10 Jahre und ≥ 10 Jahre Expositionsdauer	Lee und Phoon 1992
136 Exponierte (38 Atopiker, 13 Bronchitis, 89 Raucher/ Exraucher), 118 Kontrollen (33 Atopiker, 83 Raucher/ Exraucher), k. A., (2000–2001)	8-h-Mittelwert, personenbezogen, 79 Exponierte: bis 2,6 µl/m <sup>3</sup> (2,4-TDI), 0,01–3,6 µl/m <sup>3</sup> (2,6-TDI), niedrige bis nicht detektierbare Exposition gegen MDI, IPDI, NDI, PI	bis 28–38 µl/m <sup>3</sup>	<b>LuFu:</b> nicht untersucht <b>Asthma:</b> 12/138 Exponierten, 13/118 Kontrollen <b>Reizwirkung:</b> Augensymptome ↑ (49/136 vs. 5/118), Giemen ↑ (33/118 vs. 2/118), Husten (38/136 vs. 19/118), trockener Husten (28/136 vs. 3/118), Nasenbluten (15/136 vs. 1/118)	Littorin et al. 2007; Sennbro et al. 2004 a, b
3 Betriebe, 57 Exponierte, 24 Kontrollen, 17 Jahre, (1983–1985)	durchschnittlicher TWA: 5,7 µl/m <sup>3</sup> (29 hoch Exponierte, HE); 0,1 µl/m <sup>3</sup> (Spitzen < 1 µl/m <sup>3</sup> ; 28 niedrig Exponierte, NE)	Unterteilung HE: HE1: n = 14; TWA Ø 1,7 µl/m <sup>3</sup> (maximal 4 µl/m <sup>3</sup> ; Spitzen 3–14 µl/m <sup>3</sup> ); HE2: n = 15; TWA Ø 8,2 µl/m <sup>3</sup> (maximal 30 µl/m <sup>3</sup> ; Spitzen 30–80 µl/m <sup>3</sup> )	<b>LuFu:</b> erhöhte altersbedingte Abnahme (%FEV <sub>1</sub> [-0,81 vs -0,28], %MMF [-2,39 vs +1,91], %MEF25 [-3,28 vs +3,38], %MEF50 [-2,42 vs +1,27], %PEF [-0,38 vs +0,66], nicht %FVC [+0,1 vs -0,49]) in HE2 größer als in HE1. Keine Unterschiede: HE1 und Kontrollen; NE und Kontrollen, <b>Asthma:</b> k. A. <b>Reizwirkung:</b> k. A.	Omae et al. 1992

Tab. 3 (Fortsetzung)

Kollektiv, Expositionsdauer, (Untersuchungszeitraum)	Expositionshöhe	Expositionsspitzen	Befunde	Literatur
37 Exponierte, 67–82,5 Monate, (1972–1976)	bei 111–138 personenbezogenen Messungen (20–90 Minuten; jeweils an den Tagen der LuFu-Messungen sowie periodische während der ersten 2 Jahre): 0,5–13 µl/m <sup>3</sup> ; Gruppe A: < 2 µl/m <sup>3</sup> (0–4 µl/m <sup>3</sup> , 10 ♂, 3 ♀); Gruppe B: 2–3,4 µl/m <sup>3</sup> (0–14 µl/m <sup>3</sup> , 6 ♂, 7 ♀); Gruppe C: > 3,5 µl/m <sup>3</sup> (0–40 µl/m <sup>3</sup> , 11 ♂)	k. A.	<b>LuFu:</b> FEV <sub>1</sub> sig. ↓ über die Schicht korreliert mit Expositionshöhe unabhängig von Alter und Rauchverhalten, nach 4 Jahren: durchschnittliche jährliche Abnahme der FEV <sub>1</sub> in Gruppe C sig. ↑ (standardisiert 65 ml vs 0 ml in Gruppe A), erhöhte Abnahme vor allem in den ersten beiden Studienjahren, <b>Asthma:</b> k. A. <b>Reizwirkung:</b> kein Unterschied der Häufigkeit von Symptomen an oberen/unteren Atemwegen	Wegman et al. 1982

FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IPDI: Isophorondiisocyanat; LOD: Detektionslimit; LuFu: Lungenfunktion; MDI: Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat; %MEF: maximaler expiratorischer Fluss bei 25/50 % der forcierten Vitalkapazität; %MMF: maximaler mittlerer expiratorischer Fluss; NDI: 1,5-Naphthylendiisocyanat; %PEF: expiratorischer Spitzenfluss; PI: Phenylisocyanat; STEL: Grenzwert für Kurzzeitexposition; TWA: zeitgewichteter Mittelwert

Tab. 4 Zusammenfassende Darstellung der NOAEC/LOAEC für verschiedene Endpunkte beim Menschen

Ø TWA (µl/m <sup>3</sup> )		Spitzenexpositionen	Endpunkt bzw. Effekte	Literatur
NOAEC	LOAEC			
<b>Lungenfunktion</b>				
0,9	1,9	6% der Arbeitszeit > 20 µl/m <sup>3</sup>	jährl. Abnahme des FEV <sub>1</sub>	Diem et al. 1982
1,05	k. A. m.	bis 2,5 µl/m <sup>3</sup> (20 µl/m <sup>3</sup> × h) 90 % der Messungen	Symptome (Giemen, vor allem bei Rauchern)	Clark et al. 2003
< 1,25	> 10 µl/m <sup>3</sup> × h	19 % der Messungen > 20 µl/m <sup>3</sup>	jährl. Abnahme des FEV <sub>1</sub> bei naiven Beschäftigten	Clark et al. 1998
1,7	8,2	bis 14 (bei NOAEC) / bis 80 µl/m <sup>3</sup>	Abnahme von %FEV <sub>1</sub> , %MMF, %MEF <sub>25</sub> , %MEF <sub>50</sub> und %PEF	Omae et al. 1992
2	> 2	bis 14 (bei NOAEC) / bis 40 µl/m <sup>3</sup>	jährl. Abnahme des FEV <sub>1</sub>	Wegman et al. 1982
2	k. A. m.	9 % der Messungen > 5 µl/m <sup>3</sup> und 1 % > 20 µl/m <sup>3</sup>	jährl. Abnahme des FEV <sub>1</sub> bei Ausschluss der Asthmafälle	Jones et al. 1992
2,3	k. A. m.	keine Messungen	jährl. Abnahme des FEV <sub>1</sub>	Bodner et al. 2001
4,4	k. A. m.	0,9 × und 0,5 × pro Schicht > 20 µl/m <sup>3</sup>	jährl. Abnahme von FEV <sub>1</sub> und FVC	Ott et al. 2000
k. A. m.	k. A. m.	stationär bis 10 µl/m <sup>3</sup>	Symptome, LuFu (jährl. Abnahme des FEV <sub>1</sub> )	Gui et al. 2014
<b>Reizwirkung</b>				
0,1 (LOD, 85–95 % aller Werte)	k. A. m.	stationär bis 10 µl/m <sup>3</sup>	Augenreizung: 6 Mo: 1/42; 12 Mo: 1/37	Gui et al. 2014
< 5 (6 h)	k. A. m.	Probandenstudie	keine Reizwirkung beschrieben	Vandenplas et al. 1999
bis 20 (30 min)	50 (30 min)	Probandenstudie	keine Geruchswahrnehmung	Henschler et al. 1962

FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; k. A. m.: keine Angabe möglich; LOD: Detektionslimit; LuFu: Lungenfunktion; %MMF: maximaler mittlerer expiratorischer Fluss; %MEF: maximaler expiratorischer Fluss bei 25/50 % der forcierten Vitalkapazität; %PEF: expiratorischer Spitzenfluss; TWA: zeitgewichteter Mittelwert

**Fazit:** Es liegen Daten zur Reizwirkung und zu Effekten auf die Lungenfunktion sowohl aus Probanden- als auch aus Arbeitsplatzstudien vor. Es wurde von Probanden nach 30-minütiger Exposition gegen 20 µl/m<sup>3</sup> kein Geruch wahrgenommen und auch keine Reizwirkung berichtet (Henschler et al. 1962). Bei kurzfristigen Expositionen (30 Minuten) ergeben sich bei 50 µl/m<sup>3</sup> erste Hinweise auf sensorische Irritationen (Henschler et al. 1962). In einer Arbeitsplatzstudie

(Gui et al. 2014) traten bei einem von 42 Beschäftigten nach sechs Monaten und bei einem von 37 Beschäftigten nach zwölf Monaten Augenreizungen auf, die wahrscheinlich auf die Expositionsspitzen von  $10 \mu\text{l}/\text{m}^3$  zurückzuführen sind. Daher ist davon auszugehen, dass beim Menschen unterhalb von  $5 \mu\text{l}/\text{m}^3$  keine Reizwirkung auftritt. Für den Endpunkt „Lungenfunktion“ lässt sich aus den Probandenstudien keine eindeutige NOAEC ableiten, da nach sechsstündiger Exposition gegen  $5 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  und anschließender 20-minütiger Exposition gegen  $20 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  noch eine geringfügige Zunahme des spezifischen Atemwegswiderstandes und eine verringerte maximale Ausatmung bei 25 % der forcierten Vitalkapazität ( $\text{MEF}_{25\%}$ ) zu beobachten waren (Vandenplas et al. 1999). Hierbei kann davon ausgegangen werden, dass diese Effekte wahrscheinlich auf die 20-minütige Exposition gegen  $20 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  zurückgeführt werden können. Diese Annahme wird unterstützt durch die Arbeitsplatzstudien, in denen nach Exposition im Bereich von 1 bis  $2 \mu\text{l}$  TDI/ $\text{m}^3$  keine veränderten Lungenfunktionsparameter mehr beobachtet werden. Die Daten beim Menschen sprechen daher insgesamt für einen Konzentrationsbereich von 1 bis  $2 \mu\text{l}$  TDI/ $\text{m}^3$  bei Expositionsdauern zwischen sechs und acht Stunden, in dem keine Reizwirkung und keine Effekte auf die Lungenfunktion zu beobachten waren. Sensorische Irritationen treten als akute Effekte in Konzentrationen ab ca.  $50 \mu\text{l}$  TDI/ $\text{m}^3$  auf. Dennoch muss angenommen werden, dass Expositionsspitzen effektverstärkend wirken und weitestgehend vermieden werden sollten. Tierexperimentelle Studien (Devos et al. 2016) legen nahe, dass die sensorischen Irritationen auf der Aktivierung des TRPA1-Kanals beruhen und neurogene Signalwege (Ausschüttung von Substanz P) an der Asthmaentstehung beteiligt sein können.

## 4.3 Allergene Wirkung

### 4.3.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Die hautsensibilisierende Wirkung von TDI wurde im Jahr 2015 in einem Nachtrag ausführlich dargestellt (Hartwig 2015). Seitdem sind keine weiteren Befunde hierzu veröffentlicht worden.

### 4.3.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

#### 4.3.2.1 Arbeitsplatzstudien

Seit dem Nachtrag von 1999 (Greim 1999) wurden neben einigen Berichten über vermutlich durch TDI verursachte Fälle von Atemwegserkrankungen ohne nähere Expositionsangaben (z. B. Barbinova und Baur 2006; Raulf-Heimsoth et al. 2013; Scheidler et al. 2013; Sharifi et al. 2013) auch mehrere Kohortenstudien über die Wirkung des TDI am Arbeitsplatz publiziert, in denen Angaben zur Erkrankungshäufigkeit und zur Exposition der betroffenen Beschäftigten gemacht werden (Bodner et al. 2001; Clark et al. 2003; Collins et al. 2017; Gui et al. 2014; Meredith et al. 2000; Middendorf et al. 2017; NIOSH 2000; Ott et al. 2000; Wang et al. 2017). Sowohl diese Studien als auch ältere, bereits in den Dokumentationen von 1984 (Henschler 1984) oder 1999 (Greim 1999) aufgeführte Untersuchungen (Clark et al. 1998; Diem et al. 1982; Jones et al. 1992; Omae et al. 1992; Wegman et al. 1974, 1977, 1982), bieten keine Möglichkeit zur Ableitung einer minimalen Induktionskonzentration. In den genannten Untersuchungen ist die Diagnostik zumeist unklar und ohne Sensibilisierungsnachweis; die Einstufung der „Asthma-Fälle“ erfolgt häufig (vor allem) anhand selbstberichteter Symptome. Zudem bieten die Studien keine hinreichende Expositionszuordnung. Es ist keine Studie verfügbar, in der bei einer definierten „Niedrig-Dosis-Gruppe“ keine Asthma-Fälle aufgetreten sind. Über Spitzenexpositionen wird durchgängig berichtet, aber diese wurden den Exponierten bzw. den Expositionsgruppen ebenfalls nicht eindeutig zugeordnet. Es ist daher nicht ersichtlich, ab wann Sensibilisierungen auftraten. Auch wurde eine Hautexposition sehr selten hinreichend berücksichtigt. Daher kann aus den vorliegenden Kohortenstudien keine wissenschaftlich hinreichend gesicherte NOAEC und damit kein MAK-Wert abgeleitet werden, der vor einer Sensibilisierung schützt.



#### 4.3.2.2 Auslöseschwelle bei Sensibilisierten

Bei bis zu 50 Minuten langen Provokationstests reagierte einer von 40 Patienten auf  $5\mu\text{l}/\text{m}^3$  (k. w. A.) (15-minütige Provokation), drei auf  $10\mu\text{l}/\text{m}^3$  (weitere 30-minütige Provokation) und acht auf  $20\mu\text{l}/\text{m}^3$  (nochmalige 5-minütige Provokation). Die übrigen Untersuchten zeigten keine Reaktionen; längere Expositionszeiten wurden jedoch nicht überprüft (Baur et al. 1994).

In einer Untersuchung wurde der Provokationstest während 30 Minuten mit  $5\mu\text{l}/\text{m}^3$  und anschließend 90 Minuten mit  $10\mu\text{l}/\text{m}^3$  (k. w. A.) bei acht Patienten mit Verdacht auf beruflich bedingtes Isocyanat-Asthma durchgeführt, wobei ein Patient reagierte. Drei der acht Patienten wiesen im vorangehenden Methacholin-Test bronchiale Hyperreaktivität auf (Barbinova und Baur 2006).

Von sechs untersuchten Personen mit Verdacht auf TDI-verursachtes Asthma reagierten zwei in einem jeweils 30 Minuten mit vier aufsteigenden TDI-Konzentrationen ( $5, 10, 20$  und  $30\mu\text{l}/\text{m}^3$ , k. w. A.) durchgeführten Provokationstest (Raulf-Heimsoth et al. 2013).

Die 45-minütige Provokation mit  $1\mu\text{l}/\text{m}^3$  (k. w. A.) führte bei drei von vier Patienten mit vermutetem TDI-Asthma zu keinem wesentlichen Abfall der  $\text{FEV}_1$ . Der vierte Patient zeigte aber eine Spätreaktion mit einem 23%igen Abfall des  $\text{FEV}_1$  und einem geringen Anstieg der Neutrophilen und Eosinophilen in der BALF. Bei diesem Patienten und bei einem der drei übrigen Patienten trat bei einer späteren dreiminütigen Provokation mit  $15\mu\text{l}/\text{m}^3$  zwar ein leichter Anstieg der Neutrophilen und Eosinophilen, aber keine Atemwegsreaktion auf (Lemière et al. 2002).

## 4.4 Genotoxizität

Seit dem Nachtrag aus dem Jahr 1999 sind zwei Studien zu diesem Endpunkt an Beschäftigten, die gegen ein 2,4-/2,6-TDI-Gemisch exponiert waren, publiziert worden.

Bei Beschäftigten aus der Kunststoffproduktion, die gegen das 2,4-/2,6-TDI-Gemisch (k. w. A.) im Konzentrationsbereich von  $7$  bis  $16\mu\text{g}/\text{m}^3$  exponiert waren, wurden in peripheren Lymphozyten eine statistisch signifikante Zunahme an Schwesterchromatidaustauschen (SCE), Mikronuklei und strukturellen Chromosomenaberrationen gemessen (Bilban 2004). In der Studie wurde jedoch nicht nach dem unterschiedlichen Altersbereich und dem unterschiedlichen Raucherstatus zwischen Exponierten und Kontrollpersonen adjustiert, so dass die Effekte nicht alleine auf die Exposition gegen das 2,4-/2,6-TDI-Gemisch zurückgeführt werden können.

In einer Studie wurden 42 Beschäftigte mit arbeitsplatzbezogenen Atemwegsbeschwerden (z. B. Kurzatmigkeit) nach fünf Tagen ohne Exposition gegen Diisocyanate in einem insgesamt 5-stündigen diagnostischen Provokationstest zwei Stunden gegen unterschiedliche Diisocyanate (MDI, TDI oder HDI) exponiert. Zehn Beschäftigte wurden dabei 30 Minuten lang gegen 2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %) in einer Konzentration von  $5\mu\text{l}/\text{m}^3$ , anschließend 30 Minuten lang gegen  $10\mu\text{l}/\text{m}^3$  und nach jeweils 90-minütiger Unterbrechung dann nochmals jeweils für 30 Minuten gegen  $20\mu\text{l}/\text{m}^3$  sowie gegen  $30\mu\text{l}/\text{m}^3$  exponiert. Alle Teilnehmer der Studie wurden medizinisch vorab in Bezug auf Lungenfunktion, Methacholin-Test und Prick-Test untersucht. Das Blut wurde vor, sowie 30 Minuten und 19 Stunden nach der Exposition analysiert. DNA-Doppelstrangbrüche in den Lymphozyten wurden direkt nach der Blutentnahme gemessen. Zehn Personen mit leichtem Asthma oder bronchialer Hyperreaktivität, die beruflich nicht gegen Diisocyanate exponiert waren, dienten als Kontrollpersonen, die aber auch im Versuch gegen die unterschiedlichen Diisocyanate exponiert wurden. Während der Expositionsdauer zeigten 17 % der 42 Beschäftigten asthmatische Reaktionen, dagegen keiner in der Kontrollgruppe. Sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den Beschäftigten wurde nach der Exposition gegen die unterschiedlichen Diisocyanate im Mittel zu keinem Zeitpunkt eine Zunahme an DNA-Doppelstrangbrüchen beobachtet (Marczynski et al. 2005).

## 4.5 Kanzerogenität

### 4.5.1 Kohortenstudien

Es liegen zu den Kohorten aus England/Wales, aus Schweden und aus den USA (siehe Greim 1999) jeweils eine Nachfolgeuntersuchung zur Sterblichkeit an Tumorerkrankungen und zu den Krebsinzidenzen vor.

Die Mortalität (Zeitraum 1958–1998) und die Neuerkrankung (Zeitraum 1971–1994) an Tumoren wurden in einer Kohortenstudie in England und Wales an insgesamt 8288 Frauen und Männern von elf PU-produzierenden Betrieben untersucht, die zumindest zeitweise von 1958 bis 1979 und insgesamt mindestens sechs Monate dort gearbeitet hatten. Für 1195 von 1436 Kohortenmitgliedern, die Ende 1986 (Ende der ursprünglichen Beobachtungsperiode) noch beschäftigt waren, konnte die Arbeitsgeschichte innerhalb der Fabriken aktualisiert werden. Auf Basis der Expositionsdaten, die für die „MRC Isozyanat-Studie“ von 1978–1986 erhoben worden waren, wurden 4612 Betriebs-/Abteilungs-/Job-Kombinationen definiert. Von einem Arbeitshygieniker wurden hiervon 189 als „höher“ (8-Stunden-Mittelwerte von über  $4\ \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  oder Expositionsspitzen über  $10\ \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  an den meisten Tagen), 701 als „niedriger“ exponiert (8-Stunden-Mittelwerte 1,5 bis  $4\ \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  oder Expositionsspitzen gelegentlich über  $5\ \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$ ) und 3628 als „gering bis nicht exponiert“ eingestuft. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hatten die dort beschäftigten Frauen eine erhöhte Sterblichkeit an Lungenkrebs (35 beobachtete Fälle, 19 erwartete Fälle, standardisiertes Mortalitätsverhältnis (SMR): 181) und die Männer insgesamt eine erhöhte Sterblichkeit, sowie an Leukämien und an nicht malignen Erkrankungen der Atemwege. Für Lungenkrebs zeigten sich keine klaren Trends nach Jahren seit Arbeitsbeginn (stratifiziert nach Geschlecht) oder Jahren der Beschäftigung mit „höherer“ oder „niedrigerer“ Exposition (adjustiert für Geschlecht). In der kleinen Gruppe von 90 exponierten Frauen wurde kein Lungenkrebs-Todesfall beobachtet (0,49 erwartet). Nur ca. 1% der Kohortenmitglieder waren länger als fünf Jahre „höher“ und nur ca. 5% länger als fünf Jahre „niedriger“ exponiert. Informationen zur dermalen Exposition wurden nicht erfasst. Daten zu Änderungen der Expositionskonzentration über den Beobachtungszeitraum oder zu Rauchgewohnheiten lagen nicht vor (Sorahan und Nichols 2002).

In einer weiteren Kohortenstudie wurde im Zeitraum von 1959 bis 1998 in neun schwedischen PU-herstellenden Betrieben die Mortalität und die Krebsinzidenz bei insgesamt 4175 Frauen und Männern untersucht, die zwischen 1959 und 1987 mindestens ein Jahr beschäftigt waren. Die durchschnittlichen Konzentrationen waren ab 1965 unterhalb von  $100\ \mu\text{g TDI}/\text{m}^3$  und Ende der 1980er Jahre unterhalb von  $20\ \mu\text{g TDI}/\text{m}^3$ . Für MDI lagen die Konzentrationen unter  $10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Expositionsspitzen bis  $3000\ \mu\text{g TDI}/\text{m}^3$  und  $350\ \mu\text{g MDI}/\text{m}^3$  wurden gemessen. Die Expositionskonzentrationen nahmen über die Jahre stetig ab. Umfangreiche Konzentrationsmessungen wurden 2000/2001 vorgenommen. In 13 Betrieben wurden durchschnittliche Konzentrationen von 0,01 bis  $52\ \mu\text{g Gesamt-Isocyanate}/\text{m}^3$  (Median  $4\ \mu\text{g Gesamt-Isocyanate}/\text{m}^3$ ) gemessen. Die Exposition gegen TDI und MDI wurde für jeden Arbeitsplatz und jede Aufgabe von Arbeitshygienikern für jedes Kalenderjahr bis 1987 kategorisch (keine, niedrige oder zeitweilige Exposition) bewertet. Eine Exposition nach 1987 wurde ignoriert. Über den gesamten Zeitraum waren 1679 Kohortenmitglieder exponiert. Es wurde keine erhöhte Mortalität aufgrund von malignen Tumoren insgesamt oder obstruktiven Lungenerkrankungen festgestellt. Bei Frauen wurde eine statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit an Lungentumoren beobachtet (SMR: 3,52; 95%-KI 1,69–6,48). Von den zwölf Lungenkrebs-Neuerkrankungen entfielen sechs Fälle auf die Expositionsgruppe „keine oder niedrige Exposition“ (standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR): 4,00) und drei auf die Gruppe, die länger als fünf Jahre exponiert waren (SIR: 4,76). In einer zusätzlichen eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurde keine Assoziation zwischen PU-Staub und Lungenkrebs bei Frauen beobachtet (Mikoczy et al. 2004).

In einer US-amerikanischen Kohortenstudie wurde die Sterblichkeit von 4545 Beschäftigten, welche in einem von vier PU-produzierenden Betrieben vom Beginn der PU-Herstellung (zwischen 1958 und 1965) bis zur Schließung eines Betriebes (1982) oder dem Zeitpunkt der ursprünglichen Datenerhebung (1984) mindestens drei Monate in Abteilungen oder bei Tätigkeiten exponiert waren, untersucht. Die TDI-Konzentrationen nahmen in allen Betrieben über die Jahre deutlich ab, z. B. in einem Betrieb von  $360\ \mu\text{g}/\text{m}^3$  im Jahr 1965 auf 15 bis  $20\ \mu\text{g}/\text{m}^3$  im Jahr 1982. Der Vitalstatus wurde bis zum Ende des Jahres 2011 aktualisiert. NIOSH-Industriehygieniker entwickelten auf Basis von historischen Messwerten sowie Expositionsmessungen, die von 1984–1985 für das erste Follow-up in drei der vier Betriebe durchgeführt wurden, eine Zeit-spezifische Expositionsmatrix für TDI. Diese war für Betrieb A betriebsweit; für die Betriebe B und D wurde eine Aufgaben-spezifische und für Betrieb C eine Abteilungs-spezifische Matrix in jeweils vier bis sechs

Kategorien zusammengefasst. Mit Hilfe dieser Expositionsmatrix und der Arbeitsgeschichten der Kohortenmitglieder wurde die kumulative Exposition gegen TDI in  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Tage}$  geschätzt und für die Analysen zehn Jahre „gelaggt“. Für 376 Kohortenmitglieder fehlten die hierfür notwendigen Details der Arbeitsgeschichte, für 530 Kohortenmitglieder, die zum Zeitpunkt der Erfassung der Arbeitsgeschichte noch exponiert waren, endete die Exposition, die in die Analyse mit eingegangen ist, im Jahr 1984. Mehrere Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt (Verwendung von bundesstaatlichen statt nationalen Referenzraten; Ausschluss von Kohortenmitgliedern mit einer Beschäftigungsdauer von weniger als einem Jahr; Annahme der weiteren Exposition der im Jahr 1984 noch exponierten Kohortenmitglieder bis zum 65. Lebensjahr). Zusätzlich wurde die Beschäftigungsdauer in Fertigstellungsbereichen analysiert. Über 50 % der Kohortenmitglieder hatten eine Beschäftigungs- und Expositionsdauer von weniger als einem Jahr. Die Lungenkrebssterblichkeit war statistisch signifikant erhöht (Männer: SMR: 1,30; 95-%-KI 1,01–1,64; Frauen: SMR: 2,27; 95-%-KI 1,70–2,96), nach Ausschluss von Kurzzeitarbeitern war das SMR 1,78. Das SMR für Lungenkrebs nach „gelaggtter“ Beschäftigungsdauer und kumulativer Exposition stieg über die ersten Quartile an, fiel dann im vierten Quartil ab, war jedoch noch immer statistisch signifikant erhöht. Geschlechtsspezifische Analysen zeigten ein für Männer und Frauen ähnliches Muster, die SMRs für Frauen waren jedoch deutlich höher. Nach Ausschluss der Kurzzeit-Kohortenmitglieder war keine Assoziation zwischen Lungenkrebs-Neuerkrankungen mit „gelaggtter“ Beschäftigungsdauer oder kumulativer Exposition erkennbar. Eine statistisch signifikante Assoziation zeigte sich für Lungenkrebs-Neuerkrankungen und „gelaggte“ Beschäftigungsdauer in Fertigstellungsbereichen, nicht jedoch für „gelaggte“ Beschäftigungsdauer in Fertigstellungsbereichen mit Schneidearbeiten. Fast alle an Lungenkrebs verstorbenen Frauen, aber nur wenige Männer, waren im Fertigstellungsbereich beschäftigt. Statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeiten wurden auch für Kehlkopfkrebs, Brustkrebs, Gehirntumore und Non-Hodgkin-Lymphome berichtet (Pinkerton et al. 2016).

**Fazit:** Zusammenfassend zeigte sich konsistent in allen drei Kohortenstudien ein statistisch signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten in PU-produzierenden Betrieben, besonders unter Frauen. Zwar fehlen Angaben zu den individuellen Rauchgewohnheiten, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die erhöhten Risiken durch Rauchgewohnheiten zu erklären sind. Die Lungenkrebsrisiken waren nicht mit Beschäftigungsdauer oder kumulativer Exposition gegen TDI assoziiert. Die Schwächen der Expositionsschätzungen, fehlende Adjustierung für Rauchgewohnheiten sowie ein Healthy-Worker-Survivor-Effekt könnten hierzu beigetragen haben. Die Assoziation mit der Beschäftigungsdauer im Fertigstellungsbereich könnte auf eine Bedeutung der dermalen Exposition hinweisen, welche in keiner der Expositionsschätzungen berücksichtigt worden war.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

Daten zur akuten Toxizität sind ausführlich im Nachtrag aus dem Jahr 1999 (Greim 1999) dargestellt. Eine neue Studie wird im Folgenden beschrieben.

Im Rahmen einer umfangreichen Studie zur atemwegssensibilisierenden Wirkung wurden jeweils vier Brown-Norway-Ratten oder Wistar-Ratten (nicht sensibilisiert) gegen 0, 5, 21, 81, 110 oder 113 mg 2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  (80 % : 20 %; 690, 2898, 11 178, 15 180, 15 594  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ ) 30 Minuten nur über die Nase exponiert und anschließend 15 Minuten nachbeobachtet. Untersucht wurden das Atem-Minuten-Volumen und die Atemfrequenz. Beide Parameter nahmen innerhalb der 30-minütigen Expositionsdauer konzentrationsabhängig um 20 bis 75 % ab. Bei den Brown-Norway-Ratten erreichten die Werte beider Parameter bis zu einer Konzentration von 21 mg/ $\text{m}^3$  wieder die Werte der Kontrollgruppe. Bei den Wistar-Ratten wurden für beide Parameter die Werte der Kontrolltiere nach 15-minütiger Nachbeobachtungszeit nicht erreicht. Die %-Werte für das Atem-Minuten-Volumen erreichten in der 21-mg/ $\text{m}^3$ -Konzentrationsgruppe die Werte der 5-mg/ $\text{m}^3$ -Konzentrationsgruppe, aber nicht 100 % des Ausgangswertes. Diese Effekte werden als Beleg für eine irritative Stimulierung der alveolären Rezeptoren gesehen (Pauluhn 2014).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Je vier Swiss-Webster-Mäuse wurden drei Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen Konzentrationen von 7 bis 1180  $\mu\text{l}$  2,4-TDI/ $\text{m}^3$  exponiert. Ab 23  $\mu\text{l}$  2,4-TDI/ $\text{m}^3$  nahm die Atemfrequenz ab. Innerhalb der fünf Tage trat dieser Effekt auch zeitabhängig auf. Die Mäuse erholten sich über Nacht nicht. Die Respirationsrate sank konzentrationsabhängig auf bis zu 20 % ab. Nach einer Exposition gegen 31  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ , drei Stunden pro Tag, drei Tage lang, traten keine histopathologischen Veränderungen auf (Sangha und Alarie 1979).

Je acht männliche C57Bl/6-Mäuse wurden eine Stunde pro Tag, fünf Tage lang gegen 0; 1,1; 1,5 oder 2,4 mg 2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %)/ $\text{m}^3$  (160, 210 oder 340  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ ) exponiert. Als Parameter für die sensorische und pulmonale Irritation wurden Atemfrequenz, „break after inspiration“ (TB), „pause after expiration“ (TP), „time of inspiration“ (TI), „time of expiration“ (TE), „mid-expiratory flow“ (VD) und „tidal volume“ (VT) gemessen. Ab der niedrigsten Konzentration nahmen TB, TI, TE, VT und VD zu und die Atemfrequenz ab. Die Effekte waren am stärksten am ersten Tag in den beiden unteren Konzentrationsgruppen. In der höchsten Konzentrationsgruppe verstärkten sich die Effekte mit der Zeit (Lindberg et al. 2011).

Sprague-Dawley-Ratten und CD-1-Mäuse wurden zwei Jahre lang an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen 0, 50 oder 150  $\mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  (80 % : 20 %) exponiert. In beiden Konzentrationsgruppen kam es bei den Mäusen zu nekrotischer und chronischer Rhinitis, Sinusitis und Reizeffekten der tieferen Atemwege, wie Pneumonitis und Bronchitis. Bei den männlichen Tieren wurden nach Exposition gegen 150  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  zusätzlich Laryngitis, Tracheitis und Reizeffekte an den Augen (Keratitis) beobachtet. Die Reizeffekte waren im Vergleich zu den weiblichen Tieren stärker ausgeprägt. Die Inzidenzen zu den unterschiedlichen Schweregraden der Rhinitis sind in [Tabelle 5](#) dargestellt (Hazleton Laboratories 1986). Da alle Mäuse ab 50  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  Rhinitis in unterschiedlich starker Ausprägung hatten, lässt sich für diesen Endpunkt keine NOAEC ableiten und auch keine Benchmark-Berechnung durchführen. Bei den Ratten trat ebenfalls ab der niedrigsten Konzentration Rhinitis hauptsächlich im vorderen Bereich der Nasenhöhle mit unterschiedlichem Schweregrad auf. Im Gegensatz zu den Mäusen hatte keine Ratte eine nekrotische Rhinitis oder schwere Schädigungen des Nasenepithels (Schweregrad 4). Bei den männlichen Ratten waren die Inzidenzen bei 50  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  in der gleichen Größenordnung wie bei den Kontrolltieren, so dass die Autoren eine NOAEC von 50  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  für die männliche Ratte diskutieren. Eine NOAEC ist für die weibliche Ratte nicht ableitbar. Aus den Angaben der Inzidenzen ist ersichtlich, dass die weiblichen empfindlicher als die männlichen Ratten reagierten (Hazleton Laboratories 1984).

Da für die weiblichen Ratten keine NOAEC erhalten wurde, ist eine Benchmark-Berechnung durchgeführt worden. Die Inzidenzen für Rhinitis in allen Schnittebenen ohne die Tiere der Zwischenuntersuchungen sind im Bericht nicht enthalten. Zusätzlich zu den Rhinitis-Inzidenzen der weiblichen Ratten in [Tabelle 5](#) (alle Schnittebenen mit Zwischenuntersuchungen nach 6, zwölf und 18 Monaten) sind Inzidenzen für die Tiere, die bis zur Beendigung des Versuchs überlebten (terminal) für Rhinitis im vorderen Nasenabschnitt angegeben (Kontrolle: 10/35, 50  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ : 11/26, 150  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ : 26/36). Bei Verwendung der Rhinitis-Inzidenzen aller Tiere wird eine supralineare Konzentrations-Wirkungs-Kurve erhalten (siehe [Abbildung 1](#)), für die die Benchmark-Berechnung problematisch ist. Aus den terminalen Daten wurde die Benchmarkdosis für eine Zusatzinzidenz von 5 % ( $\text{BMD}_{05}$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (extra risk) und die  $\text{BMDL}_{05}$  (untere 95%-Vertrauensgrenze der  $\text{BMD}_{05}$ ) berechnet. [Abbildung 2](#) zeigt die Benchmark-Berechnung für den Endpunkt Rhinitis für die weiblichen Ratten. Die  $\text{BMD}_{05}$  liegt zwischen 8 und 23  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  und die  $\text{BMDL}_{05}$  zwischen 3 und 14  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ . Das beste Modell (niedrigster AIC-Wert) ist das Logistic-Modell, der p-Wert beträgt 0,97. Es ergibt eine  $\text{BMD}_{05}$  von 13  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  und eine  $\text{BMDL}_{05}$  von 10  $\mu\text{l}/\text{m}^3$ . Das Probit-Modell ergibt fast identische Werte.

**Tab. 5** Inzidenzen der unterschiedlichen Grade an Rhinitis bei Ratten (mit Zwischenuntersuchungen) und Mäusen (ohne Zwischenuntersuchungen) nach zweijähriger inhalativer Exposition gegen 2,4-/2,6-TDI-Gemisch (Hazleton Laboratories 1984, 1986)

	0 µl/m <sup>3</sup>				50 µl/m <sup>3</sup>				150 µl/m <sup>3</sup>			
	Ratte		Maus		Ratte		Maus		Ratte		Maus	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Rhinitis												
Grad 0	71	93	0	0	61	55	0	0	25	39	0	0
1	49	28	1	0	52	62	9	3	61	71	1	0
2	1	0	2	4	2	5	17	18	28	10	2	0
3	0	2	4	2	1	1	23	24	0	1	18	11
4	0	0	1	0	0	0	26	27	0	0	32	29
5	k.A.	k.A.	0	0	k.A.	k.A.	6	10	k.A.	k.A.	14	20
nekrotische Rhinitis	k.A.	k.A.	0	0	k.A.	k.A.	4	8	k.A.	k.A.	22	29
Grade 1 bis 5 und nekrotische Rhinitis	50/121	30/123	8/90	6/90	55/126	68/123	85/90	90/90	89/114	82/121	89/90	89/90
Grad 1 bis 5 in %	41	24	9	7	47	55	94	100	77	68	99	99

Grad 0: unauffällig, keine entzündlichen Effekte in den verschiedenen Bereichen;

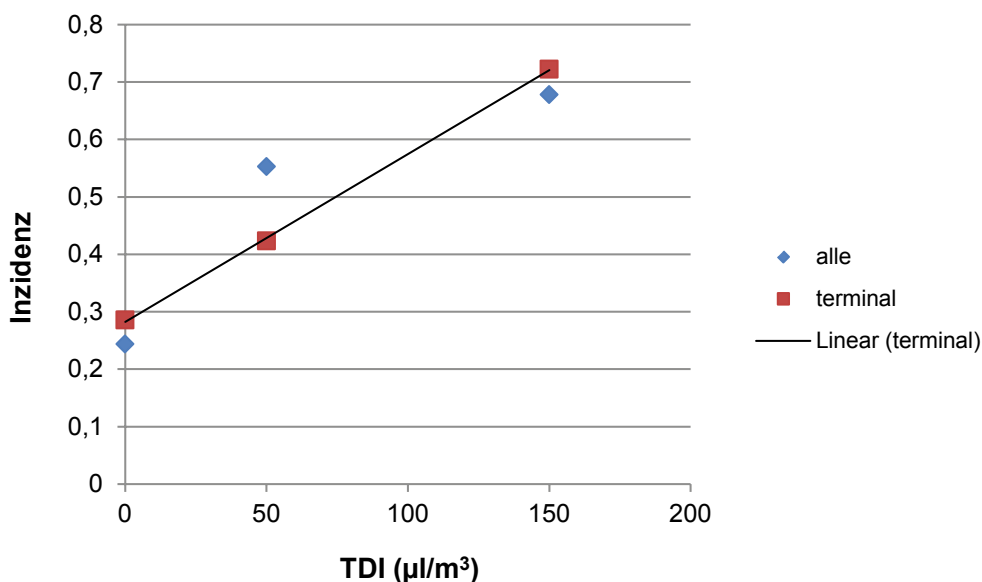
Grad 1: geringfügige Rhinitis, Entzündung meist nur in einem Bereich, epitheliale Veränderungen, geringe Ansammlung von Leukozyten;

Grad 2: mäßige Rhinitis, Entzündung der Mukosa in einem Bereich oder große Areale in zwei Bereichen, zusätzlich katarrhalische Entzündung;

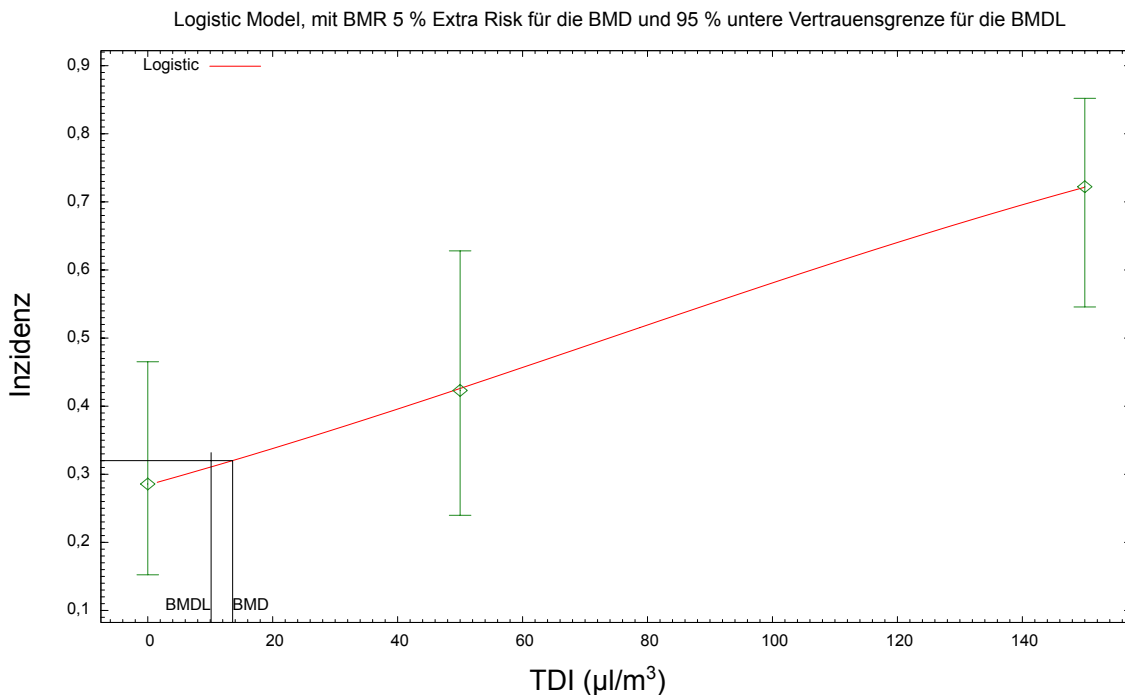
Grad 3: deutliche Rhinitis, erhebliche Entzündung in allen 3 Bereichen der Nasenhöhle;

Grad 4: (nur Maus) nekrotische Rhinitis, schwere Schädigung der Nasenhöhle mit Nekrosen und Narbenbildung;

Grad 5: (nur Maus): schwere nekrotische Rhinitis, Verformung der Nasentubinalien, bei einigen Mäusen Todesursache



**Abb. 1** Inzidenzen für alle Rhinitisschweregrade (1–3) in der ganzen Nase der weiblichen Ratten (empfindlicher als männliche)



**Abb. 2** Benchmark-Berechnung für den Endpunkt Rhinitis für die weiblichen Ratten

## 5.3 Allergene Wirkung

### 5.3.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Die hautsensibilisierende Wirkung von TDI wurde im Nachtrag aus dem Jahr 2015 ausführlich dargestellt (Hartwig 2015).

### 5.3.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Obwohl bisher kein Tiermodell zum Nachweis einer sensibilisierenden Wirkung auf den Atemtrakt validiert ist, wurden zahlreiche Studien zumeist am Meerschweinchen mit intradermaler, dermaler, rein inhalativer oder einer kombinierten intradermalen und inhalativen Induktion durchgeführt. Diese können zur Unterstützung der Daten beim Menschen dienen. Während die inhalative Auslösung mit TDI nur selten zu spezifischen Reaktionen vom Soforttyp führte, waren entsprechende Reaktionen bei Auslösung mit z.B. an Meerschweinchenalbumin konjugiertem TDI reproduzierbar. In tierexperimentellen Untersuchungen führte die topische Applikation von TDI bei intranasaler oder intratrachealer Reexposition zu Atemwegsreaktionen, entzündlichen Veränderungen an der Bronchialschleimhaut oder zu einem Anstieg des Gesamt- oder des TDI-spezifischen IgE (z. B. Ban et al. 2006; Fukuyama et al. 2008; Selgrade et al. 2006; Tarkowski et al. 2007; Vanoirbeek et al. 2004, 2008, 2009 a, b).

#### 5.3.2.1 Inhalative Aufnahme

Aus einigen Untersuchungen konnten Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich der wiederholten inhalativen Induktion abgeleitet werden, wobei als niedrigste wirksame TDI-Konzentration Werte zwischen 20 und etwa 400 µl/m<sup>3</sup> (0,15–2,6 mg/m<sup>3</sup>) und NOEC zwischen 2 und 30 µl/m<sup>3</sup> (0,015–0,23 mg/m<sup>3</sup>) ermittelt wurden. Im Tiermodell wird die spezifische respiratorische Sensibilisierung oft ebenfalls von unspezifischer bronchialer Hyperreaktivität begleitet (Schupp und Collins 2012; siehe auch Greim 1999).

In einem modifizierten Local Lymph Node Assay mit inhalativer Applikation zur Untersuchung von atemwegssensibilisierenden Stoffen wurden Gruppen zu je sechs BALB/c-Mäusen an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 45, 90, 180 oder 360 Minuten gegen durchschnittlich 7,4 mg 2,4-TDI/m<sup>3</sup> (Reinheit 80 %) exponiert. Drei Tage später wurden mandibuläre und aurikuläre Lymphknoten entnommen und die Lymphozytenproliferation nach ex-vivo vorgenommener Markierung mit [<sup>3</sup>H]-Thymidin ermittelt. Während der Stimulationsindex für die Lymphozyten der aurikulären Lymphknoten erst in der 180 Minuten exponierten Gruppe den dreifachen Wert der Kontrollgruppe überschritt, war dies bei den Lymphozyten der mandibulären Lymphknoten bereits in der am kürzesten exponierten Gruppe der Fall (Arts et al. 2008).

Bei weiblichen C57BL/6-Mäusen wurde an zwölf aufeinanderfolgenden Wochentagen eine jeweils vierstündige inhalative Induktionsbehandlung mit 50 µl 2,4-/2,6-TDI-Gemisch/m<sup>3</sup> vorgenommen. Einen Tag später wurden bei den Tieren Gesamt-IgE und TDI-spezifisches IgG sowie einige Cytokine bestimmt (Gruppe A). Bei einer zweiten gleichartig vorbehandelten Gruppe erfolgten diese Bestimmungen zwei Wochen nach der Induktionsbehandlung (Gruppe B). In einer dritten Gruppe (C) wurde nach der zweiwöchigen Pause an drei aufeinanderfolgenden Tagen eine wiederum jeweils vierstündige Auslösebehandlung mit der gleichen Konzentration vorgenommen. Nur gegen Luft exponierte (Gruppe D) und nur zur Auslösung gegen 2,4-/2,6-TDI-Gemisch exponierte Tiere (Gruppe E) dienten als Kontrollen. Bei den Tieren der Gruppen A und C fanden sich im Vergleich zur Gruppe B und zu den Kontrollgruppen vermehrt Eosinophile im Nasenraum. Die Cytokine IL-4, IL-5, IL-13 und IFN-γ waren bei den Tieren dieser Gruppen im Vergleich zur Gruppe D bzw. zur Gruppe E vermehrt. Tiere der Gruppe A wiesen im Vergleich zur Gruppe D direkt nach der letzten Induktionsbehandlung einen Anstieg der „baseline enhanced pause“ (PenH) und der Einatemzeit sowie eine verringerte Atemfrequenz auf (Johnson et al. 2007).

Weibliche C57BL/6-Mäuse wurden sechs Wochen (vier Stunden täglich, fünf Tage pro Woche) zur inhalativen Induktionsbehandlung über die Nase gegen 20 µl 2,4-/2,6-TDI-Gemisch/m<sup>3</sup> (80 % : 20 %) exponiert. Zwei Wochen später erfolgte eine einstündige Auslösebehandlung mit diesem Gemisch. Einen Tag danach war die Atemwegshyperreaktivität (PenH nach Inhalation von 50 mg Methacholin/ml) bei den sensibilisierten Tieren gegenüber drei Kontrollgruppen (nur Exposition gegen Luft, nur Auslösebehandlung, sensibilisierte Tiere ohne Auslösebehandlung) deutlich erhöht. Das Gesamt-IgE war bei den Tieren gegenüber den Kontrollen etwa 10-fach erhöht; die einmalige, zweistündige Exposition gegen 500 µl/m<sup>3</sup> hatte diesbezüglich keinen statistisch signifikanten Effekt. TDI-spezifisches IgG war hingegen sowohl bei den subakut als auch bei den einmalig vorbehandelten Tieren erhöht. Bei den Tieren mit sechswöchiger Induktionsbehandlung fanden sich in Nase und Lunge Infiltrationen von Lymphozyten, Neutrophilen und Eosinophilen. Die Sekretion von IL-4, IL-5, IFN-γ und TNF-α war nur in der subakut exponierten Gruppe erhöht (Matheson et al. 2005 b).

Gruppen zu elf bis zwölf männlichen Hartley-Meerschweinchen wurden zur Induktion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils drei Stunden über die Nase gegen 1290–1400 µl 2,4- oder 2,6-TDI/m<sup>3</sup> exponiert. Zwei Wochen später folgte eine dreiwöchige Phase, in der die Tiere zunächst einmal pro Woche eine Stunde gegen 18–46 µl/m<sup>3</sup> des zur Induktion verwendeten oder des anderen Isomers (erste und zweite TDI-Provokation) exponiert wurden. In der dritten Woche folgte eine Auslösebehandlung mit dem Aerosol eines TDI-Meerschweinchenalbumin-Konjugats. Eine Irritation des Atemtraktes wurde nur während der Induktionsphase beobachtet. Sofortreaktionen (gemessen am Anstieg der Atemfrequenz) waren bei der ersten Provokation bei den vorbehandelten Tieren nicht häufiger als bei den Kontrolltieren (jeweils maximal eines bis zwei der Tiere). Bei der zweiten TDI- und der Konjugat-Provokation reagierte in den einzelnen Gruppen eines bis fünf bzw. vier bis fünf der vorbehandelten und maximal eines der Kontrolltiere, ohne einen Unterschied hinsichtlich der beiden Isomere. Spätreaktionen nach 2–16 Stunden traten auch bei bis zu 80 % der Kontrolltiere auf (Shiotsuka et al. 2000), so dass die Befunde nicht aussagefähig sind.

### 5.3.2.2 Konsekutive Aufnahme (dermal – inhalativ)

In einer umfangreichen Studie an sechs Gruppen zu je vier Brown-Norway-Ratten wurde die Induktion in allen sechs Gruppen im Hauptversuch dermal am ersten Tag und sieben Tage später erneut mit 100 µl einer 2%igen 2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %)-Zubereitung in Aceton durchgeführt. Eine inhalative Exposition erfolgte zwei Wochen nach der dermalen Induktionsbehandlung bei drei Gruppen (A1–A3) zunächst dreimalig im Abstand von zwei Wochen

mit 80–85 mg 2,4-/2,6-TDI-Gemisch/m<sup>3</sup> (11 040–11 730 µl/m<sup>3</sup>) über einen Zeitraum von jeweils 30 Minuten als Priming. Weitere zwei Wochen später erfolgte eine Auslösebehandlung mit gleicher Konzentration, jedoch über jeweils 10 (A1), 30 (A2) bzw. 60 (A3) Minuten. Bei den übrigen drei Gruppen (B1–B3) wurde die letztgenannte Auslösebehandlung zwei Wochen nach der dermalen Induktionsbehandlung ohne vorangehendes Priming vorgenommen. Als Endpunkte dienten die Lungenfunktion (Ganzkörperplethysmographie), das exhalierete Stickstoffmonoxid (eNO) und die Analyse der neutrophilen Granulozyten in der BALF. In der jeweils einen Tag nach der letzten Auslösebehandlung gewonnenen BALF fanden sich in den Gruppen im Vergleich zur dermal mit Vehikel vorbehandelten Kontrolle konzentrationsabhängig ein signifikant ( $p < 0,01$ ) erhöhter Anteil an neutrophilen Granulozyten, am ausgeprägtesten in der Gruppe A3. In den Gruppen A2 sowie B2 und B3 war der Anteil der neutrophilen Granulozyten gegenüber den Kontrolltieren ohne statistische Signifikanz erhöht. In der Gruppe A3 waren auch das eNO (etwa 20 Stunden nach der Auslösebehandlung), das Lungengewicht und der Proteingehalt in der BALF statistisch signifikant erhöht. In der Gruppe A1 war auch der Proteingehalt in der BALF und in den Gruppen A1 und A2 das eNO gegenüber den Kontrollen erhöht ( $p < 0,05$ ). In der Gruppe A3 (nicht aber in den Gruppen A1 und A2) zeigte sich auch PenH („enhanced pause“, als Maß für die Apnoedauer) erhöht, mit einem Maximum zwischen etwa drei und fünf Stunden nach der Auslösebehandlung. Aus dem sich aus der 10-minütigen Exposition ergebenden Wert für  $c \times t$  in Höhe von 1000 mg 2,4-/2,6-TDI-Gemisch/m<sup>3</sup>  $\times$  Minute wurde anhand von Korrekturfaktoren für die interindividuelle Suszeptibilität des Menschen (Faktor 10), einer Ratten-zu-Mensch-Adjustierung (Faktor 3 für Berücksichtigung der obligaten Nasenatmung bei der Ratte im Verhältnis zum Menschen sowie Faktor 3 für unterschiedliche Empfindlichkeit der Spezies) und bezogen auf die achtstündige Exposition am Arbeitsplatz eine NOAEC in Höhe von etwa 0,02 mg/m<sup>3</sup> (3 µl/m<sup>3</sup>) abgeleitet (1000 mg/m<sup>3</sup>  $\times$  min  $\times$  1/480 min  $\times$  1/(10  $\times$  3  $\times$  3)) (Pauluhn 2014).

Brown-Norway-Ratten wurden am ersten und siebten Tag topisch mit 1% TDI (k. w. A.) in Aceton/Olivenöl behandelt. Zwei, vier und sechs Wochen später folgten 30-minütige inhalative Expositionen gegen 70 mg TDI/m<sup>3</sup> (9660 µl/m<sup>3</sup>). Zwei weitere Wochen später wurden nochmals 30-minütige Provokationen mit 1,5; 6; 20 oder 70 mg TDI/m<sup>3</sup> vorgenommen. Hinsichtlich der am Folgetag vorgenommenen histopathologischen Untersuchung, der Analyse der BALF und dem Gewicht der Lungen-assoziierten Lymphknoten wurden 6 mg TDI/m<sup>3</sup> als NOAEC für die Reaktionsauslösung angesehen (Schupp und Collins 2012).

In einem Mausmodell mit dermalen Induktion und nasaler Provokation wurden auch B-Lymphozyten als Mediatoren der allergischen Reaktion erkannt, ohne dass IgE und T-Lymphozyten bzw. von ihnen sezernierte Cytokine beteiligt waren (De Vooght et al. 2013; Haenen et al. 2015).

Bei männlichen BALB/c-Mäusen, die zweimal täglich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durch topische Vorbehandlung mit 1% 2,4-TDI (in Aceton/Olivenöl, 4:1; je 100 µl auf Abdomen und Pfoten) sensibilisiert wurden, führte die eine Woche nach der Vorbehandlung durchgeführte intratracheale Auslösung mit Glutathion-TDI-Addukten (50 µl Lösung mit einem äquivalenten TDI-Gehalt von 150 µg), zu einem Anstieg der Neutrophilen in der Lungenlavage-Flüssigkeit. Ein ähnlicher Effekt war bei naiven Tieren bei Applikation etwa der doppelten Menge an konjugiertem TDI zu beobachten (Valstar et al. 2004).

Am Tag eins und acht wurde männlichen BALB/c-Mäusen dermal 20 µl 0,5% 2,4-TDI/Ohr oder die Vehikel-Kontrolle Aceton:Olivenöl (3:2) appliziert. Ab Tag 15 erhielten die Mäuse anschließend einmal pro Tag, fünf Tage pro Woche, fünf Wochen lang 40 µl 0,1% 2,4-TDI intranasal instilliert. Einen Tag nach der letzten Instillation wurde die Hyperreaktivität auf Methacholin und die Lunge untersucht, sowie Entzündungsparameter gemessen. Immunologische Parameter wurden in der BALF, im Lungengewebe, im Blut und den Lymphknoten bestimmt. Ausgewertet wurden drei Gruppen: Kontrolle (ohne 2,4-TDI-Behandlung), Vehikel/2,4-TDI und 2,4-TDI/2,4-TDI (dermal/intranasal). In den Lymphknoten wurde eine signifikante Zunahme der dendritischen Zellen (CD11b+), der T- und B-Zellen in beiden Behandlungsgruppen gemessen. Die Gesamtzahl an Leukozyten war nicht erhöht. In den Lungen waren die CD3+-Helferzellen von den Tieren der beiden Behandlungsgruppen nicht erhöht im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe. Die Ex-vivo-Stimulation von Lymphozyten (aurikulär) aus beiden Behandlungsgruppen ergab eine statistisch signifikante Zunahme an IL-4, IL-10, IL-13 und IFN- $\gamma$ . IL-13 sowie IgE waren im Serum im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht, am höchsten in der 2,4-TDI/2,4-TDI-Gruppe. Die Hyperreaktivität der Atemwege war in der 2,4-TDI/2,4-TDI-Gruppe deutlich ausgeprägter als in der Vehikel/2,4-TDI- und der Kontrollgruppe. Eine erhöhte Anzahl



an Neutrophilen, Eosinophilen oder Lymphozyten wurde in der BALF der 2,4-TDI/2,4-TDI-Gruppe nicht beobachtet. Allerdings war histologisch eine begrenzte Zunahme der Entzündung im Bereich der Blutgefäße, charakterisiert durch Makrophagen, Monozyten und Leukozyten erkennbar. Die Autoren erläutern, dass die Kombination von dermalen Applikation und anschließender Exposition über die Atemwege eine deutlich ausgeprägtere Th2-Hypersensitivität und Hyperreaktivität der Atemwege hervorrief als die alleinige Exposition über die Atemwege. Hierbei stand mehr eine Th1/Th2 systemische Antwort im Vordergrund ohne Hyperreaktivität der Atemwege (Pollaris et al. 2019).

### 5.3.2.3 Weitere experimentelle Befunde

In verschiedenen Tiermodellen an der Maus konnte die Sekretion von IL-4 und einigen weiteren Interleukinen sowie von INF- $\gamma$  gezeigt werden (z. B. Fukuyama et al. 2008; Johnson et al. 2007; Matheson et al. 2005 a; Tarkowski et al. 2007, 2008; Vandebriel et al. 2000; Vanoirbeek et al. 2008), während in anderen Untersuchungen nur oder vor allem die Th2-Cytokine exprimiert wurden (Plitnick et al. 2005; Selgrade et al. 2006).

Bei durch nasale Applikation eines 3%igen TDI-Aerosols (k. w. A.) sensibilisierten BALB/c-Mäusen fand sich sechs bis 72 Stunden nach Auslösung mit einer 1%igen TDI-Zubereitung in der BALF außer einer Zunahme der Eosinophilen und der Neutrophilen auch eine zeitabhängige Zunahme des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) (Lee et al. 2002).

Regulatorische T-Lymphozyten von topisch einmalig mit 2,4-TDI behandelten BALB/c-Mäusen verminderten ex-vivo die Proliferation von T-Lymphozyten in größerem Ausmaß als entsprechende Zellen von naiven Mäusen (Long et al. 2016).

In vitro führte TDI (k. w. A.) in Konzentrationen von 0,25–1 mM in Zellen des Bronchialepithels des Menschen (BEAS-2B) zur Expressierung des Mentholrezeptors 1 (CMR1, Transient Receptor Potential Melastatin 8, TRPM8) und der Interleukine IL-4, IL-13, IL-25 und IL-33. Deren Sekretion konnte wiederum partiell durch den TRPM8-Antagonisten BCTC (N-(4-tert-Butylphenyl)-4-(3-chlorpyridin-2-yl)piperazin-1-carboxamid) gehemmt werden (Kim et al. 2017).

## 5.4 Reproduktionstoxizität

Die Zwei-Generationenstudie und die Studie zur Entwicklungstoxizität wurden bereits im Nachtrag von 1999 (Greim 1999) als unveröffentlichte Studien beschrieben. Nun liegen Publikationen beider Studien vor. Neue Daten gibt es nicht.

### 5.4.1 Fertilität

In einer Zwei-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 (aus dem Jahr 1983) wurden je 28 Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe und Geschlecht zehn Wochen vor der Verpaarung sechs Stunden pro Tag (fünf Tage pro Woche) und ab der dreiwöchigen Paarungsphase täglich (sieben Tage/Woche) gegen 0, 20, 80 oder 300  $\mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  als Dampf Ganzkörper-exponiert. Die Testsubstanz bestand aus einer 80 : 20-Mischung des 2,4- und 2,6-Isomers mit einer Reinheit von mehr als 99 %. Die Expositionen wurden für die männlichen Tiere nur bis zum Wurftermin, für die weiblichen bis zum 19. Gestationstag und zusätzlich vom 5. bis zum 20. Tag nach dem Wurftermin fortgesetzt. Tiere der F1-Generation wurden ab dem 28. Tag p.p. wie oben beschrieben exponiert und verpaart. Die Behandlungen hatten keinen Einfluss auf den Paarungserfolg, die Reproduktionsorgane, die Gestation sowie den Lebendgeburtenindex, die Überlebensfähigkeit der Nachkommen und das Körpergewicht/Wurf der Nachkommen der F0- und F1-Generation. Bei der niedrigsten Konzentration von 20  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  wurde bei den adulten Tieren der F0- und der F1-Generation minimale bis moderate Rhinitis beobachtet. Mit zunehmender Konzentration nahmen sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad zu. Bei der höchsten Konzentration kam es in der Nasenhöhle zusätzlich zu Dysplasie oder Hyperplasie. Ab 80  $\mu\text{l}/\text{m}^3$  traten gelegentlich Erniedrigungen der Körpergewichte und der Körpergewichtszunahmen sowie rot verfärbtes Fell auf. In der F2-Generation waren in den beiden hohen Konzentrationsgruppen die Körpergewichtsentwicklung während der Laktation verringert, die Geburtsgewichte und die Körpergewichte zum 4. Postnataltag jedoch nicht. Die NOAEC für Fertilität liegt bei 300  $\mu\text{l 2,4-/2,6-TDI-Gemisch}/\text{m}^3$ . Da bei der niedrigsten Konzentration bereits adverse Effekte auftraten, kann keine NOAEC für Parentaltoxizität abgeleitet werden (siehe Greim 1999; Tyl et al. 1999 b). Die NOAEC für

perinatale Toxizität beträgt  $300 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$ , da bis zum 4. Postnataltag bei den Nachkommen keine Effekte beobachtet wurden.

#### 5.4.2 Entwicklungstoxizität

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach Richtlinien der US EPA aus dem Jahr 1985, die ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 sind, wurden je 25 Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 15. Gestationstag täglich sechs Stunden gegen 0, 20, 100 oder  $500 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  Ganzkörper-exponiert. Die Testsubstanz war die gleiche wie in der Generationenstudie. Die Untersuchung erfolgte am 21. Gestationstag. Bei  $500 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  traten bei den Muttertieren reduzierte Körpergewichte und Körpergewichtszunahme, reduzierter Futterverbrauch sowie Nasenausfluss und erschwerte Atmung auf. Die Exposition gegen das 2,4-/2,6-TDI-Gemisch hatte keinen Einfluss auf Prä- und Postimplantationsverluste, das Geschlechterverhältnis und die Fetengewichte pro Wurf. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Bei  $500 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  wurde bei den Feten nur eine erhöhte Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des 5. Halswirbels festgestellt (Feten: 36/154; 23,4 %; Kontrolle: 13/156; 8,3 %; Wurf: 18/23; 78,3 %; Kontrolle: 8/22; 36,4 %). Die Inzidenz aller skelettalen Variationen war dabei nicht statistisch signifikant verändert. Die NOAEC für Entwicklungs- und Maternaltoxizität liegt bei  $100 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  (Greim 1999; Tyl et al. 1999 a).

Bei den Nachkommen der F0- und der F1-Generation aus der oben beschriebenen Zwei-Generationenstudie wurden bei der Nekropsie keine externen Missbildungen beobachtet (Greim 1999; vgl. auch Abschnitt 5.4.1; Tyl et al. 1999 b). Die NOAEC für perinatale Toxizität liegt bei  $300 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$ .

### 5.5 Genotoxizität

#### 5.5.1 In vitro

Wie bereits im Nachtrag 1999 (Greim 1999) dargestellt, werden die positiven Ergebnisse in Bakterien und auch Säugerkellen den Folge- bzw. Zersetzungs- oder Reaktionsprodukten des TDI zugeschrieben. Insbesondere bei der Verwendung wasserhaltiger Lösungsmittel wie DMSO konnte gezeigt werden, dass es bereits bei den im Salmonella-Mutagenitätstest üblichen Konzentrationsverhältnissen in kurzer Zeit zur Hydrolyse und damit zur Bildung des aromatischen Amins TDA und zahlreichen Folgeprodukten kommen kann.

#### 5.5.2 In vivo

Es liegen zahlreiche Studien vor, in denen die klastogene Wirkung von TDI nach inhalativer Exposition bei Versuchstieren untersucht wurde. Diese Studien zeigen keine genotoxische Wirkung in der Lunge oder im Knochenmark (siehe Greim 1999). Ein Mikronukleus-Test mit männlichen C57Bl/6J-Mäusen, die an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Stunde lang gegen Konzentrationen bis zu  $340 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  (80 % : 20 %) exponiert wurden, ergab ebenfalls keine Induktion von Mikronuklei im Knochenmark bzw. im peripheren Blut. Das Verhältnis von PCE/NCE war in Abhängigkeit von der kumulierten inhalierten Dosis während der ersten drei Tage leicht reduziert (Lindberg et al. 2011). Eine Studie, in der über einen statistisch signifikanten Anstieg an Chromosomenaberrationen und SCE im Knochenmark exponierter Mäuse berichtet wurde (Ji et al. 2008), kann aufgrund fehlender Angaben zur eingesetzten Konzentration (lediglich „1/4 bzw. 1/2 der  $\text{LC}_{50}$ “) nicht bewertet werden. Die Exposition erfolgte an 14 aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils vier Stunden pro Tag.

Der SLRL-Test mit männlichen *Drosophila melanogaster* und der Test auf reziproke Translokationen verliefen positiv (ATSDR 2018).

Insgesamt zeigen die vorliegenden In-vivo-Studien keine klastogene Wirkung in der Lunge oder im Knochenmark der exponierten Tiere. In der Leber von Ratten wurden keine DNA-Addukte oder UDS induziert. Studien, die die mutagene Wirkung in Säugern untersuchen, liegen nicht vor. In *Drosophila* kommt es zur Induktion von Mutationen (ATSDR 2018).

## 5.6 Kanzerogenität

### 5.6.1 Kurzzeitstudien

2,4-TDI wurde in verschiedenen Kurzzeittests geprüft, die als Indikatortests für kanzerogene Wirkungen von organischen Chemikalien beschrieben wurden (Zelltransformation, ER-Degranulation in der Leber, Talgdrüsen-Suppressionstest, Tetrazolium-Reduktions-Test, subkutaner Implantationstest bei der Maus). Nur in letztgenanntem Testsystem wurde ein positives Ergebnis erhalten. Dabei wurde 1 mmol 2,4-TDI in 10 ml geschmolzener Schweinegelatine suspendiert und anschließend jeweils 0,2 ml auf ein Millipore-Filter gegeben. Derart präparierte Filter wurden je zehn Mäusen beiderlei Geschlechts subkutan implantiert. Nach drei Monaten wurde das die Filter umgebende Gewebe histologisch untersucht, wobei sich Unterschiede zur Kontrolle ergaben, die als Tumoren (k. w. A.) bewertet wurden (Purchase et al. 1978; Styles 1978). Die Aussagekraft dieser Kurzzeittests ist aufgrund fehlender Validierung eingeschränkt.

Ein Rattenleber-Foci-Test mit TDI (k. w. A.) ergab nach vierwöchiger inhalativer Exposition gegen  $2 \mu\text{l}/\text{m}^3$  an fünf Tagen pro Woche und anschließender achtwöchiger Behandlung mit Clophen A50, einem Tumorpromotor, keine Zunahme von präneoplastischen Zellinseln und damit keinen Hinweis auf eine tumorinitiierende Wirkung (Wiethage et al. 1995).

### 5.6.2 Langzeitstudien

Es liegen keine neuen Langzeitstudien mit 2,4- oder 2,6-TDI, sowie dem Gemisch seit dem Nachtrag aus dem Jahr 1999 (Greim 1999) vor. Im Folgenden werden die Zwei-Jahre-Inhalationsstudie und die Zwei-Jahre-Studie nach oraler Applikation im Vergleich zur kanzerogenen Wirkung des Metaboliten 2,4-TDA diskutiert.

#### 5.6.2.1 Inhalative Exposition

SD-Ratten und CD1-Mäuse wurden zwei Jahre lang an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen 0, 50 oder  $150 \mu\text{l}$  2,4-/2,6-TDI-Gemisch/ $\text{m}^3$  exponiert. Bei den TDI-exponierten Tieren ergaben sich für einige Lokalisationen im Vergleich zu den mitgeführten Kontrolltieren Schwankungen bzw. geringfügige Erhöhungen der Tumorzinidenzen. In [Tabelle 6](#) sind die Tumoren angegeben, bei denen in den TDI-behandelten Gruppen mindestens zwei tumortragende Tiere mehr als in den mitgeführten Kontrolltieren auftraten. Das Tumorspektrum war in allen Gruppen unauffällig, so dass für TDI keine kanzerogene Wirkung abgeleitet wurde (Hazleton Laboratories 1980, 1984, 1986; Loeser 1983). Allerdings wurde von den Autoren keine statistische Analyse der Ergebnisse durchgeführt. Einige Tumorzinidenzen weichen von denen der mitgeführten Kontrolle ab. Bei den männlichen TDI-exponierten Mäusen war, nicht konzentrationsabhängig, die Bildung von Lungenadenomen erhöht, sowie die Inzidenz an Lymphomen in der mittleren Konzentrationsgruppe. Für die CD1-Maus und speziell für diese beiden Lokalisationen ist bekannt, dass die Spontan-tumorraten hoch und die Variabilität der Befunde groß ist (Maita et al. 1988; Sher et al. 1982).

Eine kanzerogene Wirkung lässt sich somit nach inhalativer Exposition weder für die Ratte noch für die Maus ableiten.

**Tab. 6** Kanzerogenitätsstudien nach inhalativer Exposition gegen 2,4-/2,6-TDI-Gemisch

Autor:	Hazleton Laboratories 1980, 1984; Loeser 1983			
Stoff:	2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %)			
Spezies:	<b>Ratte</b> (Sprague-Dawley CD), je 104–105 ♂/♀; zusätzlich je 7 Tiere/Gruppe/Zeitpunkt für Interimstötung nach 6, 12 und 18 Monaten			
Applikation:	Ganzkörperexposition gegen TDI-Dampf, 6 h/d, 5 d/Wo			
Konzentration:	0, 50 oder 150 µl/m <sup>3</sup>			
Dauer:	♂: 110 Wochen; ♀: 108 Wochen			
Toxizität:	keine klinischen Symptome, KG nur bis zur 12. Versuchswoche in den 150-µl/m <sup>3</sup> -Gruppen ↓, keine Effekte auf Blutbild, klin. Chemie, Urinanalyse und Organgewichte, geringe konzentrationsabhängige Zunahme von Rhinitis im vorderen Teil der Nasenhöhle (siehe Tabelle 4)			
		Konzentration [µl/m <sup>3</sup> ]		
		0	50	150
Überlebende (nach 104 Wo)	♂	37/104 (36 %)	34/104 (33 %)	30/104 (29 %)
	♀	35/104 (34 %)	25/105 (24 %)	38/105 (36 %)
<b>Tumoren, bei denen die Zahl der betroffenen Tiere in den TDI-behandelten Gruppen um mindestens 2 höher lag als in der Kontrollgruppe:</b>				
Adenom (Haut)	♂	0/104	0/104	3/104 (3 %)
Papillom (Haut)	♀	1/104 (1 %)	3/105 (3 %)	3/105 (3 %)
benigner Tumor (Brustdrüse)	♀	24/104 (23 %)	27/105 (26 %)	22/105 (21 %)
Karzinom (Brustdrüse)	♀	9/104 (9 %)	9/105 (9 %)	14/105 (13 %)
Fibrom (Subkutis/Muskel/Knochen)	♂	29/104 (28 %)	22/104 (21 %)	35/104 (34 %)
	♀	1/104 (1 %)	1/105 (1 %)	4/105 (4 %)
Histiozytom (Subkutis/Muskel/Knochen)	♂	1/104 (1 %)	4/104 (4 %)	1/104 (1 %)
malignes Lymphom (blutbildendes System)	♀	1/104 (1 %)	1/105 (1 %)	3/104 (3 %)
Hämangiom (blutbildendes System)	♂	1/104 (1 %)	1/104 (1 %)	4/104 (4 %)
Inselzelladenom (Pankreas)	♂	1/104 (1 %)	2/104 (2 %)	3/104 (3 %)
Adenom (Hypophyse)	♀	64/104 (62 %)	62/105 (59 %)	67/105 (64 %)
Meningiom (Gehirn)	♂	0/104	0/104	2/104 (2 %)
lipomatöser Tumor (Niere)	♂	1/104 (1 %)	3/104 (3 %)	0/104
Autor:	Hazleton Laboratories 1986; Loeser 1983			
Stoff:	2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %)			
Spezies:	<b>Maus</b> (CD-1), je 90 ♂/♀; zusätzlich je 10 Tiere/Gruppe/Zeitpunkt für Interimstötung nach 6, 12 und 18 Monaten			
Applikation:	Ganzkörperexposition gegen TDI-Dampf, 6 h/d, 5 d/Wo			
Konzentration:	0, 50 oder 150 µl/m <sup>3</sup>			
Dauer:	104 Wochen			
Toxizität:	Mortalität bei ♀ geringfügig ↑, Körpergewichtszunahme in 150-µl/m <sup>3</sup> -Gruppen ↓, keine Effekte auf Blutbild, klin. Chemie oder Urinanalyse; in beiden Konzentrationsgruppen chronisch nekrotische Rhinitis, Sinusitis und Reizeffekte auf tiefere Atemwege (Pneumonitis, Bronchitis), bei ♂ der 150-µl/m <sup>3</sup> -Gruppe zusätzlich Laryngitis, Tracheitis, Reizeffekte an den Augen (Keratitis); Reizeffekte bei ♂ insgesamt stärker ausgeprägt (siehe Tabelle 5)			

Tab.6 (Fortsetzung)

		Konzentration [ $\mu\text{l}/\text{m}^3$ ]		
		0	50	150
Überlebende (nach 104 Wo)	♂	25/90 (28 %)	34/90 (38 %)	34/90 (38 %)
	♀	40/90 (44 %)	27/90 (30 %)	28/90 (31 %)
<b>Tumoren, bei denen die Zahl der betroffenen Tiere in den TDI-behandelten Gruppen um mindestens 2 höher lag als in der Kontrollgruppe:</b>				
Adenom/Mikroadenom (Lunge)	♂	17/90 (19 %)	22/90 (24 %)	16/90 (18 %)
Adenom (multipel) (Lunge)	♂	1/90 (1 %)	9/90 (10 %)	6/90 (7 %)
Adenom (gesamt) (Lunge)	♂	18/90 (20 %)	31/90 (34 %)	22/90 (24 %)
Lymphom (blutbildendes System)	♂	2/90 (2 %)	12/90 (13 %)	5/90 (6 %)
Leukämie (blutbildendes System)	♀	1/90 (1 %)	3/90 (3 %)	0/90

Historische Kontrolle: Lungenadenome: ♂ 17 % (0–38 %), ♀ 14 % (0–41 %),

Lungenadenokarzinome: ♂ 5 % (0–16 %), ♀ 3 % (0–12 %) (Sher et al. 1982),

Lymphoretikuläre Tumore: ♂ 6 % (0–16 %), ♀ 11 % (3–22 %) (Sher et al. 1982), ♂ 8,8 %, ♀ 22 % (Maita et al. 1988)

### 5.6.2.2 Orale Exposition

Nach Verabreichung von 2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %) in Maiskeimöl über eine Magensonde traten bei F344-Ratten beiderlei Geschlechts vermehrte Tumoren im Unterhautgewebe und im Pankreas auf. Nur bei den behandelten weiblichen Tieren wurden knotige Veränderungen in der Leber sowie Brustdrüsentumoren beobachtet. Bei den weiblichen Mäusen der hohen Dosisgruppe waren die Inzidenzen an Hämangiomen, Hämangiosarkomen und Leberadenomen statistisch signifikant erhöht. Die außer bei weiblichen Mäusen behandlungsbedingt erhöhte Mortalität und die um bis zu 30 % verminderte Körpergewichtszunahme deuten auf eine Überschreitung der maximal tolerierbaren Dosis bei beiden Spezies hin. Das Tumorspektrum entsprach dem in einem früheren Versuch mit dem Hydrolyseprodukt von 2,4-TDI, dem 2,4-TDA, beobachteten (siehe Tabelle 8). Bei der männlichen Maus ergab sich kein Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von TDI. Durch die Restfeuchtigkeit im Maiskeimöl (ca. 0,05 %) sowie die bis zu acht tägige Lagerung und Verwendung der formulierten Testsubstanz kam es bereits vor Verabreichung zur Umsetzung von 10–23 % des TDI, so dass das Prüfmuster auch Polyharnstoff und andere nicht identifizierte Zersetzungs- bzw. Reaktionsprodukte des TDI enthielt. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund des sauren Milieus im Magen 2,4- und 2,6-TDA-Salze gebildet werden, die für die kanzerogene Wirkung von TDI nach oraler Applikation verantwortlich sind (Dieter et al. 1990; NTP 1986).

**Tab. 7** Kanzerogenitätsstudien nach oraler Applikation von 2,4-/2,6-TDI-Gemisch

Autor:	Dieter et al. 1990; NTP 1986
Stoff:	2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %)
Spezies:	<b>Ratte</b> , F344/N, je 50 ♂, ♀
Applikation:	Magensonde, in Maiskeimöl, 5 d/Wo
Dosis:	♂: 0, 30 oder 60 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 60 oder 120 mg/kg KG und Tag, Verminderung der Zieldosis um 10–23 % wegen Reaktion des TDI mit Feuchtigkeit im Maiskeimöl
Dauer:	106 Wochen
Toxizität:	Körpergewicht ab 10. Woche (♂) bzw. 20. Woche (♀) ↓, Mortalität in beiden Dosisgruppen ↑, akute Bronchopneumonie in beiden Dosisgruppen ↑

		Dosis [mg/kg KG und Tag]		
		0	30/60	60/120
Überlebende (nach 106 Wo, Kontrollen 87 Wo)	♂	36/50 (72 %)	14/50 (28 %)	8/50 (16 %)
	♀	36/50 (72 %)	19/50 (38 %)	5/50 (10 %)
<b>Tumoren und Präneoplasien</b>				
Fibrome (Subkutis)	♂	3/50 (6 %)	3/50 (6 %)	<b>9/50 (18 %)*<sup>a)</sup></b>
	♀	0/50	1/50 (2 %)	<b>3/50 (6 %)<sup>a)</sup></b>
Fibrosarkome	♂	0/50	3/50 (6 %)	<b>3/50 (6 %)<sup>a)</sup></b>
	♀	2/50 (4 %)	0/50	2/50 (4 %)
Brustdrüse: Adenome	♀	17/50	25/50	21/50
Pankreas				
noduläre Hyperplasie	♂	0/47	2/47 (4 %)	4/47 (9 %)
Acinarzelladenome	♂	1/47 (2 %)	3/47 (6 %)	<b>7/49 (14 %)*</b>
Inselzellen, Adenome u. Karzinome	♂	1/47 (2 %)	0/47	<b>4/49 (8 %)<sup>a)</sup></b>
Inselzellen Adenome	♀	0/50	<b>6/49 (12 %)*</b>	2/47 (4 %)
Leber, neoplastische Knoten	♀	3/50 (6 %)	<b>8/50 (16 %)<sup>a)</sup></b>	<b>8/48 (16 %)<sup>a)</sup></b>

\* $p \leq 0,05$ ; <sup>a)</sup> positiver Trend

Autor:	Dieter et al. 1990; NTP 1986
Stoff:	2,4-/2,6-TDI-Gemisch (80 % : 20 %)
Spezies:	<b>Maus</b> , B6C3F1, je 50 ♂, ♀
Applikation:	Magensonde, in Maiskeimöl, 5 d/Wo
Dosis:	♂: 0, 120 oder 240 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 60 oder 120 mg/kg KG und Tag, Verminderung der Zieldosis um 10–23 % wegen Reaktion des TDI mit Feuchtigkeit im Maiskeimöl
Dauer:	106 Wochen
Toxizität:	KG in beiden Dosisgruppen (♂) bzw. in hoher Dosisgruppe (♀) ↓, nur ♂: Mortalität in beiden Dosisgruppen ↑, Zytomegalie der Nierentubuluszellen

		Dosis [mg/kg KG und Tag]		
		0	120/60	240/120
Überlebende (nach 107 Wo, Kontrollen 87 Wo)	♂	46/50 (92 %)	40/50 (80 %)	26/50 (52 %)
	♀	34/50 (68 %)	43/50 (86 %)	33/50 (66 %)
<b>Tumoren und Präneoplasien</b>				
Leberadenome	♀	2/50 (4 %)	3/50 (6 %)	<b>12/50 (24 %)*</b>
Leberkarzinome	♀	2/50 (4 %)	2/50 (4 %)	<b>3/50 (6 %)<sup>a)</sup></b>
Hämangiosarkome	♀	0/50	0/50	3/50 (6 %)
Hämangiome u. Hämangiosarkome	♀	0/50	1/50 (2 %)	<b>5/50 (10 %)*</b>
maligne Lymphome	♀	13/50 (26 %)	17/50 (34 %)	16/50 (32 %)

\* $p \leq 0,05$ ; <sup>a)</sup> positiver Trend

**Tab. 8** Tumorinzidenzen nach Gabe von 2,4-TDA mit dem Futter (NCI 1979; Reuber 1979)

F344-Ratte		Dosis [mg/kg KG und Tag]		
		0	5,9	13
Überlebende (nach 78 Wo)	♂	18/20 (90 %)	42/50 (84 %)	32/50 (64 %)
	♀	20/20 (100 %)	46/50 (92 %)	46/50 (92 %)
neoplastische Knoten u. Karzinome (Leber)	♂	0/20	<b>5/49 (10%)*</b>	<b>10/50 (20%)*</b>
	♀	0/20	0/50	<b>6/49 (12%)*</b>
Mammaadenome u. -karzinome	♂	0/20	5/50 (10 %)	5/50 (10 %)
	♀	1/20 (5 %)	<b>38/50 (76%)*</b>	<b>41/50 (82%)*</b>
Fibrome der Subkutis	♂	1/20	<b>15/50 (30%)*</b>	<b>19/50 (38%)*</b>
	♀	0/20	4/50 (8 %)	<b>10/50 (20%)*</b>
Lipome der Subkutis	♂	0/20	3/50 (6 %)	8/50 (16 %)
Mesotheliome	♂	0/20	5/50 (10 %)	8/50 (16 %)
Pankreas				
Acinarzelladenome	♂	2/19 (11 %)	10/42 (24 %)	10/44 (23 %)
	♀	0/19	0/45	3/41 (7 %)
Inselzellen, Adenome	♂	0/19	2/42 (5 %)	2/44 (5 %)
Phaeochromozytome	♂	1/20 (5 %)	4/49 (8 %)	8/50 (16 %)
Lungentumore	♂	0/20	5/50 (10 %)	5/50 (10 %)
	♀	1/20	4/50 (8 %)	3/50 (6 %)
<b>B6C3F1-Maus</b>		<b>0</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
Überlebende (nach 101 Wo)	♂	18/20 (90 %)	45/50 (90 %)	43/50 (86 %)
	♀	15/20 (75 %)	40/50 (80 %)	39/50 (78 %)
Leber, Karzinome	♂	5/20 (25 %)	17/50 (34 %)	13/49 (27 %)
	♀	0/19	<b>13/47 (28%)*</b>	<b>18/46 (39%)*</b>
Lunge, Karzinome	♂	0/20	<b>9/50 (18%)*</b>	6/49 (12 %)
Lymphome oder Leukämie	♂	2/20 (10 %)	15/50 (30 %)	8/49 (16 %)
	♀	2/19 (11 %)	<b>29/47 (62%)*</b>	11/46 (24 %)
Hämangiome/Hämangiosarkome	♂	2/20 (10 %)	10/50 (20 %)	10/49 (20 %)
	♀	0/19	5/47 (11 %)	3/46 (7 %)

\*p ≤ 0,05

**Zusammenfassung:** Maßgeblich für die Einstufung von 2,4- und 2,6-TDI in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 A im Jahr 1999 waren die tierexperimentellen Befunde: Bei Ratten beiderlei Geschlechts und bei der weiblichen Maus wurde nach chronischer oraler Verabreichung von 2,4-/2,6-TDI-Gemisch eine erhöhte Anzahl von Tumoren in unterschiedlichen Organen beobachtet, die auf TDA zurückgeführt werden können. Nach zweijähriger inhalativer Exposition traten keine substanzbedingten Tumore auf. In vitro erwies sich TDI als genotoxisch. Mechanistisch wird für diese Wirkungen des TDI die Hydrolyse zu dem genotoxischen und im Tierversuch kanzerogenen Metaboliten 2,4-TDA verantwortlich gemacht. Das kanzerogene Risiko von TDI hängt somit entscheidend vom Ausmaß der TDA-Bildung in vivo ab (siehe [Tabelle 8](#)).

## 6 Bewertung

Die empfindlichsten Endpunkte sind beim Menschen und beim Tier die sensibilisierende Wirkung und die Reizwirkung.

**MAK-Wert.** TDI besitzt eine ausgeprägte atemwegssensibilisierende Wirkung, die sowohl beim Tier als auch beim Menschen nachgewiesen ist. Eine Konzentration, die vor der Sensibilisierung schützt, kann nicht abgeleitet werden.

**Reizwirkung:** Aus Probandenstudien lässt sich für TDI eine Geruchsschwelle im Bereich von 10–20 µl/m<sup>3</sup> ableiten (Henschler et al. 1962). In einem Probandenversuch wurden nach einer sechsständigen Exposition gegen 5 µl/m<sup>3</sup> keine Aussagen zur Reizwirkung beschrieben (Vandenplas et al. 1999). Von 49 Beschäftigten, die gegen maximal 5,4 bis 10 µl/m<sup>3</sup> exponiert waren, berichteten zwei über Augenirritationen (Gui et al. 2014). In einem Konzentrationsbereich von 1 µl/m<sup>3</sup> wurden bisher keine Reizwirkungen beschrieben.

**Lungenfunktion:** Änderungen der Lungenfunktion wurden in zahlreichen Arbeitsplatzstudien ab einer mittleren Konzentration von 1 µl/m<sup>3</sup> beobachtet, jedoch sind für diese Veränderungen sehr wahrscheinlich Expositionsspitzenkonzentrationen von 20 µl/m<sup>3</sup> oder weit darüber verantwortlich. In einer Längsschnittstudie im Zeitraum von insgesamt 17 Jahren waren 251 Beschäftigte in der PU-Produktion gegen 0,3 bis 1,05 µl/m<sup>3</sup> exponiert. Die jährliche Abnahme von FEV<sub>1</sub> und FVC betrug 35 ml bzw. 30 ml und lag im Bereich der Kontrollgruppe. Die Abnahme der Lungenfunktionsparameter korrelierte mit dem Rauchverhalten und mit dem Körpergewicht der Beschäftigten, jedoch nicht mit der TDI-Exposition (Clark et al. 2003). Die Studie weist damit darauf hin, dass bei einer Exposition gegen 1 µl/m<sup>3</sup> nicht mit einer Lungenfunktionseinschränkung zu rechnen ist.

**Benchmarkberechnung:** Aus den Zwei-Jahre-Inhalationsstudien an der Ratte und an der Maus lässt sich für chronische und nekrotische Rhinitis eine LOAEC von 50 µl/m<sup>3</sup> ableiten. Da bereits ab der niedrigsten Konzentration bei allen Mäusen chronische Rhinitis in unterschiedlichen Schweregraden auftrat, kann keine Benchmarkkonzentration berechnet werden. Die Benchmarkberechnung für chronische Rhinitis der Schweregrade 1 bis 3 für die empfindlichere weibliche Ratte im Vergleich zur männlichen ergibt eine BMDL<sub>05</sub> zwischen 3 und 14 µl/m<sup>3</sup>. Das beste Modell (niedrigster AIC-Wert) ist das Logistic-Modell, der p-Wert beträgt 0,97. Es ergibt sich eine BMD<sub>05</sub> von 13 µl/m<sup>3</sup> und eine BMDL<sub>05</sub> von 10 µl/m<sup>3</sup>. Ausgehend von der BMDL<sub>05</sub> von 10 µl/m<sup>3</sup> und unter Berücksichtigung der Übertragung vom Tier auf den Menschen (1:3), sowie unter Verwendung des „Preferred Value Approach“ errechnet sich eine Konzentration von 2 µl TDI/m<sup>3</sup>. Es ist zu berücksichtigen, dass die Maus jedoch empfindlicher reagiert als die Ratte.

Der MAK-Wert wird basierend auf der Benchmarkberechnung für chronische Rhinitis bei der weiblichen Ratte, den Erfahrungen am Arbeitsplatz und aus Probandenstudien auf 1 µl TDI/m<sup>3</sup> festgesetzt.

**Spitzenbegrenzung.** Für die Ableitung des MAK-Wertes ist die sensorische Reizwirkung der entscheidende Endpunkt, deshalb erfolgt die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Da es sich bei TDI um einen stark sensibilisierenden Arbeitsstoff handelt, wird auch in Analogie zu anderen Diisocyanaten ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt. In den Feldstudien werden zwar Atemwegseffekte im Bereich von 5 µl/m<sup>3</sup> als Schichtmittelwert beobachtet, jedoch werden für die Reizwirkung die Spitzenexpositionen verantwortlich gemacht. Um auch sehr kurzfristige hohe Konzentrationen zu vermeiden, die bei der Messung als 15-Minuten-Mittelwert nicht erfasst werden können, wird ein Momentanwert von 5 µl TDI/m<sup>3</sup> festgelegt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität mit inhalativer Exposition vom 6. bis zum 15. Gestationstag an Sprague-Dawley-Ratten kam es bei den Feten bei gleichzeitiger Maternaltoxizität bei 500 µl TDI/m<sup>3</sup> zu einer erhöhten Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des 5. Halswirbels. Die NOAEC für Entwicklungs- und Maternaltoxizität liegt bei 100 µl TDI/m<sup>3</sup> (Greim 1999; Tyl et al. 1999 b). In einer Zwei-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit inhalativer Exposition wurden bis zur höchsten Konzentration von 300 µl TDI/m<sup>3</sup> keine perinatalen toxischen Effekte festgestellt. Ab der niedrigsten Konzentration von 20 µl TDI/m<sup>3</sup>



kam es bei den F0- und F1-Adulten zu Rhinitis. Die NOAEC für perinatale Toxizität beträgt  $300 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  (Greim 1999; Tyl et al. 1999 a).

Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ergibt sich für die NOAEC von  $100 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  für Entwicklungstoxizität und von  $300 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  für perinatale Toxizität eine Konzentration von 50 bzw.  $150 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  und damit ein Abstand zum MAK-Wert von  $1 \mu\text{l TDI}/\text{m}^3$  von 50 bzw. 150.

Da der Abstand zwischen der NOAEC für Entwicklungstoxizität und dem MAK-Wert ausreichend groß ist, keine Teratogenität beobachtet wurde, und die unvollständige Ossifikation des 5. Halswirbels als marginaler und unspezifischer Effekt als Folge der Maternaltoxizität anzusehen ist, werden Toluylendiisocyanate der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** Belastbare Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung beim Menschen lassen sich aus den drei vorliegenden Kohortenstudien nicht ableiten. Nach inhalativer Exposition gegen TDI traten keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen bei Ratte und Maus auf. Nach oraler Applikation wurden bei der Ratte Fibrome, Fibrosarkome, Pankreastumoren, sowie neoplastische Leberknoten und bei der Maus Hämangiosarkome und Lebertumoren beobachtet. Für diese Tumoren wird TDA verantwortlich gemacht, da diese Tumoren auch nach Exposition gegen 2,4-TDA auftraten und nach oraler Aufnahme von TDI das TDA zu ca. 5% entsteht. Zusätzlich ist von den Autoren der Studie beschrieben worden, dass sich bereits durch die Restfeuchtigkeit im Maiskeimöl und der Lagerung 10–23% des TDI in nicht identifizierte Reaktionsprodukte zersetzt und Polyharnstoff gebildet hat (Dieter et al. 1990; NTP 1986). Das kanzerogene Risiko von TDI hängt somit entscheidend vom Ausmaß der TDA-Bildung in vivo ab (siehe Tabelle 9).

**Tab. 9** Vergleich der Bildung von TDA nach oraler und inhalativer Exposition gegen TDI bei Ratten (nach Timchalk et al. 1994)

TDI	$\mu\text{g Eq TDA gesamt}/\text{Tier}$	TDA ( $\mu\text{g Eq}/\text{kg KG}$ ) (KG: 0,2 kg)
inhalativ		
Ratte: $2 \text{ ml}/\text{m}^3$ , 4 h ( $60 \text{ mg}/\text{kg KG}$ oral = $13\,717 \mu\text{g Eq TDI}$ ; $2 \text{ ml}/\text{m}^3$ , 4 h = $899 \mu\text{g Eq TDI}$ , $2 \text{ ml}/\text{m}^3 = 4 \text{ mg}/\text{kg KG}$ )	0,26	1,3
$1 \text{ mg TDI}/\text{kg KG} \approx 0,325 \mu\text{g Eq TDA}/\text{kg KG}$		
oral		
Ratte: $60 \text{ mg}/\text{kg KG}$	15	75
$1 \text{ mg TDI}/\text{kg KG} \approx 1,25 \mu\text{g Eq TDA}/\text{kg KG}$ (3,8-mal so viel wie inhalativ)		

Nach oraler Gabe von  $3 \text{ mg TDA}/\text{kg KG}$  an Ratten lag die Ausscheidung von TDA in gleicher Größenordnung wie nach oraler Gabe von  $60 \text{ mg TDI}/\text{kg KG}$  (Timchalk et al. 1994). Damit beträgt die Bildung von TDA aus TDI ca. 5%. Eine vierstündige inhalative Exposition von Ratten gegen  $2 \text{ ml TDI}/\text{m}^3$  entspricht  $4 \text{ mg TDI}/\text{kg KG}$ , und dabei scheidet die Ratte  $0,26 \mu\text{g}$  freie und acetylierte Eq TDA pro Tier aus. Aus Tabelle 9 geht hervor, dass oral 3,8-mal so viel TDA wie nach Inhalation gebildet wird und damit 1,3% des TDI nach Inhalation zu TDA metabolisiert werden. Unter der Annahme, dass dieses Verhältnis auch für den Menschen gilt, beträgt bei Exposition gegen den MAK-Wert in Höhe von  $7 \mu\text{g TDI}/\text{m}^3$  ( $1 \mu\text{l}/\text{m}^3$ ) und 100% Resorption die Aufnahme  $1 \mu\text{g TDI}/\text{kg KG}$ , was  $13 \text{ ng TDA}/\text{kg KG}$  entspricht. Bei der kanzerogenen Dosis von  $60 \text{ mg TDI}/\text{kg KG}$  werden 5% TDA, das entspricht  $3 \text{ mg TDA}/\text{kg KG}$ , gebildet. Damit ist die gebildete Menge an TDA nach Exposition in Höhe des MAK-Wertes um den Faktor 230 770 niedriger als nach Gabe der kanzerogenen Dosis von  $60 \text{ mg}/\text{kg KG}$ .

Aufgrund der negativen Inhalationsstudie an Ratte und Maus, der nicht nachgewiesenen klastogenen Wirkung in vivo nach Inhalation und der guten Abschätzung der geringen Bildung von TDA aus TDI bei einem MAK-Wert von  $1 \mu\text{l}/\text{m}^3$  erfolgt keine Einstufung als Kanzerogen. Zudem können TDI-Dosierungen wie nach oraler Exposition im Tierversuch am Arbeitsplatz aufgrund der Reizwirkung nicht erreicht werden.

**Keimzellmutagene Wirkung.** In vitro werden Mutationen in *Salmonella typhimurium* und in Mauslymphomzellen induziert, die auf die Bildung des genotoxischen Metaboliten 2,4-TDA zurückgeführt werden. Auch die Induktion von Schwesterchromatidaustauschen und Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen wird auf 2,4-TDA zurückgeführt.

Valide Studien an zuvor gegen TDI-exponierten Beschäftigten zeigen keine Induktion von DNA-Strangbrüchen in den Lymphozyten. Im Tier sind keine DNA-Addukte, keine UDS und kein Anstieg an Mikronuklei nachweisbar. In *Drosophila* kommt es nach Futtergabe zur Induktion von Mutationen im SLRL-Test und zu reziproken Translokationen. Studien zur mutagenen Wirkung in Säugern liegen nicht vor.

Die in vitro gezeigte klastogene Wirkung von TDI kommt in vivo nicht zum Tragen. Mutagenitätsdaten liegen für TDI nicht vor, 2,4-TDA ist ebenfalls in vivo nicht klastogen, jedoch mutagen in der Leber. Eine relevante mutagene Wirkung ist aufgrund der Beobachtung, dass nur ca. 1% TDA aus der inhalativ aufgenommenen TDI-Dosis gebildet wird, nicht zu erwarten. TDI wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Dermale LD<sub>50</sub>-Werte  $\geq 10\,000$  mg/kg KG deuten insgesamt auf eine geringe akute dermale Toxizität von TDI hin. Langzeituntersuchungen zur systemischen Toxizität nach wiederholter dermaler Applikation liegen nicht vor.

Eine neuere tierexperimentelle Untersuchung deutet auf eine insgesamt geringe dermale Resorbierbarkeit von TDI hin. Die systemische Verfügbarkeit von TDI bzw. dessen aktiven Metaboliten TDA scheint durch die hohe Reaktivität von TDI und der Affinität zu Strukturkomponenten der Haut erheblich gemindert. Aus der Untersuchung lässt sich für eine einstündige Exposition eines Hautareals von 2000 cm<sup>2</sup> (entsprechend etwa beider Hände und Unterarme) gegen unverdünntes TDI eine Aufnahmemenge von 116 mg bzw. 1,66 mg TDI/kg KG ableiten. Eine weitere tierexperimentelle Untersuchung zeigt, dass nach dermaler Applikation von TDI ca. 0,3% der Dosis zu TDA verstoffwechselt und renal eliminiert wird. Unter der Annahme ähnlicher Verhältnisse für den Menschen, würde das zuvor skizzierte Expositionsszenario demnach zu einer TDA-Dosis von 5,0 µg/kg KG führen. Wie im [Abschnitt 5.6.2.2](#) dargestellt, traten im Tierversuch nach oraler Gabe von TDI kanzerogene Effekte bei einer korrespondierenden TDA-Dosis von 3 mg/kg KG auf. Diese Dosis wird im zur Bewertung genutzten dermalen Expositionsszenario 600-fach unterschritten.

Mit Blick auf eine mögliche dermale Toxizität von TDI, stellen die zweifelsfrei nachgewiesenen hautsensibilisierenden Eigenschaften der Substanz den bedeutendsten Endpunkt dar. Ein Hautkontakt ist bereits aus diesem Grund unbedingt zu vermeiden. Für das Auftreten systemisch vermittelter Atemwegsallergien bzw. anderer systemischer Wirkungen nach ausschließlich dermale Kontakt mit TDI finden sich derzeit keine belastbaren Belege, die eine zusätzliche Markierung der Substanz rechtfertigen würden. Auf eine „H“-Markierung von TDI wird daher bis auf weiteres verzichtet.

**Sensibilisierende Wirkung.** Obwohl nur relativ wenige Fallbeschreibungen über positive Epikutantests mit TDI bei Ekzempatienten vorliegen, ist die hautsensibilisierende Wirkung des TDI hinreichend nachgewiesen ([Hartwig 2015](#)), so dass 2,4- und 2,6-TDI weiterhin mit „Sh“ markiert werden. Die Markierung mit „Sa“ wird wegen der beim Menschen eindeutig nachgewiesenen sensibilisierenden Wirkung des TDI an den Atemwegen beibehalten. Unter arbeitsmedizinischen Aspekten steht die atemwegssensibilisierende Wirkung der Diisocyanate, einschließlich des TDI, weit im Vordergrund. Zu beachten ist dabei aber, dass eine hohe oder längerfristige dermale Exposition möglicherweise ebenfalls zu einer Atemwegssensibilisierung führen oder dazu beitragen kann. Aus den vorliegenden Untersuchungen am Arbeitsplatz lässt sich eine Luftkonzentration, unterhalb derer nicht mehr mit der Induktion einer Sensibilisierung der Atemwege zu rechnen ist, nicht ableiten.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([https://www.dfg.de/dfg\\_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html](https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- Alarie Y (1998) Computer-based bioassay for evaluation of sensory irritation of airborne chemicals and its limit of detection. *Arch Toxicol* 72(5): 277–282. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002040050502>
- Arts JHE, de Jong WH, van Triel JJ, Schijf MA, de Klerk A, van Loveren H, Kuper CF (2008) The respiratory local lymph node assay as a tool to study respiratory sensitizers. *Toxicol Sci* 106(2): 423–434. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn199>
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2018) Toxicological profile for toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate. ATSDR, Atlanta, GA. DOI: <https://doi.org/10.15620/cdc58080>
- Ban M, Morel G, Langonne I, Hugué N, Pepin E, Binet S (2006) TDI can induce respiratory allergy with Th2-dominated response in mice. *Toxicology* 218(1): 39–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.09.013>
- Barbinova L, Baur X (2006) Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 79(5): 387–395. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0051-x>
- Baur X, Marek W, Ammon J, Czuppon AB, Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Roemmel H, Fruhmant G (1994) Respiratory and other hazards of isocyanates. *Int Arch Occup Environ Health* 66(3): 141–152. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00380772>
- Bayer AG (1970) Desmodur T80. Toxikologische Untersuchungen. Laboratory report No. 2147, 10 Jul 1970, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bilban M (2004) Mutagenic testing of workers exposed to toluene-diisocyanates during plastics production process. *Am J Ind Med* 45(5): 468–474. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.10365>
- Bodner KM, Burns CJ, Randolph NM, Salazar EJ (2001) A longitudinal study of respiratory health of toluene diisocyanate production workers. *J Occup Environ Med* 43(10): 890–897. DOI: <https://doi.org/10.1097/00043764-200110000-00008>
- Brorson T, Skarping G, Renman L, Sangö C (1989) Test atmospheres of diisocyanates with special reference to controlled exposure of humans. *Int Arch Occup Environ Health* 61(8): 495–501. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00683118>
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88(10): 1855–1879. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z>
- Budnik LT, Nowak D, Merget R, Lemiere C, Baur X (2011) Elimination kinetics of diisocyanates after specific inhalative challenges in humans: mass spectrometry analysis, as a basis for biomonitoring strategies. *J Occup Med Toxicol* 6(1): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1745-6673-6-9>
- Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal RG (1987) Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 63(1): 152–157. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.1.152>
- Chester EH, Martinez-Catinchi FL, Schwartz HJ, Horowitz J, Fleming GM, Gerblich AA, McDonald EW, Brethauer R (1979) Patterns of airway reactivity to asthma produced by exposure to toluene di-isocyanate. *Chest* 75(Suppl 2): 229–231. DOI: [https://doi.org/10.1378/chest.75.2\\_supplement.229](https://doi.org/10.1378/chest.75.2_supplement.229)
- Clark RL, Bugler J, McDermott M, Hill ID, Allport DC, Chamberlain JD (1998) An epidemiology study of lung function changes of toluene diisocyanate foam workers in the United Kingdom. *Int Arch Occup Environ Health* 71(3): 169–179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004200050267>
- Clark R, Bugler J, Paddle G, Chamberlain J, Allport D (2003) A 17-year epidemiological study on changes in lung function in toluene diisocyanate foam workers. *Int Arch Occup Environ Health* 76(4): 295–301. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0403-8>
- Collins JJ, Anteau S, Conner PR, Cassidy LD, Doney B, Wang ML, Kurth L, Carson M, Molenaar D, Redlich CA, Storey E (2017) Incidence of occupational asthma and exposure to toluene diisocyanate in the United States toluene diisocyanate production industry. *J Occup Environ Med* 59(Suppl 12): S22–S27. DOI: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000890>
- Day BW, Jin R, Basalyga DM, Kramarik JA, Karol MH (1997) Formation, solvolysis, and transcarbamoylation reactions of bis(S-glutathionyl) adducts of 2,4- and 2,6-diisocyanatotoluene. *Chem Res Toxicol* 10(4): 424–431. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx960201+>
- De Vooght V, Carlier V, Devos FC, Haenen S, Verbeken E, Nemery B, Hoet PHM, Vanoirbeek JAJ (2013) B-lymphocytes as key players in chemical-induced asthma. *PLoS ONE* 8(12): e83228. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083228>
- Devos FC, Boonen B, Alpizar YA, Maes T, Hox V, Seys S, Pollaris L, Liston A, Nemery B, Talavera K, Hoet PHM, Vanoirbeek JAJ (2016) Neuro-immune interactions in chemical-induced airway hyperreactivity. *Eur Respir J* 48(2): 380–392. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01778-2015>

- Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ, Glindmeyer HW, Dharmarajan V, Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H (1982) Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* 126(3): 420–428.
- Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Matthews HB, Huff JE (1990) The carcinogenic activity of commercial grade toluene diisocyanate in rats and mice in relation to the metabolism of the 2,4- and 2,6-TDI isomers. *Toxicol Ind Health* 6(6): 599–621
- Fukuyama T, Ueda H, Hayashi K, Tajima Y, Shuto Y, Saito TR, Harada T, Kosaka T (2008) Detection of low-level environmental chemical allergy by a long-term sensitization method. *Toxicol Lett* 180(1): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.001>
- Greim H (Hrsg) (1999) Toluyldiisocyanate. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 28. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb58484ismd0028>
- Greim H (Hrsg) (2000) Toluyldiisocyanate. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb58484ismd0030>
- Gui W, Wisniewski AV, Neamtiu I, Gurzau E, Sparer JA, Stowe MH, Liu J, Slade MD, Rusu OA, Redlich CA (2014) Inception cohort study of workers exposed to toluene diisocyanate at a polyurethane foam factory: Initial one-year follow-up. *Am J Ind Med* 57(11): 1207–1215. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.22385>
- Haenen S, Vanoirbeek JAJ, De Vooght V, Schoofs L, Nemery B, Clynen E, Hoet PHM (2015) Proteomic alterations in B lymphocytes of sensitized mice in a model of chemical-induced asthma. *PLoS ONE* 10(9): e0138791. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138791>
- Hartwig A (Hrsg) (2015) Toluyldiisocyanate. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 58. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb58484ismd0058>
- Hazleton Laboratories (1980) The toxicity and carcinogenicity to rats of toluene diisocyanate vapour administered by inhalation for a period of 113 weeks. Laboratory report No. 2507-484/1, Oct 1980, Hazleton Laboratories, Harrogate, unveröffentlicht
- Hazleton Laboratories (1984) Of toluene diisocyanate vapour administered by inhalation for a period of 113 weeks. Addendum report Volume 1 and 2. Laboratory report No. 2507-484/1, Mar 1984, Hazleton Laboratories, Harrogate, unveröffentlicht
- Hazleton Laboratories (1986) The toxicity and carcinogenicity of toluene diisocyanate vapour when administered to mice over a period of approximately two years. Laboratory report No. 2519-484/2, Mar 1986, Hazleton Laboratories, Harrogate, unveröffentlicht
- Henschler D (Hrsg) (1984) Diisocyanate. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 10. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0dicyrp0010>
- Henschler D, Assmann W, Meyer KO (1962) Zur Toxikologie der Toluyldiisocyanate. *Arch Toxikol* 19: 364–387
- Hoffmann HD, Leibold E, Ehnec C, Fabian E, Landsiedel R, Gamer A, Poole A (2010) Dermal uptake and excretion of 14C-toluene diisocyanate (TDI) and 14C-methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in male rats. Clinical signs and histopathology following dermal exposure of male rats to TDI. *Toxicol Lett* 199(3): 364–371. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.09.021>
- Holdren MW, Spicer CW, Riggan RM (1984) Gas phase reaction of toluene diisocyanate with water vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 45(9): 626–633. DOI: <https://doi.org/10.1080/15298668491400377>
- Hox V, Vanoirbeek JA, Alpizar YA, Voedisch S, Callebaut I, Bobic S, Sharify A, De Vooght V, Van Gerven L, Devos F, Liston A, Voets T, Vennekens R, Bullens DMA, De Vries A, Hoet P, Braun A, Ceuppens JL, Talavera K, Nemery B, Hellings PW (2013) Crucial role of transient receptor potential ankyrin 1 and mast cells in induction of nonallergic airway hyperreactivity in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 187(5): 486–493. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1358OC>
- Ji YB, Ji C, Lang L, Yu L, Zou X (2008) The effects of TDI on mice marrow cells. In: 2008 2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, Shanghai, China. IEEE, New York, NY, 4570–4572. DOI: <https://doi.org/10.1109/ICBBE.2008.302>
- Johnson VJ, Yucesoy B, Reynolds JS, Fluharty K, Wang W, Richardson D, Luster MI (2007) Inhalation of toluene diisocyanate vapor induces allergic rhinitis in mice. *J Immunol* 179(3): 1864–1871. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1864>
- Jones RN, Rando RJ, Glindmeyer HW, Foster TA, Hughes JM, O'Neil CE, Weill H (1992) Abnormal lung function in polyurethane foam producers. Weak relationship to toluene diisocyanate exposures. *Am Rev Respir Dis* 146(4): 871–877. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.4.871>
- Kim S-H, Choi G-S, Ye Y-M, Jou I, Park H-S, Park SM (2010) Toluene diisocyanate (TDI) regulates haem oxygenase-1/ferritin expression: implications for toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Immunol* 160(3): 489–497. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04118.x>
- Kim J-H, Jang Y-S, Jang S-H, Jung K-S, Kim S-H, Ye Y-M, Park H-S (2017) Toluene diisocyanate exposure induces airway inflammation of bronchial epithelial cells via the activation of transient receptor potential melastatin 8. *Exp Mol Med* 49(3): e299. DOI: <https://doi.org/10.1038/emm.2016.161>
- Lange RW, Day BW, Lemus R, Tyurin VA, Kagan VE, Karol MH (1999 a) Intracellular S-glutathionyl adducts in murine lung and human bronchoepithelial cells after exposure to diisocyanatotoluene. *Chem Res Toxicol* 12(10): 931–936. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx990045h>
- Lange RW, Lantz RC, Stolz DB, Watkins SC, Sundareshan P, Lemus R, Karol MH (1999 b) Toluene diisocyanate colocalizes with tubulin on cilia of differentiated human airway epithelial cells. *Toxicol Sci* 50(1): 64–71. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/50.1.64>
- Lantz RC, Lemus R, Lange RW, Karol MH (2001) Rapid reduction of intracellular glutathione in human bronchial epithelial cells exposed to occupational levels of toluene diisocyanate. *Toxicol Sci* 60(2): 348–355. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/60.2.348>

- Lee HS, Phoon WH (1992) Diurnal variation in peak expiratory flow rate among workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med* 49(6): 423–427. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.49.6.423>
- Lee YC, Kwak Y-G, Song CH (2002) Contribution of vascular endothelial growth factor to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J Immunol* 168(7): 3595–3600. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.7.3595>
- Lee J-H, Kim S-H, Choi Y, Trinh HKT, Yang E-M, Ban G-Y, Shin YS, Ye Y-M, Izuhara K, Park H-S (2018) Serum periostin levels: a potential serologic marker for toluene diisocyanate-induced occupational asthma. *Yonsei Med J* 59(10): 1214–1221. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.10.1214>
- Lemière C, Romeo P, Chaboillez S, Tremblay C, Malo J-L (2002) Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 110(4): 641–646. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.128806>
- Leng G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2021) Toluyldiisocyanate – Addendum zur Ableitung eines BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(2): Doc038. DOI: [https://doi.org/10.34865/bb58484d6\\_2ad](https://doi.org/10.34865/bb58484d6_2ad)
- Lindberg HK, Korpi A, Santonen T, Säkkinen K, Järvelä M, Tornaes J, Ahonen N, Järventaus H, Pasanen A-L, Rosenberg C, Norppa H (2011) Micronuclei, hemoglobin adducts and respiratory tract irritation in mice after inhalation of toluene diisocyanate (TDI) and 4,4'-methylene-diphenyl diisocyanate (MDI). *Mutat Res* 723(1): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.03.009>
- Littorin M, Axmon A, Broberg K, Sennbro C-J, Tinnerberg H (2007) Eye and airway symptoms in low occupational exposure to toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 33(4): 280–285. DOI: <https://doi.org/10.5271/sjweh.1144>
- Loeser E (1983) Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4/2,6-toluene-diisocyanate (80/20) in rats and mice. *Toxicol Lett* 15(1): 71–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(83\)90172-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(83)90172-8)
- Long CM, Marshall NB, Lukomska E, Kashon ML, Meade BJ, Shane H, Anderson SE (2016) A role for regulatory T cells in a murine model of epicutaneous toluene diisocyanate sensitization. *Toxicol Sci* 152(1): 85–98. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw074>
- Maestrelli P, Del Prete GF, De Carli M, D'Elia MM, Saetta M, Di Stefano A, Mapp C, Romagnani S, Fabbri LM (1994) CD8 T-cell clones producing interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 20(5): 376–381. DOI: <https://doi.org/10.5271/sjweh.1383>
- Maestrelli P, Occari P, Turato G, Papiris SA, Steano A, Mapp CE, Milani GF, Eabbri LM, Saetta M (1997) Expression of interleukin (IL)-4 and IL-5 proteins in asthma induced by toluene diisocyanate (TDI). *Clin Exp Allergy* 27(11): 1292–1298. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb01174.x>
- Maita K, Hirano M, Harada T, Mitsumori K, Yoshida A, Takahashi K, Nakashima N, Kitazawa T, Enomoto A, Inui K, Shirasu Y (1988) Mortality, major cause of moribundity, and spontaneous tumors in CD-1 mice. *Toxicol Pathol* 16(3): 340–349. DOI: <https://doi.org/10.1177/019262338801600305>
- Marczynski B, Merget R, Mensing T, Rabstein S, Kappler M, Bracht A, Haufs MG, Käfferlein HU, Brüning T (2005) DNA strand breaks in the lymphocytes of workers exposed to diisocyanates: indications of individual differences in susceptibility after low-dose and short-term exposure. *Arch Toxicol* 79(6): 355–362. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0639-z>
- Matheson JM, Johnson VJ, Luster MI (2005 a) Immune mediators in a murine model for occupational asthma: studies with toluene diisocyanate. *Toxicol Sci* 84(1): 99–109. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi051>
- Matheson JM, Johnson VJ, Vallyathan V, Luster MI (2005 b) Exposure and immunological determinants in a murine model for toluene diisocyanate (TDI) asthma. *Toxicol Sci* 84(1): 88–98. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi050>
- Meredith SK, Bugler J, Clark RL (2000) Isocyanate exposure and occupational asthma: a case-referent study. *Occup Environ Med* 57(12): 830–836. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.57.12.830>
- Mhike M, Hettick JM, Chipinda I, Law BF, Bledsoe TA, Lemons AR, Nayak AP, Green BJ, Beezhold DH, Simoyi RH, Siegel PD (2016) Characterization and comparative analysis of 2,4-toluene diisocyanate and 1,6-hexamethylene diisocyanate haptenated human serum albumin and hemoglobin. *J Immunol Methods* 431: 38–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.02.005>
- Middendorf PJ, Miller W, Feeley T, Doney B (2017) Toluene diisocyanate exposure: exposure assessment and development of cross-facility similar exposure groups among toluene diisocyanate production plants. *J Occup Environ Med* 59(Suppl 12): S1–S12. DOI: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001117>
- Mikoczy Z, Welinder H, Tinnerberg H, Hagmar L (2004) Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry: updated findings 1959–98. *Occup Environ Med* 61(5): 432–437. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.2003.009712>
- Monsé C, Hahn J-U, Assenmacher-Maiworm H, Keßler G, Bünger J, Brüning T, Merget R (2015) Konzentrationsbestimmungen von Diisocyanat-atmosphären während inhalativer Expositionstests. *Gefahrstoffe Reinhalt Luft* 75(3): 95–100
- NCI (National Cancer Institute) (1979) Bioassay of 2,4-diaminotoluene for possible carcinogenicity, CAS no. 95-80-7. TR 162. NCI, Bethesda, MD. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr162.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr162.pdf), abgerufen am 11 Okt 2018
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2000) Health Hazard Evaluation Report. 98-0011-2801. NIOSH, Cincinnati, OH. <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/1998-0011-2801.pdf>, abgerufen am 17 Jul 2020
- NLM (National Library of Medicine) (2020 a) Toluene 2,4-diisocyanate. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/584-84-9>, abgerufen am 28 Apr 2020

- NLM (National Library of Medicine) (2020 b) 2,6-Toluene-diisocyanate. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/91-08-7>, abgerufen am 28 Apr 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1986) NTP toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4 (80%)- and 2,6 (20%)- toluene diisocyanate (CAS No. 26471-62-5) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). TR 251. NTP, Research Triangle Park, NC. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr251.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr251.pdf), abgerufen am 08 Okt 2018
- Omae K, Higashi T, Nakadate T, Tsugane S, Nakaza M, Sakurai H (1992) Four-year follow-up of effects of toluene diisocyanate exposure on the respiratory system in polyurethane foam manufacturing workers. II. Four-year changes in the effects on the respiratory system. *Int Arch Occup Environ Health* 63(8): 565–569. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00386347>
- Ott MG, Klees JE, Poche SL (2000) Respiratory health surveillance in a toluene di-isocyanate production unit, 1967–97: clinical observations and lung function analyses. *Occup Environ Med* 57(1): 43–52. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.57.1.43>
- Park H-S, Jung K-S, Kim H-Y, Nahm D-H, Kang K-R (1999) Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 29(10): 1395–1401. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00682.x>
- Park H-S, Kim H-A, Jung J-W, Kim Y-K, Lee S-K, Kim S-S, Nahm D-H (2003) Metalloproteinase-9 is increased after toluene diisocyanate exposure in the induced sputum from patients with toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 33(1): 113–118. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01563.x>
- Pauluhn J (2014) Development of a respiratory sensitization/elicitation protocol of toluene diisocyanate (TDI) in Brown Norway rats to derive an elicitation-based occupational exposure level. *Toxicology* 319: 10–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.02.006>
- Pham DL, Trinh TH, Ban G-Y, Kim S-H, Park H-S (2017) Epithelial folliculin is involved in airway inflammation in workers exposed to toluene diisocyanate. *Exp Mol Med* 49(11): e395–e395. DOI: <https://doi.org/10.1038/emm.2017.180>
- Piirilä PL, Meuronen A, Majuri M-L, Luukkonen R, Mäntylä T, Wolff HJ, Nordman H, Alenius H, Laitinen A (2008) Inflammation and functional outcome in diisocyanate-induced asthma after cessation of exposure. *Allergy* 63(5): 583–591. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01606.x>
- Piirilä P, Lauhio A, Majuri M-L, Meuronen A, Myllärniemi M, Tervahartiala T, Vuorinen K, Laitinen A, Alenius H, Kinnula VL, Sorsa T (2010) Matrix metalloproteinases-7, -8, -9 and TIMP-1 in the follow-up of diisocyanate-induced asthma. *Allergy* 65(1): 61–68. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02146.x>
- Pinkerton LE, Yiin JH, Daniels RD, Fent KW (2016) Mortality among workers exposed to toluene diisocyanate in the US polyurethane foam industry: Update and exposure-response analyses. *Am J Ind Med* 59(8): 630–643. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.22622>
- Plitnick LM, Loveless SE, Ladics GS, Holsapple MP, Smialowicz RJ, Woolhiser MR, Anderson PK, Smith C, Selgrade MJK (2005) Cytokine mRNA profiles for isocyanates with known and unknown potential to induce respiratory sensitization. *Toxicology* 207(3): 487–499. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.11.001>
- Pollaris L, Van Den Broucke S, Decaestecker T, Cremer J, Seys S, Devos FC, Provoost S, Maes T, Verbeken E, Vande Velde G, Nemery B, Hoet PHM, Vanoirbeek JAJ (2019) Dermal exposure determines the outcome of repeated airway exposure in a long-term chemical-induced asthma-like mouse model. *Toxicology* 421: 84–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.05.001>
- Purchase IF, Longstaff E, Ashby J, Styles JA, Anderson D, Lefevre PA, Westwood FR (1978) An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br J Cancer* 37(6): 873–903. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1978.132>
- Rahman Q, Abidi P, Afaq F, Schiffmann D, Mossman BT, Kamp DW, Athar M (1999) Glutathione redox system in oxidative lung injury. *Crit Rev Toxicol* 29(6): 543–568. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408449991349276>
- Raulf-Heimsoth M, Liebig R, Marczynski B, Borowitzki G, Bernard S, Freundt S, Heinze E, Brüning T, Merget R (2013) Implementation of non-invasive methods in the diagnosis of diisocyanate-induced asthma. *Adv Exp Med Biol* 788: 293–300. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3\\_40](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_40)
- Reuber MD (1979) Carcinomas of the liver in female mice fed toluene-2,4-diamine. *Gan* 70(4): 453–457
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, De Marzo N, Milani GF, Pivrotto F, Mapp CE, Fabbri LM (1992) Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 145(1): 160–168. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.1.160>
- Sangha GK, Alarie Y (1979) Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 50(3): 533–547. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(79\)90408-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(79)90408-3)
- Scheidler L, Sucker K, Taeger D, van Kampen V, Heinze E, Marczynski B, Monsé C, Brüning T, Merget R (2013) 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: 301–311. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3\\_41](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_41)
- Schupp T, Collins MA (2012) Toluene diisocyanate (TDI) airway effects and dose-responses in different animal models. *EXCLI J* 11: 416–435
- Selgrade M, Boykin EH, Haykal-Coates N, Woolhiser MR, Wiescinski C, Andrews DL, Farraj AK, Doerfler DL, Gavett SH (2006) Inconsistencies between cytokine profiles, antibody responses, and respiratory hyperresponsiveness following dermal exposure to isocyanates. *Toxicol Sci* 94(1): 108–117. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl094>
- Sennbro CJ, Lindh CH, Ostin A, Welinder H, Jönsson BAG, Tinnerberg H (2004 a) A survey of airborne isocyanate exposure in 13 Swedish polyurethane industries. *Ann Occup Hyg* 48(5): 405–414. DOI: <https://doi.org/10.1093/annhyg/meh034>

- Sennbro CJ, Lindh CH, Tinnerberg H, Welinder H, Littorin M, Jönsson BAG (2004 b) Biological monitoring of exposure to toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 30(5): 371–378. DOI: <https://doi.org/10.5271/sjweh.825>
- Sharifi L, Karimi A, Shokouhi Shoomasti R, Miri S, Heydar Nazhad H, Bokaie S, Fazlollahi MR, Sadeghniaat Haghighi K, Pourpak Z, Moin M (2013) Asthma symptoms and specific IgE levels among toluene diisocyanate (TDI) exposed workers in Tehran, Iran. *Iran J Public Health* 42(4): 397–401
- Sher SP, Jensen RD, Bokelman DL (1982) Spontaneous tumors in control F344 and Charles River-CD rats and Charles River CD-1 and B6C3HF1 mice. *Toxicol Lett* 11(1–2): 103–110. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(82\)90113-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(82)90113-8)
- Shiotsuka RN, Warren DL, Halliburton AT, Sturdivant DW (2000) A comparative respiratory sensitization study of 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate using guinea pigs. *Inhal Toxicol* 12(7): 605–615. DOI: <https://doi.org/10.1080/08958370050030976>
- Skarping G, Brorson T, Sangö C (1991) Biological monitoring of isocyanates and related amines. III. Test chamber exposure of humans to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 63(2): 83–88. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00379069>
- Sorahan T, Nichols L (2002) Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1958–98. *Occup Environ Med* 59(11): 751–758. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.59.11.751>
- Styles JA (1978) Appendix III. Mammalian cell transformation in vitro. *Br J Cancer* 37(6): 931–936. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1978.135>
- Tarkowski M, Vanoirbeek JAJ, Vanhooren HM, De Vooght V, Mercier CM, Ceuppens J, Nemery B, Hoet PHM (2007) Immunological determinants of ventilatory changes induced in mice by dermal sensitization and respiratory challenge with toluene diisocyanate. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292(1): L207–L214. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00157.2005>
- Tarkowski M, Kur B, Polakowska E, Jabłońska E (2008) Comparative studies of lymph node cell subpopulations and cytokine expression in murine model for testing the potentials of chemicals to induce respiratory sensitization. *Int J Occup Med Environ Health* 21(3): 253–262. DOI: <https://doi.org/10.2478/v10001-008-0031-y>
- Taylor-Clark TE, Kiros F, Carr MJ, McAlexander MA (2009) Transient receptor potential ankyrin 1 mediates toluene diisocyanate-evoked respiratory irritation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 40(6): 756–762. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0292OC>
- Timchalk C, Smith FA, Bartels MJ (1994) Route-dependent comparative metabolism of [14C]toluene 2,4-diisocyanate and [14C]toluene 2,4-diamine in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 124(2): 181–190. DOI: <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1022>
- Tyl RW, Fisher LC, Dodd DE, Pritts IM, Kubena MF, Losco PE, Troup CM, Lyon JP, Landry TD (1999 a) Developmental toxicity evaluation of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol Sci* 52(2): 248–257. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/52.2.248>
- Tyl RW, Neepier-Bradley TL, Fisher LC, Dodd DE, Pritts IM, Losco PE, Lyon JP, Landry TD (1999 b) Two-generation reproductive toxicity study of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol Sci* 52(2): 258–268. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/52.2.258>
- Valstar DL, Schijf MA, Nijkamp FP, Bloksma N, Henricks PAJ (2004) Glutathione-conjugated toluene diisocyanate causes airway inflammation in sensitised mice. *Arch Toxicol* 78(9): 533–539. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0571-2>
- Vandebriel RJ, De Jong WH, Spiekstra SW, Van Dijk M, Fluitman A, Garssen J, Van Loveren H (2000) Assessment of preferential T-helper 1 or T-helper 2 induction by low molecular weight compounds using the local lymph node assay in conjunction with RT-PCR and ELISA for interferon-gamma and interleukin-4. *Toxicol Appl Pharmacol* 162(2): 77–85. DOI: <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8841>
- Vandenplas O, Delwiche J-P, Staquet P, Jamart J, Bernard A, Boulanger J, Delaunoy L, Sibille Y (1999) Pulmonary effects of short-term exposure to low levels of toluene diisocyanate in asymptomatic subjects. *Eur Respir J* 13(5): 1144–1150. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13e34.x>
- Vanoirbeek JAJ, Tarkowski M, Ceuppens JL, Verbeken EK, Nemery B, Hoet PHM (2004) Respiratory response to toluene diisocyanate depends on prior frequency and concentration of dermal sensitization in mice. *Toxicol Sci* 80(2): 310–321. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh155>
- Vanoirbeek JAJ, De Vooght V, Vanhooren HM, Nawrot TS, Nemery B, Hoet PHM (2008) How long do the systemic and ventilatory responses to toluene diisocyanate persist in dermally sensitized mice? *J Allergy Clin Immunol* 121(2): 456–463.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.006>
- Vanoirbeek JAJ, De Vooght V, Synhaeve N, Nemery B, Hoet PHM (2009 a) Is toluene diamine a sensitizer and is there cross-reactivity between toluene diamine and toluene diisocyanate? *Toxicol Sci* 109(2): 256–264. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp065>
- Vanoirbeek JAJ, Tarkowski M, De Vooght V, Nemery B, Hoet PHM (2009 b) Immunological determinants in a mouse model of chemical-induced asthma after multiple exposures. *Scand J Immunol* 70(1): 25–33. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02263.x>
- Wang ML, Storey E, Cassidy LD, Doney B, Conner PR, Collins JJ, Carson M, Molenaar D (2017) Longitudinal and cross-sectional analyses of lung function in toluene diisocyanate production workers. *J Occup Environ Med* 59(Suppl 12): S28–S35. DOI: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001124>
- Wegman DH, Pagnotto LD, Fine LJ, Peters JM (1974) A dose-response relationship in TDI workers. *J Occup Med* 16(4): 258–260
- Wegman DH, Peters JM, Pagnotto L, Fine LJ (1977) Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate. *Br J Ind Med* 34(3): 196–200. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.34.3.196>
- Wegman DH, Musk AW, Main DM, Pagnotto LD (1982) Accelerated loss of FEV-1 in polyurethane production workers: A four-year prospective study. *Am J Ind Med* 3(2): 209–215. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700030212>

- Wiethege T, Potthast J, Marczynski B, Marek W, Voss B, Baur X (1995) Untersuchungen zur Induktion von Rattenleber-Foci durch inhalative Diisocyanat-Belastung. *Pneumologie* 49(6): 373–377
- Wisnewski AV, Liu Q, Liu J, Redlich CA (2005) Glutathione protects human airway proteins and epithelial cells from isocyanates. *Clin Exp Allergy* 35(3): 352–357. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02185.x>
- Wisnewski AV, Hettick JM, Siegel PD (2011) Toluene diisocyanate reactivity with glutathione across a vapor/liquid interface and subsequent transcarbamoylation of human albumin. *Chem Res Toxicol* 24(10): 1686–1693. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx2002433>
- Ye Y-M, Nahm D-H, Kim C-W, Kim H-R, Hong C-S, Park C-S, Suh C-H, Park H-S (2006) Cytokeratin autoantibodies: useful serologic markers for toluene diisocyanate-induced asthma. *Yonsei Med J* 47(6): 773–781. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2006.47.6.773>
- Yeh H-J, Lin W-C, Shih T-S, Tsai P-J, Wang S-T, Chang H-Y (2008) Urinary excretion of toluene diisocyanates in rats following dermal exposure. *J Appl Toxicol* 28(2): 189–195. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.1266>
- Zocca E, Fabbri LM, Boschetto P, Plebani M, Masiero M, Milani GF, Pivrotto F, Mapp CE (1990) Leukotriene B4 and late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *J Appl Physiol* 68(4): 1576–1580. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.4.1576>