

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**  
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**  
Bestämning av infångningsförmåga – punktutsug till en slagborrmaskin.
3. Exposition för xylen  
**Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:**  
I. Upptag, distribution och elimination hos människa  
**Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:**  
II. Koncentration i underhudsfett  
**Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:**  
III. Effekter på centralnervosa funktioner.
4. **Lars Olander:**  
Dragskåp. Funktion—Installation—Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**  
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadium.  
**Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergrén:**  
Alfa-1-antitrypsin i serum och rökvanor hos dammexponerade individer med och utan silikos.
6. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**  
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga-mätmetod och resultat.
8. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gasbägs svetsning.  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rostfritt material.
9. **Carl-Johan Göthe:**  
Fibröst damm och dess biologiska effekter.
10. **Francesco Gamberale, Bengt Knave, Sven Bergström, Elisabeth Birke, Anders Iregren, Birgitta Kolmodin-Hedman och Arne Wennberg:**  
Exposition för elektriska fält.
11. **Jörgen Engström, Rasmus Bjurström, Irma Åstrand och Per Övrum:**  
Exposition för styren. Upptag, distribution och elimination.  
Koncentration i underhudsfett.  
**Jörgen Engström, Irma Åstrand och Ewa Wigaeus:**  
Exposition för styren i plastindustri.  
Upptag i kroppen och koncentration i underhudsfett.
12. **Sven Carlsoo, Jan-Erik Hansson och Magnus Uppsäll:**  
Optimala arbetsområden vid manövrering av handreglage.
13. **Åsa Kilbom:**  
Kliniskt-fysiologiska undersökningsmetoder vid utredning av pneumoconios
14. **Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Sigvard Lantz:**  
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 6. Bägs svetsning av järnvägsräler vid statens järnvägar, kartläggning av luftföroreningar.
15. **Tohr Nilsson:**  
Effekten på olika fysiologiska parametrar av manuellt arbete med arbetsobjekt placerat på olika höjd över golvet.
16. **Inger Söderberg, Berit Calissendorff, Stig Elofson, Bengt Knave och Karl Gösta Nyman:**  
Mikroskoparbete. I. Utredning av ögonbesvär hos mikroskopoperatörer på en elektronisk industri.
17. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
18. **Lars Jansson:**  
Bestämning av infångningsförmåga – Partikelstorleksfördelningar och koncentrationer vid svetsning med och utan olika punktutsug samt funktion hos några avskiljare och ventilations-system.

Stockholm, augusti 1979

ISBN 91-7464-067-4  
ISSN 0346-7821

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp från år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

|                     |   |
|---------------------|---|
| Åke Swensson, ordf. | Arbetsmedicinska avdelningen<br>Arbetarskyddsstyrelsen<br>Stockholm |
| Børge Fallentin     | Arbetsmiljöinstitutet<br>Hellerup                                   |
| Sven Hernberg       | Institutet för arbetshygien<br>Helsingfors                          |
| Tor Norseth         | Yrkeshygienisk institutt<br>Oslo                                    |
| Ole Riis Simonsen   | Direktoratet for arbeidstilsynet<br>Oslo                            |
| Ole Svane           | Direktoratet for arbejdstilsynet<br>København                       |
| Ulf Ulfvarsson      | Arbetsmedicinska avdelningen<br>Arbetarskyddsstyrelsen<br>Stockholm |
| Harri Vainio        | Institutet för arbetshygien<br>Helsingfors                          |

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle där-  
emot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbets-  
medicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett pre-  
liminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens  
ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid insti-  
tuten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse  
för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Lufthalter är angivna i  $\text{mg/m}^3$  med angivelse av motsvarande ppm-nivå  
inom parentes, utom i figur 2 och 3 där endast ppm anges.

Vid expertgruppens sammanträde 1978-05-10- -11 beslöts att en vär-  
dering av underlaget för ett gränsvärde för diisocyanater skulle  
göras och att detta arbete skulle utföras vid Arbetarskyddsstyrelsen,  
Stockholm.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av Per Gustavsson, leg läk, yrkesmedicinska kliniken, Södersjukhuset och Birgitta Kolmodin-Hedman, Med.dr., yrkesmedicinska avdelningen, Karolinska sjukhuset.

Dokumentförslaget diskuterades och antogs i sin nuvarande form vid expertgruppens sammanträde 1979-08-22.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

|  |    |
|--|----|
| BAKGRUND   | 7  |
| FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER                            | 8  |
| TOXIKOLOGI   | 9  |
| 1. ORGANEFFEKTER   | 12 |
| 1.1. Andningsorgan                                       | 12 |
| 1.1.1. Akut reteffekt                                    | 12 |
| 1.1.2. Sensibilisering                                   | 13 |
| 1.1.3. Kronisk lungfunktionsnedsättning                  | 15 |
| 1.2. Hud   | 16 |
| 1.3. Konjunktiva   | 16 |
| 1.4. Blod och blodbildande organ                         | 16 |
| 1.5. Mag-tarmkanal                                       | 17 |
| 2. PATOGENETISK MEKANISM                                 | 17 |
| 2.1. Akut reteffekt och kronisk lungfunktionsnedsättning | 17 |
| 2.2. Sensibilisering                                     | 17 |
| 3. EXPONERINGSINDIKATORER                                | 19 |
| 3.1. Halter i luft                                       | 19 |
| 3.2. Biologiska indikatorer                              | 19 |
| 4. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS         | 20 |
| 4.1. Sensibilisering                                     | 20 |

|   |                          |    |
|---|--------------------------|----|
| 4.2.  | Akuta effekter           | 20 |
| 4.3.  | Kroniska effekter        | 23 |
| 5.  | FORSKNINGSBEHOV          | 26 |
| 6.  | DISKUSSION OCH VÄRDERING | 27 |
| 7.  | SAMMANFATTNING           | 28 |
| 8.  | SUMMARY                  | 29 |
| 9.  | LITTERATURFÖRTECKNING    | 30 |
| Appendix I. Hygieniska gränsvärden i olika länder |                          | 45 |
| Appendix II. Provtagning och analysmetoder        |                          | 52 |

BAKGRUND

Diisocyanaterna utgör en grupp av ämnen som används vid framställning av en viss typ av hårdplast, s k polyuretan- eller uratanplast. Både skumplast, mjukplast och hårdplast kan framställas. Diisocyanater kan även ingå i lacker, färger och lim av tvåkomponenttyp. Polyuretanplast används ofta i möbler och bilinredningar, i skumplastmadrasser, som värmeisoleringsmaterial i kylskåp och kylanläggningar, som isolering i förrådstankar och som kabelisoleringsmaterial. Plastframställningen grundar sig på en polymeriseringsreaktion mellan diisocyanat och andra ämnen, t.ex. polyalkoholer. Polymeriseringstekniken utvecklades under slutet av 1930-talet i Tyskland. Den industriella användningen har successivt ökat och nya typer av isocyanater med nya kemiska egenskaper har introducerats. (8, 56, 61, 77).

#### FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

De vid plastframställning kemiskt aktiva delarna av diisocyanatmolekylen utgörs av isocyanatgrupperna,  $-N = C = O$ . Isocyanatgruppen är högreaktiv och reagerar snabbt med väteatomen i hydroxyl- ( $-OH$ ), amino- ( $-NH_2$ ), imino- ( $-NH$ ) eller thiol- ( $-SH$ )-grupper. Vid plasttillverkning får diisocyanatmolekylen reagera med en förening med flera hydroxylgrupper, (polyalkoholer), t.ex. polyetrar och polyesterar. Den principiella reaktionsformeln kan skrivas:

$$R-NCO + R' - OH \rightarrow R - NHCOO - R' \text{ (uretan)}$$

Reaktionen är exoterm. Om diisocyanatmolekylen tillåts reagera med vatten bildas en primär amin och koldioxid. Den primära aminen reagerar vidare med nya isocyanatgrupper, medan koldioxiden kan utnyttjas för att ge plasten skumkonsistens. Genom tillsats av halogenerade kolväten (Freoner) kan skumningen ökas. Genom att variera antalet och placeringen av hydroxylgrupperna i polyalkoholen kan plastens fysikaliska egenskaper varieras. Olika diisocyanater har olika grad av flyktighet. Toluendiisocyanat (TDI) och hexametylendiisocyanat (HDI) har högre ångtryck än övriga föreningar, och inom industrin har man, där så har varit möjligt, ersatt dessa med andra mindre flyktiga diisocyanater. En annan metod som kommit till användning för att minska flyktigheten är s.k. prepolymerisering. Detta innebär att en viss mängd polyalkohol tillåts reagera med ett överskott av diisocyanat, varvid en förening bestående av kortare kedjor med ett mindre antal fria isocyanatgrupper uppkommer.

Vid den slutliga gjutningen tillsätts ytterligare polyalkohol varvid en fullständig polymerisering sker. Fysikaliska data och strukturformler framgår av tabell 1 och fig. 1. (7, 8, 21, 25, 37, 47, 49, 83, 102, 103).

#### TOXIKOLOGI

Diisocyanaternas toxiska egenskaper brukar anses vara knutna till själva isocyanatgruppen. Ett sådant betraktelsesätt har stöd i de experimentella och epidemiologiska observationer som gjorts, där man har beskrivit huvudsakligen likartade reaktioner efter olika typer av diisocyanater. Mot bakgrund av detta får en gemensam diskussion av diisocyanaternas toxikologi anses vara motiverad. Den mest studerade substansen är TDI, och den följande framställningen baseras, där inte annat anges, på observationer efter TDI-exponering. Detta får emellertid inte uppfattas så att skillnader i toxikologi mellan olika diisocyanater inte kan finnas och inte heller att andra delar av molekylen skulle vara utan toxikologisk betydelse, utan endast att nuvarande kunskaper om diisocyanater inte motiverar en separat diskussion.

Ändningsorganen utgör målorgan vid diisocyanatexponering och den viktigaste exponeringsformen är via inhalation. Vid inhalation av ångor eller aerosol av diisocyanater äger sannolikt en snabb reaktion rum med proteiner i bronkialslemhinnan och något egentligt upptag och

|                       | 2,4-TDI                 | 2,6-TDI        | MDI                     | HDI                     | NDI                     | IDPI                    |
|-----------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| CAS-nr                | 584-84,9                | 91-08-7        | 101-68-8                | 822-06-0                | 3173-72-6               | 4098-71-9               |
| Molekylformel         | $C_9H_6H_2O_2$          | $C_9H_6H_2O_2$ | $C_{15}H_{10}N_2O_2$    | $C_8H_{12}N_2O_2$       | $C_{12}H_6O_2N_2$       | $C_{12}H_{18}N_2O_2$    |
| Molvikt               | 174                     | 174            | 250                     | 168                     | 210                     | 222                     |
| Ångtryck, mm Hg       | 0,05 (25°C)             |                | 0,00014 (25°C)          | 0,01 (20°C)             | 0,0003 (20°C)           | 0,0003 (20°C)           |
| - " - , Pa            | 6,7 (25°C)              |                | 0,0187 (25°C)           | 1,35 (20°C)             | 0,04 (20°C)             | 0,04 (20°C)             |
| Omräkningsfaktorer:   |                         |                |                         |                         |                         |                         |
| 1 mg/m <sup>3</sup> = | 0,138 ppm               |                | 0,096 ppm               | 0,143 ppm               | 0,114 ppm               | 0,108 ppm               |
| 1 ppm =               | 7,239 mg/m <sup>3</sup> |                | 10,40 mg/m <sup>3</sup> | 6,991 mg/m <sup>3</sup> | 8,736 mg/m <sup>3</sup> | 9,239 mg/m <sup>3</sup> |

-10-

Fig. 1. STRUKTURFORMLER

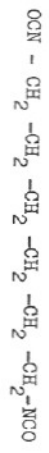
-11-



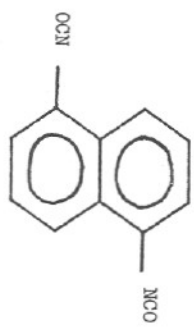
Toluen-2, 4- diisocyanat (TDI) Toluen-2, 6- diisocyanat (TDI)



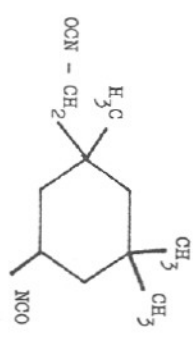
Difenylmetandiisocyanat, metylendifenylisocyanat, 4,4 - diisocyanatdifenylmetan (MDI)



Hexametylendiisocyanat (HDI)



1,5 - Naftylendiisocyanat (NDI)



Isoforondiisocyanat (IDPI)

distribution av diisocyanater i kroppen har inte ansetts föreligga. Eventuell metabolism har inte studerats närmare, men de viktigaste av diisocyanaternas hittills kända effekter utövas utan tvekan på andningsorganen. Diskussion av metabolisk modell blir därför inte möjlig. I detta sammanhang bör dock möjligheterna av en metabolism av TDI och MDI till motsvarande diaminer, toluendiamin (TDA) respektive diaminodifenylmetan (MDA) påpekas. TDA har cancerogena och mutagena egenskaper, MDA är suspekt cancerogen och starkt levertoxisk (27). Huruvida någon bildning av dessa substanser äger rum vid inhalation av TDI eller MDI är okänt.

Tecken till påverkan på andra organsystem än vad som redovisats nedan saknas. Inga studier har publicerats beträffande mutagena, cancerogena eller teratogena effekter av diisocyanater.

## 1. ORGANEFFEKTER

### 1.1. Andningsorgan.

Flera olika effekter kan uppstå efter diisocyanatexponering. Dessa kan sägas vara hänförliga till tre olika typer av reaktionsmönster; akut reffekt, sensibilisering och kronisk lungfunktionsnedsättning. Denna indelning är företagen av praktiska skäl och är inte baserad på skillnader i patogenetisk mekanism.

#### 1.1.1. Akut reffekt.

Vid exponering för relativt höga halter diisocyanat uppkommer symtom från de övre luftvägarna i form av irritation (stickningar) i näsans

och halsens slemhinnor (18, 22, 53, 69, 83). Lukt av TDI uppträder vid  $0,35 \text{ mg/m}^3$  (0,05 ppm). Svag lukt av IDPI uppträder vid  $0,25 \text{ mg/m}^3$  (0,0275 ppm). Vid  $3,5 \text{ mg TDI/m}^3$  uppkommer kraftig klåda och brännande känsla i svalget. De angivna nivåerna får betraktas som ungefärliga (36, 37). Från de nedre luftvägarna uppkommer symtom i form av kraftig hosta och dyspné, i grava fall kan cyanos uppträda. Om exponeringen är hög inträder symtomen i stort momentant. Dödsfall vid akut hög exponering finns rapporterat (84). Vid lägre nivåer är symtomen initialt mycket svaga och uppträder först efter flera timmars eller dagars exponering. Symtomen åtföljs av bronkobstruktion som kan påvisas med lungfysiologiska metoder, vanligen som en sänkning av forcerad expiratorisk volym under 1 sekund ( $FEV_{1,0}$ ) (13, 18, 33, 43, 48, 54, 55, 75, 82, 83). Även vid exponeringsnivåer som är så låga att inga subjektiva luftvägsbesvär uppträder har man kunnat konstatera en bronkobstruktion hos exponerade grupper. Sannolikt föreligger enbart en kvantitativ skillnad gentemot den ovan beskrivna reaktionen med akuta luftvägsbesvär. I vissa av dessa grupper har man också observerat en ökad frekvens luftrörsbesvär av kronisk typ, framför allt hosta och bronkit (32, 44, 50, 65, 97).

#### 1.1.2. Sensibilisering

Hos vissa individer uppkommer en ökad känslighet för diisocyanater. Känsligheten kan ibland bli mycket uttalad och kraftiga reaktioner

utlösas av låga och kortvariga exponeringar. Individer som har utvecklat ökad känslighet för diisocyanater brukar kallas sensibiliserade. Sådan sensibilisering förekommer även hos individer utan allergisk disposition och mekanismen för den ökade känsligheten är inte helt klarlagd, se vidare under patogenetisk mekanism. De kliniska symtomen skiljer sig något från de ovan beskrivna. Den ökade känsligheten tycks framför allt gälla reaktionen från de nedre luftvägarna. Två olika symptomkomplex kan urskiljas; omedelbar eller fördröjd dyspné.

Den fördröjda reaktionen kännetecknas av dyspné, hosta, feber, frossa, sjukdomskänsla och leukocytos, ofta uppträdande på kvällen efter arbetsdagens slut. Intensiteten av de olika symtomen varierar, och dyspné med hosta behöver inte vara det mest framträdande symtomet (29, 34, 46, 47, 52, 54, 61, 75, 83, 88, 89, 91, 100).

Möjligen föreligger här en viss skillnad mellan olika diisocyanater då feberreaktioner oftare har beskrivits efter MDI-exponering än efter TDI-exponering.

Ett fall med nattlig återkommande andnöd efter TDI-exposition har beskrivits. Andnödsattackerna återkom upp till 5 nätter efter exponeringens upphörande (85).

Den symtombild som kännetecknas av omedelbar andnöd har likheter med exogent utlöst astma bronkiale. Andnöd, pipande andning och rhonki (pipande ljud vid lungauskultation) uppkommer inom 30-60 minuter efter exponeringens början (18, 19, 29, 43, 52, 74, 83, 88, 89, 100).

De lungfysiologiska fynden skiljer sig inte från vad som beskrivits

beträffande akuta reffekter, omfattande lungfysiologiska studier har utförts med bestämning av bl.a. lungcompliance och diffusionskapacitet. Materialet är emellertid för litet för att några andra slutsatser skall kunna dras än att alla individer med symptom från nedre luftvägarna har en klinisk mätbar bronkobstruktion, påvisbar både i epidemiologiska undersökningar och vid provokationsförsök (12, 14, 26, 46, 63, 88, 99, 104). Vid lungröntgenundersökning föreligger ingen specifik bild. Ofta rapporteras inga förändringar alls, och i de fall patologiska röntgenfynd gjorts har fynden varit varierande (5, 13, 18, 33, 53, 75).

#### 1.1.3. Kronisk lungfunktionsnedsättning.

Denna effekt har uteslutande studerats på gruppbasis, där de observerade individerna fortfarande har varit under exponering och inte har ansetts uppvisa luftvägssymtom typiska för diisocyanatexponering. Möjligen utgör denna kroniska lungfunktionsnedsättning en summation av effekter eller skador uppkomna genom de ovan beskrivna akuta reffekterna på nedre luftvägarna. Exponerade grupper har undersökts regelbundet med spirometri och man har observerat en snabbare sänkning av FEV<sub>1,0</sub> än vad som kan förväntas med hänsyn till åldrandet (69, 98). Även i andra undersökningar, huvudsakligen av tvärsnittskaraktär, har resultat erhållits som stöder de ovan nämnda, även om brister i metodologin gör dem inkonklusiva om de betraktas separat (1, 24, 70, 71). I två longitudinella studier har någon kronisk påverkan på lungfunktionen inte kunnat påvisas. I ena fallet är observationstiden kort (7 månader) och exponeringsnivån sannolikt låg (100), i det andra fallet



föreligger en påtaglig brist på kontroll över inträffat bortfall (10), varför dessa studier inte kan anses tala mot förekomsten av kronisk lungfunktionspåverkan.

- 1.2. Hud  
Diisocyanater har både hudirriterande och hudsensibiliserande egenskaper, även om frekvensen av hudbesvär är klart lägre än frekvensen av luftvägsbesvär inom industriellt exponerade grupper. Vid dermal applikation av TDI uppkommer kraftig hudirritation både hos människa och försöksdjur (3, 6, 18, 74, 76, 82, 103). I djurförsök har TDI och MDI befunnits ha hudsensibiliserande egenskaper (86), och hos exponerade individer har man i vissa fall påvisat hudöverkänslighet vid intradermal- eller epicutantestning. Emellertid föreligger inte tillräckligt underlag för att bedöma i vilken grad resultatet av hudtestning korrelerar med övriga kliniska symtom efter diisocyanatexponering (9, 14, 64, 76, 95).
- 1.3. Konjunktiva (ögats bindehinna).  
Diisocyanater är kraftigt retande vid konjunktival applikation på försöksdjur (74, 103). Hos människa uppkommer konjunktival irritation vid exponering för ångor av TDI och IDPI vid nivåer omkring  $0,6 \text{ mg/m}^3$  (0,07 ppm) (36, 37).
- 1.4. Blod och blodbildande organ.  
En ökning av relativa frekvensen eosinofila leucocyter förekommer bland

individer med symtom på sensibilisering mot diisocyanater. Eosinofilin överstiger i sådana fall sällan 15% (19, 32, 52, 74, 75, 82, 88, 89, 95).

- 1.5. Mag-tarmkanal.  
Illamående och kräkningar har beskrivits i enstaka fallrapporter och tycks framför allt kunna ingå i symtombilden vid sensibilisering med fördröjd dyspné (23, 29, 47, 52).
2. PATOGENETISK MEKANISM.
  - 2.1. Akut reteeffekt och kronisk lungfunktionsnedsättning.  
Mekanismen bakom de ovan beskrivna effekterna av akut irritation i luftvägarna och kronisk lungfunktionsnedsättning har inte studerats närmare. Sannolikt avspeglar dock dessa två effekter samma typ av reaktion sedd ur två olika tidsperspektiv. De två effekterna föreligger ofta hos samma individer (69, 98), och en direkt kemisk irritationseffekt på luftvägarnas slemhinna är en tänkbar mekanism.
  - 2.2. Sensibilisering.  
När det gäller individer med symtom på sensibilisering föreligger däremot många skäl som talar för att en immunologisk reaktion är involverad i eller åtminstone åtföljer uppkomsten av symtom.  
Resultaten har tidigare varit varierande vid försök att med olika immunologiska metoder påvisa närvaron av specifika antikroppar mot diisocyanater.

I en nyligen utvecklad teknik, baserad på att man som antigen har använt toluenmonoisocyanat (i stället för TDI) konjugerat med humant serumalbumin, har man i hög frekvens påvisat specifika antikroppar av IgE-typ hos individer med luftvägsbesvär efter isocyanatexponering. Resultaten föreligger ännu bara från en liten serie omfattande 4 fall och 19 kontroller men metoden förefaller ha betydligt större känslighet och specificitet än tidigare metoder (41). Ett tidsförlopp med successivt sjunkande antikroppshalter efter exponeringens upphörande har påvisats med samma metodik (42). Även i tidigare studier har man påvisat antikroppar av IgE-typ (72, 92), samt även antikroppar av andra klasser, företrädesvis IgG (45, 72, 78, 79, 92). Ett samband mellan förekomst av cirkulerande antikroppar och respiratoriska symptom vid provokationstest har påvisats (79). I provokationstest har även framkommit att vissa individer med överkänslighet mot TDI kan uppvisa ökad bronkiell reaktivitet vid provokation även med andra diisocyanater, histamin, metakolin och även vid ansträngningsprovokation (11, 58, 59).

Någon generell korsreaktivitet föreligger emellertid inte mellan olika diisocyanater och sannolikt kan både specifika och ospecifika mekanismer ligga bakom bronkobstruktionen.

Hos marsvin har man inducerat bildning av isocyanatspecifika antikroppar genom inhalationsexponering av ovan nämnda antigen (40). Hypotesen om en immunologisk mekanism hos sensibiliserade individer har dessutom ett visst stöd i följande:

1. den kliniska bilden liknar andra sjukdomar som visats vara immunologiskt medierade

2. en ökad förekomst av eosinofili föreligger
3. en ökad förekomst av positivt s.k. lymfocyttransformations-test föreligger (4, 33).
4. ett svagt indicium är även att de kliniska symtomen i vissa fall kan förebyggas genom premedicinering med dinatriumkromoglikat (52, 63, 91).

Hypoteser om andra mekanismer bakom uppkomsten av sensibilisering har framförts, i in vitro försök har TDI visats ha en betablockerande effekt. Det får dock anses tveksamt om denna har någon klinisk signifikans. (11, 16, 96).

### 3. EXPONERINGSINDIKATORER

#### 3.1. Halter i luft.

Lufthaltanalys av diisocyanater är förknippat med svårigheter och någon helt pålitlig metod lämplig för rutinbruk har hittills saknats. Den allmänt använda rutinmetoden har visats ha brister vad gäller reproducerbarheten. Samma metod kan inte heller användas för alla diisocyanater. Se Appendix II. Pga analysmetodernas brister måste en viss försiktighet iakttagas vid bedömning av dos-effekt-förhållanden.

#### 3.2. Biologiska indikatorer.

Biologiska indikatorer på diisocyanat-exponering har inte kommit till

praktisk användning. Mot bakgrund av att ett samband på gruppnivå föreligger mellan exponering och akut bronkkonstriktion (69, 98) finns dock en teoretisk möjlighet att använda medelvärdet av förändringarna av FEV<sub>1,0</sub> över en arbetsdag som indikator på exponeringens storlek under förutsättning att inga andra luftvägsirriterande ämnen förekommer samtidigt. Ytterligare studier av detta samband är nödvändiga innan metoden är praktiskt användbar.

4. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

4.1. Sensibilisering.

Beträffande individer som redan är sensibiliserade för diisocyanater kan mycket låga halter utlösa besvär. Halter < 0,007 mg/m<sup>3</sup> (0,001 ppm) har befunnits utlösa andnödsattacker (59).

Hur höga halter som krävs för att sensibilisering skall kunna uppstå är okänt. I en rapport (72) uppges att inga nya sensibiliseringsfall inträffat i en industri efter det att exponeringsnivån sänkts till < 0,14 mg/m<sup>3</sup> (0,02 ppm), under det att tidigare 1-4 fall per år inträffat.

I vilken mån exponeringens karaktär påverkar sensibiliseringsrisken, d.v.s. om högre, kortvariga exponeringar innebär större eller mindre risk än lägre, långvariga exponeringar är okänt. Klart är att sensibilisering kan uppstå redan efter ett fåtal exponeringar (43, 101).

4.2. Akuta effekter.

Att ett samband föreligger mellan exponeringsnivå och förekomst av

retsymtom från luftvägarna i form av subjektiva symtom eller bronkkonstriktion får anses klarlagt. I fyra olika undersökningar har dessa samband studerats på gruppbasis. Pga metodologiska olikheter är direkta jämförelser svåra att göra, men resultaten kan ändå sägas tala i samma riktning. Resultaten har sammanfattats i figur 2. Nedan följer en kort redogörelse för varje undersökning separat. Wegman et al (97) påvisade i en studie av tvärsnittstyp ett samband mellan exponeringsnivå och akut sänkning av FEV<sub>1,0</sub> över en arbetsdag (p < 0,05). Sänkningen var statistiskt signifikant även i gruppen med lägst exponering (p < 0,02). Se tabell 2.

Tabell 2.

| Medelhalt TDI<br>mg/m <sup>3</sup> | ppm           | Antal<br>individer | Akut sänkning<br>av FEV <sub>1,0</sub> , ml |
|------------------------------------|---------------|--------------------|---|
| 0,014 - 0,022                      | 0,002 - 0,003 | 51                 | 78  |
| 0,029                              | 0,004         | 24                 | 112   |
| 0,36                               | 0,005         | 19                 | 106   |
| 0,043 - 0,094                      | 0,006 - 0,013 | 17                 | 180   |

Peters et al (65, 66, 67, 68, 69) har gjort upprepade undersökningar av lungfunktionen och exponeringsnivån hos en grupp TDI-exponerade individer. Gruppen undersöktes var 6:e månad och vid varje tillfälle bestämdes maximala exponeringsnivån och den akuta sänkningen av FEV<sub>1,0</sub> över en arbetsdag. Se tabell 3.

Tabell 3.

| Maximal halt TDI  |       | Antal<br>individer | Akut sänkning<br>av FEV <sub>1,0</sub> , ml |
|-------------------|-------|--------------------|---|
| mg/m <sup>3</sup> | ppm   |                    |   |
| 0,014             | 0,002 | 43                 | 50  |
| 0,022             | 0,003 | 38                 | 220   |
| 0,087             | 0,012 | 34                 | 160   |
| 0,105             | 0,014 | 50                 | 170   |

Tobaksrökningens inverkan på resultaten analyserades i båda ovan nämnda undersökningar och något entydigt samband framkom inte.

Hama (35) studerade förekomsten av subjektiva symtom från luftvägarna hos 12 individer exponerade för en diisocyanat (troligen TDI) under 14 veckor med varierande exponeringsnivåer.

Se tabell 4.

Tabell 4.

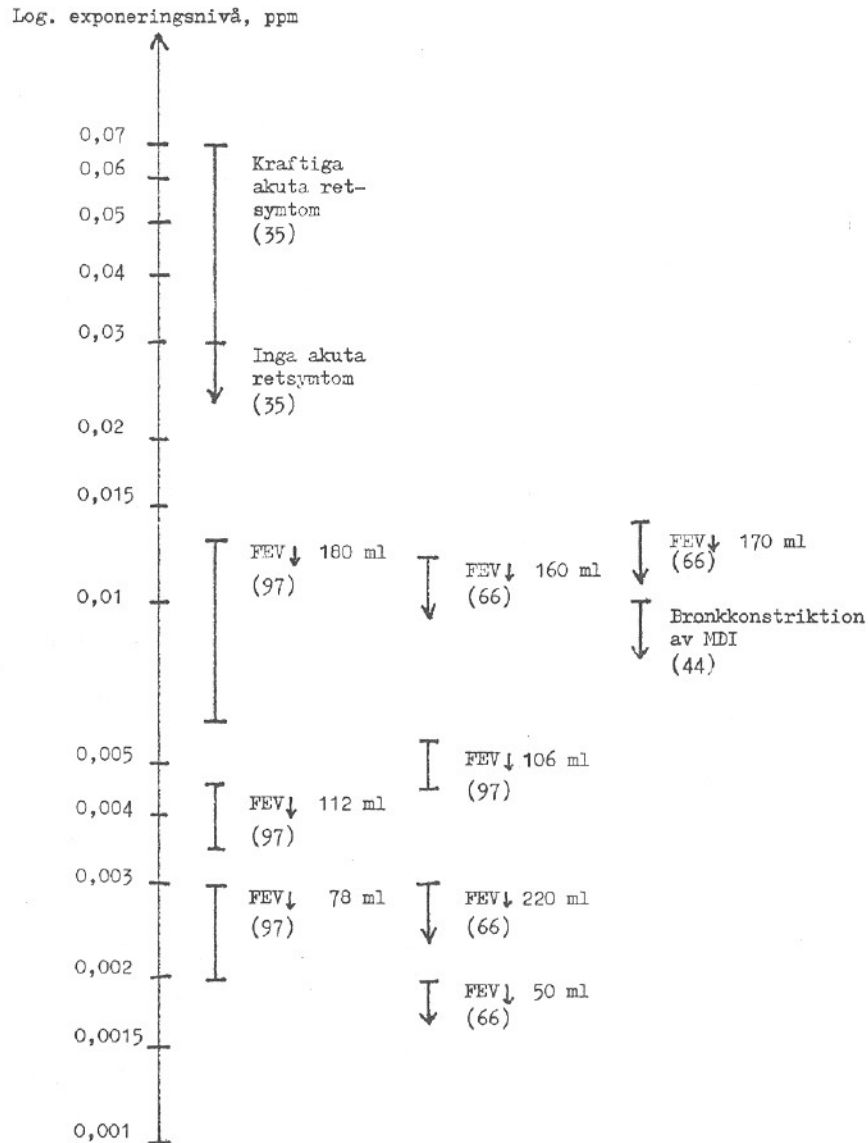
| Vecka nr. | Isocyanathalt     |             | Relativ frekvens<br>akuta retskytom hos<br>12 individer, % |
|-----------|-------------------|-------------|--|
|           | mg/m <sup>3</sup> | ppm         |  |
| 1 - 3     | < 0,07            | < 0,01      | 0  |
| 4         | 0,22 - 0,51       | 0,03 - 0,07 | 100  |
| 5 - 14    | 0,07 - 0,22       | 0,01 - 0,03 | 0  |

Kolmodin-Hedman et al (44) påvisade en lungfysiologiskt mätbar bronkobrauktion över en arbetsdag i en grupp på 18 MDI-exponerade individer. Exponeringen överskred inte 0,1 mg/m<sup>3</sup> (0,01 ppm).

#### 4.3. Kroniska effekter.

TVå studier talar för att diisocyanatexponering kan orsaka kronisk lungfunktionsnedsättning. Resultaten har sammanfattats i figur 3. Nedan följer en kort redogörelse för varje undersökning separat. Wegman et al (98) undersökte i en longitudinell studie skillnader i sänkning av FEV<sub>1,0</sub> under 2 år mellan grupper med olika exponeringsnivåer (p < 0,01). Se tabell 5. Uppgifterna om lufthalter baserades både på individburen och fast provtagning på samtliga arbetsplatser regelbundet var 6:e månad. I grupp III påvisades en ökad sänkingshastighet av FEV<sub>1,0</sub>. I grupp II var sänkingshastigheten vid övre gränsen för vad som kan betraktas som normalt, enligt författarna c:a 25 ml/år i medeltal, medan sänkningen i grupp I var vid undre gränsen för förväntad sänkning. En korrelation mellan akuta (se 4.2.) och kroniska lungfunktionsförändringar konstaterades (p < 0,005, r = 0,35). Ett tämligen stort bortfall inträffade under studiens gång, emellertid analyserades detta bortfall och sannolikt har bortfallet snarare försvagat än förstärkt det observerade sambandet.

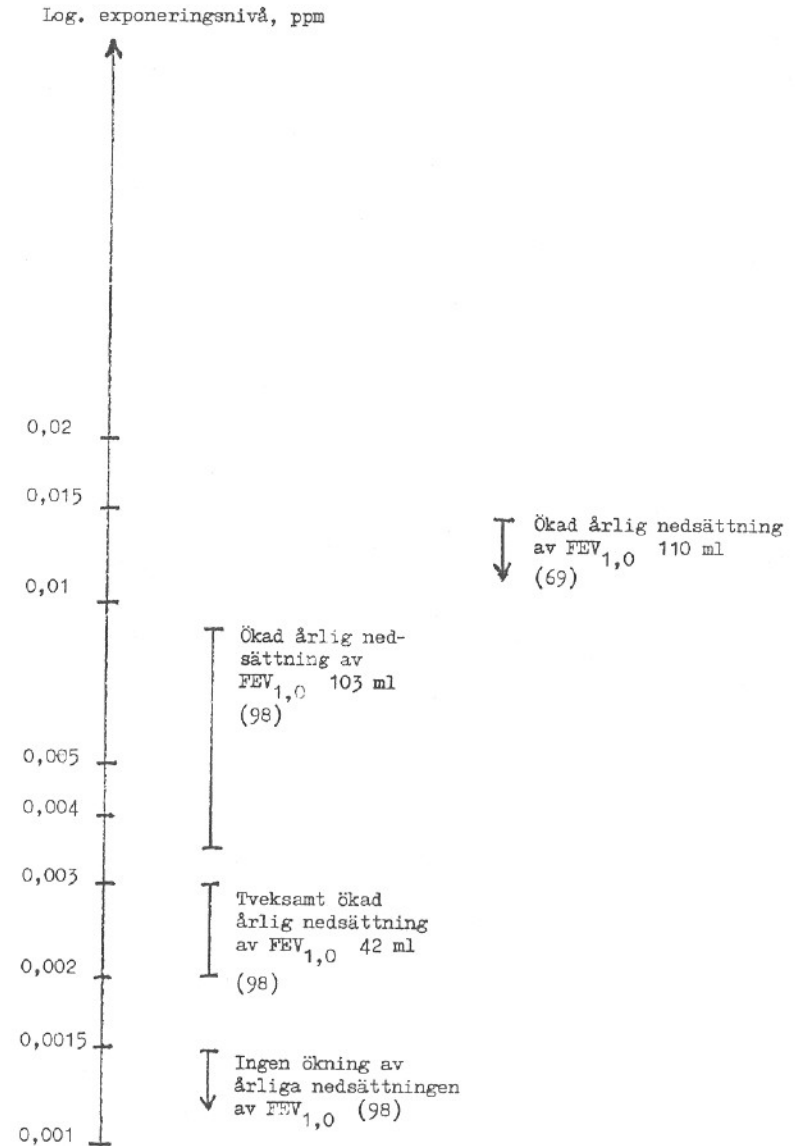
Fig. 2. Sammanfattning av observationer rörande dos-effektsamband. Akuta effekter. (Mätt över en dag).



"FEV<sub>↓</sub> 180 ml" anger att en akut sänkning av FEV<sub>1,0</sub> uppgående till i medeltal 180 ml har observerats.  $\square$  representerar ett angivet exponeringsintervall,  $\downarrow$  representerar en angiven max-nivå för exponeringen.

Omräkningsfaktorer: 1 ppm TDI = 7,239 mg/m<sup>3</sup>  
1 ppm MDI = 10,40 mg/m<sup>3</sup>

Fig. 3. Sammanfattning av observationer rörande dos-effektsamband. Kroniska effekter.



Angivna volymer avser medelvärdet av årlig sänkning av FEV<sub>1,0</sub>, inkluderande den med ökande ålder förväntade.  $\square$  representerar ett angivet exponeringsintervall,  $\downarrow$  representerar en angiven max-nivå för exponeringen.

Omräkningsfaktor: 1 ppm TDI = 7,239 mg/m<sup>3</sup>

Tabell 5.

| Grupper. | Medelhalt TDI     |                 | Antal<br>individer | Årlig sänkning<br>av FEV <sub>1,0</sub><br>under 2 år, ml |
|----------|-------------------|-----------------|--------------------|---|
|          | mg/m <sup>3</sup> | ppm             |                    |   |
| I        | ≤ 0,011           | ≤ 0,0015        | 20                 | 6   |
| II       | 0,014 - 0,022     | 0,0020 - 0,0030 | 17                 | 42  |
| III      | 0,025 - 0,065     | 0,0035 - 0,0090 | 20                 | 103   |

Peters et al (66, 67, 68, 69) observerade i en longitudinell studie en ökning av den årliga nedsättningen av FEV<sub>1,0</sub>. Spirometri och luft-haltanalys efter provtagning på fasta punkter utfördes var 6:e månad. Den högsta lufthalt som uppmättes var 0,105 mg TDI/m<sup>3</sup> (0,014 ppm). 20 individer studerades under 2 år, och bland dessa konstaterades en genomsnittlig årlig sänkning av FEV<sub>1,0</sub> på 110 ml.

Studien innefattar ingen intern kontrollgrupp, men den observerade sänknigen på 110 ml/år överstiger vad som kan förväntas med hänsyn till åldrandet, författarna refererar till flera olika undersökningar där en årlig sänkning på c:a 25 ml framkommit hos friska personer. En korrelation mellan akut (se 4.2.) och kronisk lungfunktionsnedsättning kunde konstateras (p < 0,01, r = 0,66 - 0,72). Man har också funnit ett samband mellan lungfunktionsförsämring och symptom från luftvägarna.

#### 5. FORSKNINGSBEHOV

Ett stort behov av en pålitlig metod för lufthaltanalys föreligger, både

för närmare studier av de dos-effektsamband som observerats och för arbetsmiljökontroll.

De immunologiska skeenden som är förknippade med diisocyanatexponering har studerats ingående, medan eventuella metabola, mutagena, teratogena och cancerogena effekter är outforskade. En speciell frågeställning som bör belysas närmare är huruvida TDI eller MDI till någon del omvandlas till motsvarande diaminer, toluendiamin (TDA), respektive diaminodifenylmetan (MDA). TDA har cancerogena och mutagena egenskaper, MDA är starkt levertoxiskt samt har suspekt cancerogena egenskaper (27).

#### 6.

#### DISKUSSION OCH VÄRDERING

Av diisocyanatexponering kan huvudsakligen tre olika effekter uppkomma, akut reffekt, kronisk lungfunktionsnedsättning och sensibilisering. Mot bakgrund av nedan redovisade skäl synes det motiverat att diskussionen om ett hygieniskt gränsvärde för diisocyanater baseras på de två förstnämnda effekterna, akut reffekt och kronisk lungfunktionsnedsättning. Något klart samband mellan exponeringsnivå och frekvensen sensibiliseringsfall har inte kunnat påvisas, data talar dock för att sensibiliseringsrisken är liten vid exponeringsnivåer under 0,14 mg TDI/m<sup>3</sup> (0,02 ppm). Ett problem i detta sammanhang är hittillsvarande analysmetoders brister när det gäller detektering av kortvariga koncentrationstoppar, och det är okänt i vilken mån sådana koncentrationstoppar kan medföra speciell risk för sensibilisering.

Individer som redan är sensibiliserade för isocyanater bör inte ytter-

ligare exponeras, och någon exponeringsnivå som skyddar även dessa kan inte anges.

Dos-effekt-samband har påvisats både beträffande akuta reffekter och kronisk lungfunktionsnedsättning. Kronisk lungfunktionsnedsättning får betraktas som den allvarligaste av diisocyanaternas kända effekter, och måste självfallet beaktas vid gränsvärdesdiskussionen. På grund av att en korrelation mellan akuta och kroniska förändringar föreligger och det inte är känt vilken av dessa effekter som uppträder vid lägst exponeringsnivå, bör dock även de akuta förändringarna beaktas i denna diskussion. Akuta effekter har påvisats vid exponeringsnivåer kring 0,014 - 0,022 mg/m<sup>3</sup> (0,002 - 0,003 ppm), medan kroniska effekter påvisats vid 0,025 - 0,065 mg/m<sup>3</sup> (0,0035 - 0,009 ppm). Möjligen föreligger en kronisk effekt redan vid nivåer mellan 0,014 - 0,022 mg/m<sup>3</sup> (0,002 - 0,003 ppm). Vid nivåer underskridande 0,011 mg/m<sup>3</sup> (0,0015 ppm) har ingen sådan effekt påvisats.

#### SAMMANFATTNING

Diisocyanater, Nordiska Expergruppen för gränsvärdesdokumentation.

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för diisocyanater. De effekter som bör läggas till grund för ett hygieniskt gränsvärde är den observerade akuta och kroniska nedsättningen av lungfunktionen hos exponerade. Ett hygieniskt gränsvärde baserat på dessa effekter avses inte skydda redan sensibiliserade individer, vilka inte ytterligare bör exponeras.

106 referenser.

Nyckelord: Diisocyanater, toluendiisocyanat, difenylmetandiisocyanat, hygieniskt gränsvärde, exponering.

#### 8. SUMMARY

Diisocyanates, Nordic Expert group.

A review of the literature on diisocyanates with relevance to the discussion of occupational exposure limits. This discussion should be based on the acute and chronic reduction of pulmonary function that is observed among exposed individuals. Workers already sensitized to diisocyanates are not supposed to be protected by a exposure limit based on these effects. They should not be further exposed.

In Swedish. 106 references.

Key words: Diisocyanates, toluene diisocyanate, diphenylmethane diisocyanate, TLV, occupational exposure.

REFERENSER

1. ADAMS W.G.F. (1970): Lung function of men engaged in manufacturing of TDI.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 378-379
2. ADAMS W.G.F. (1975): Long term effects on the health of men engaged in the manufacture of toluene diisocyanate.  
Brit. J. Ind. Med. 32: 72-78.
3. ARTAMOVA V.G., CHEREDNIK A. (1971): Affection of the skin by action of some diisocyanates on the organism.  
Tr. Leningrad. Sanit.-Gig. Med. Inst. 93: 65-66.  
Cit. via Chemical Abstracts 77: 168-322 v.
4. AVERY S.B., STETSON D.M., PAN P.M., MATHEWS K.P. (1969): Immunological investigation of individuals with TDI asthma.  
Clin. Exp. Immunol. 4: 585-596.
5. BLAKE B.L., MACKAY J. B., RAINEY H.B., WESTON W.J. (1965): Pulmonary Opacities Resulting from Di-isocyanate Exposure.  
J. Coll. Radiol. Aust. 2: 45-48.
6. BRUCKNER H.G., AVERY S.B., STETSON D.M., DODSON V.N., RONAYNE J.J. (1968): Clinical and immunologic appraisal of workers exposed to diisocyanates.  
Arch. Environ. Health 16: 619-625.
7. BUIST J.M., LOWE A. (1965): The chemistry of polyurethanes and their applications.  
Ann. Occup. Hyg. 8: 143-162.
8. BUIST J.M. (1970): Isocyanates in industry.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 365-367.
9. BUTCHER B.T., SALVAGGIO J. E., WEILL H., ZISKIND M.M. (1976): Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: Immunologic and inhalation challenge studies.  
J. All. Clin. Immunol. 58: 89-100.
10. BUTCHER B.T., JONES R.N., O'NEIL C.E., GLINDMEYER H.W., DIEM J.E., DHARMARAJAN V., WEILL H., SALVAGGIO J. E. (1977): Longitudinal study of workers employed in the manufacture of Toluene-Diisocyanate.  
Am. Rev. Resp. Dis. 116: 411-421.
11. BUTCHER B.T., SALVAGGIO J.E., O'NEIL C.E., WEILL H., GARG O. (1977): Toluene diisocyanate pulmonary disease: Immunopharmacologic and metholyl challenge studies.  
J. All. Clin. Immunol. 59: 223-227.
12. CARROLL K.B., SECOMBE C.J. P., PEPYS J. (1976): Astma due to non-occupational exposure to toluene (tolylene) di-isocyanate.  
Clin. Allergy. 6: 99-104.
13. CHARLES J., BERNSTEIN A., JONES B., JONES D., EDWARDS J.H., SEAL R.M.E., SEATON A. (1976): Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates.  
Thorax 31: 127-136.



14. CIRLA A.M., ARESINI G., BRIATICO G., INZOLI S., NAVA C., ZEDDA S. (1975): Valutazione dei criteri di diagnosi nell'asma professionale da isocianati. Med. Lavoro 66: 5-23.
15. COHEN S.R., MAIER A.A. (1974): Toluene diisocyanate. J. Occup. Med. 16: 114-118.
16. DAVIES R.J., BUTCHER B.T., O'NEIL C.E., SALVAGGIO J.E. (1978): The in vitro effect of toluenediisocyanate on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol, prostaglandin and histamine. J. All Clin. Immunol. 60: 223-229.
17. DHARMAJAN V., WEILL H., SELF C.W. (1978): Environmental characterization of toluene diisocyanate (TDI) in a manufacturing plant. Am. Ind. Hyg. Ass. J. 39: 414-418.
18. DERNEHL C.U. (1966): Health hazards associated with polyurethane foams. J. Occup. Med. 8: 59-62.
19. DODSON V.N. (1971): Isocyanate anhelation. J. Occup. Med. 13: 238-242.
20. DUNCAN B., SCHEEL L.D., FAIRCHILD E.J., KILLENS R., GRAHAM S. (1962): Toluene diisocyanate inhalation toxicity: Pathology and mortality. Am. Ind. Hyg. Ass. J. 23: 447-456.

21. EHRLICHER H. (1961): Isozyanate. Hand. d. ges. Arbeitsmedizin II/1: 357-361.
22. EHRLICHER H. (1974): Klinik und Pathologie der Diisocyanatvergiftungen. Pneumonologie 150: 155-160.
23. ELKINS H. B., McCARL G.W., BRUGSCH H.G., FAHY J.P. (1962): Massachusetts experience with toluene diisocyanate. Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 23: 265-272.
24. FABERI L., SAIA B., MAPP C., MARCER G., MASTRANGELO G. (1976): Epidemiology of chronic non-specific lung disease in a population exposed to isocyanate: II. Analysis of respiratory impairment. Med. Lavoro 67: 305-314.
25. FASETT D.W. (1962): Toluene -2, 4-diisocyanate,  $CH_3C_6H_3(NCO)_2$ . i Patty F.A.: Ind. Hyg. Tox 2: 2032-2033.
26. FINK J.N., SCHLUETER D.P. (1978): Bathtub refinisher's lung: An unusual response to toluene Diisocyanate. Am. Rev. Resp. Dis. 118: 955-959.
27. FISHBEIN I. (1979): Potential industrial carcinogens and mutagens. Elsevier Scientific Publ. Co. sid. 498-500.
28. FRIEBEL H., LUCHTRATH H. (1955): Zur Wirkung von Toluylen-diisocyanat (Desmodur T) auf die Atemwege. Arch. exper. Path. u Pharmakol. 227: 93-110.

29. FRISTEDT B., HAEGER-ARONSEN B. (1972): Luftvägsbesvär vid isocyanatexponering.  
Läkartidn. 69: 5077-5080.
30. FUCHS S., VALADE P. (1951): Etude clinique et expérimentale sur quelques cas d'intoxiation par le Desmodur T. (Diisocyanate de Toluyène 1-2-4 et 1-2-6).  
Arch. Mal. Prof. 12: 191-196.
31. GANDEVIA B. (1963): Studies of ventilatory capacity and histamine response during exposure to isocyanate vapour in polyurethane foam manufacture.  
Brit. J. Ind. Med. 20: 204-209.
32. GANDEVIA B. (1964): Respiratory symptoms and ventilatory capacity in men exposed to isocyanate vapour.  
Australian Ann. Med. 13: 157-166.
33. GERVAIS P., DIAMANT-BERGER O., ROUX, NIEL E. (1973): Les intoxications par le toluène di-isocyanate-t.d.i.  
J. Europeen de Toxicologie 6: 320-323.
34. GLASS W.I., THOM N.G. (1964): Respiratory hazards associated with toluene di-isocyanate in polyurethane foam production.  
New Zeal. Med. J. 63: 642-647.
35. HAMA G.M. (1957): Symptoms in Workers Exposed to Isocyanates.  
Arch. Indust. Healt 16: 232-233.

36. HENSCHLER D., ASSMANN W., MEYER K.O. (1962): Zur Toxikologie der Toluylendiisocyanate.  
Arch. Toxikol. 19: 364-387.
37. HENSCHLER D. (Ed.) (1976): Mak-Werte. Verlag Chemie. Isophoron-diisocyanat.
38. HILL R.N. (1970): A controlled study of workers handling organic diisocyanates.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 375.
39. JOHNSTONE R.T. (1957): Toluene -2, 4-Diisocyanate - Clinical Features.  
Industr. Med. & Surg. 26: 33-34.
40. KAROL M.H., IOSET H.H., RILEY E.J., ALARIE Y.C. (1978): Hapten-specific respiratory hypersensitivity in guinea pigs.  
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 39: 546-556.
41. KAROL M.H., IOSET H.H., ALARIE Y.C. (1978): Toly-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate.  
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 39: 454-458.
42. KAROL M.H., SANDEBERG T., RILEY E.J., ALARIE Y. (1979): Longitudinal study of tolyl-reactive IgE antibodies in workers hypersensitive to TDI.  
J. Occup. Med. 21: 354-358.
43. KESSLER R.C. (1960): Pulmonary sensitization to toluene diisocyanates.  
J. Occup. Med. 2: 143

44. KOJMODIN-HEIDMAN B., ALEXANDERSSON R., HEDENSTIERNA G. (1979): Diisocyanater. Påverkan på lungfunktionen i MDI-exponerad plast-industri.  
Arbete och Hälsa, för publicering 1979.
45. KONZEN R.B., CRAFT B.F., SCHEEL L.D., GORSKI C.H. (1966): Human response to low concentrations of p, p' -diphenyl-methane diisocyanate (MDI).  
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 27: 121-127.
46. LAPP N.L.R. (1971): Physiologic changes as diagnostic aids in isocyanate exposure.  
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 52: 378-386.
47. LOB M. (1972): Fièvre au diphénylméthane-diisocyanate (MDI).  
Schweiz. Med. Wochenschr. 102: 647-649.
48. LONGLEY E.O. (1964): Methane Diisocyanate: A respiratory hazard?  
Arch. Environ. Health 8: 898.
49. LOWE A. (1970): The chemistry of isocyanates.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 367-368.
50. MAPP C., FABRI L., MARCER G., MASTRANGELO G., SAIA B. (1976): Valutazione epidemiologica dell'azione irritativa immediata degli isocianati:  
Lavoro Umano 28: 17-24.
51. MARCALI K. (1957): Microdetermination of Toluene-diisocyanates in Atmosphere.  
Analyt. Chem. 29: 552-558.

52. MARKHAM T.N. (1967): Sensitivity to Toluene diisocyanate in an Adhesive.  
J. Occup. Med. 9: 471-473.
53. MASTROMATTEO E. (1965): Recent occupational health experiences in Ontario.  
J. Occup. Med. 7: 502-515.
54. MAXON Jr F.C. (1964): Respiratory irritation from toluene diisocyanate.  
Arch. Environm. Health 8: 755-758.
55. McKERROW C.B., DAVIES H.J., PARRY JONES A. (1970): Symptoms and lung function following acute chronic exposure to tolylene diisocyanate.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 376-378.
56. MUNN A. (1965): Hazards of isocyanates.  
Ann. Occup. Hyg. 8: 163-169.
57. NIEWENHUIS R., SCHEEL L., STEMMER K., KILLENS R. (1965): Toxicity of chronic low level exposures to toluene diisocyanate in animals.  
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 26: 143-149.
58. O'BRIEN I.M., HARRIES M.G., BURGE P.S., PEPYS J. (1979): Toluene diisocyanate induced asthma. I. Reactions to TDI, MDI, HDI and histamine.  
Clin. Allergy 9: 1-6.
59. O'BRIEN I.M., NEWMAN-TAYLOR A.J., BURGE P.S., HARRIES M.G., FAWCETT I.W., PEPYS J. (1979): Toluene di-isocyanate induced asthma. II. Inhalation challenge tests and bronchial reactivity studies.  
Clin. Allergy 9: 7-15.

60. PAIN M.C.F., SYMONS H.S. (1972): Bronchial reactivity in occupational asthma.  
Med. J. Aust. 59: 522-524.
61. PAISLEY D.P.G. (1969): Isocyanate hazard from wire insulation: an old hazard in a new guise.  
Brit. J. Industr. Med. 26: 79-81.
62. PARKES H.G. (1970): Isocyanates in Industry: Environmental control.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 368-370.
63. PEPYS J., PICKERING C.A.C., BRESLIN A.B.X., TERRY D.J. (1972): Asthma due to inhaled chemical agents-toluene diisocyanate.  
Clin. Allergy 2: 225-236.
64. PESCHEL H. (1970): Hautveränderungen durch Isozyanate (Desmodur).  
Dermatolog. Monatsschr. 156: 691-697.
65. PETERS J.M., MURPHY R.L.H., PAGNOTTO L.D., van GANSE W.F. (1968): Acute respiratory effects in workers exposed to low levels of toluene diisocyanate (TDI).  
Arch. Environ. Health 16: 642-647.
66. PETERS J.M., MURPHY R.L.H., FERRIS B.G. (1969): A longitudinal study of workers exposed to toluene diisocyanate (TDI).  
XVI International Congress of Occup. Health, s. 623-624.

67. PETERS J.M., MURPHY R.L.H., PAGNOTTO L.D., WHITTENBERGER J.L. (1970): Respiratory impairment in workers exposed to "safe" levels of toluene diisocyanate.  
Arch. Environ. Health 20: 364-367.
68. PETERS J.M. (1970): Studies on isocyanate toxicity.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 372-375.
69. PETERS J.M., WEGMAN D.H. (1975): Epidemiology of Toluene-diisocyanate-Induced Respiratory Disease.  
Environ. Health Perspectives 11: 97-100.
70. PHAM Q.T., CAVELIER C., MEREAU P., MUR J.M., CICOLELLA A. (1978): Isocyanates and respiratory function: A study of workers producing polyurethane foam moulding.  
Ann. Occup. Hyg. 21: 121-129.
71. PHAM Q.T., CAVELIER C., MEREAU P., MUR J.M., (1978): Isocyanates at levels higher than MAC and their effect on respiratory function.  
Ann. Occup. Hyg. 21: 271-275.
72. PORTER C.V., HIGGINS R.L., SCHEEL L.D. (1975): A retrospective study of clinical, physiologic and immunologic changes in workers exposed to toluene diisocyanate.  
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 36: 159-168.
73. RAKOW A.B., BAIER E.J. (1971): Exposure to toluene diisocyanate in polyurethane foam plants.  
HSMHA Health Rep. 86: 663-666.

74. REINL W. (1953): Über Erkrankungen bei der Verarbeitung von Kunststoffen auf der Basis der Polyurethane.  
Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz 3: 103-107.
75. REINL W., SCHNELLBÄCHER F. (1974): Über die unterschiedlicher Reaktionen auf Isocyanate. Kasuistische Beiträge und arbeitsmedizinische Untersuchungen.  
Zbl. Arbeitsmed. 24: 106-118.
76. ROTHE A. (1976): Zur Frage arbeitsbedingter Hautschädigungen durch Polyurethanchemikalien.  
Berufsdermatosen 24: 7-30.
77. RYE W.A. (1973): Human responses to isocyanate exposure.  
J. Occup. Med. 15: 306-307.
78. SAIA B., CHIERCHIA A., BRUGNONE F. (1972): L'allergia agli isocianati.  
Med. Lavoro 63: 448-454.
79. SAIA B., ROSSI A., MASTRANGELO G. (1973): Indagine epidemiologica sulle alterazioni della funzionalità respiratoria nella esposizione a isocianati.  
Med. Lavoro 64: 143-150.
80. SAIA B., FABERI L., MAPP C., MARCER G., MASTRANGELO G. (1976): Epidemiology of chronic non-specific lung disease in a population exposed to isocyanate. I. Analysis of symptoms  
Med. Lavoro 67: 278-284.

81. SCHEEL L.D., KILLENS R., JOSEPHSSON A. (1964): Immuno-chemical aspects of Toluene Diisocyanate Toxicity.  
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 25: 179-184.
82. SCHMIDT-NOWARA W.W., MURPHY R.L.H., ATKINSON J.D. (1973): Lung function after acute Toluene Di-isocyanate inhalation.  
Chest 63: 1039-1040.
83. SCHUR E. (1959): Schädigung durch Deamodur-Lacke, Reizgas oder allergie?  
Med. Klin. 54: 168-170.
84. SEEMAN J., WÖLCKE U. (1976): Über die Bildung toxischer Isocyanatdämpfe bei der thermischen Zersetzung von Polyurethanlacken und ihren polyfunktionellen Härtern.  
Zbl. Arbeitsmed. 26: 2-9.
85. SIRACUSA A., CURRADI F., ABRITTI G. (1978): Recurrent nocturnal asthma due to tolylene di-isocyanate: a case report.  
Clin. Allergy 8: 195-201.
86. STEVENS M.A. (1967): Use of the albino guinea-pig to detect the skin-sensitizing ability of chemicals.  
Brit. J. Ind. Med. 24: 189-202.
87. STEVENS M.A., PALMER R. (1970): The effect of tolylene diisocyanate on certain laboratory animals.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 380-381.

88. SWEET L.C. (1968): Toluene diisocyanate asthma.  
Univ. Michigan Med. Centre J. 34: 27-29.
89. SWENSSON Å., LUNDBGREN K.D., HOLMQVIST C.E. (1955): Injury to the respiratory tract by isocyanates used in making lacquers.  
Brit. J. Industr. Med. 12: 50-53.
90. Symposium on Isocyanates 13/6 1969 (1970):  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 365-382.
91. TANSER A.R., BOURKE M.P., BLANDFORD A.G. (1973): Isocyanate asthma: respiratory symptoms caused by diphenyl - methane diisocyanate.  
Thorax 28: 596-600.
92. TAYLOR G. (1970): Immune responses to toluene diisocyanate (TDI) exposure in man.  
Proc. Roy. Soc. Med. 63: 379-380.
93. THOMPSON G.E., SCHEEL L.D. (1968): Alteration of lung pathology from diisocyanate by glycemic or sensitizing agents.  
Arch. Environ. Health 16: 363-370.
94. UTIDJIAN M.D., TABERSHAW I.R. (1973): Criteria for a recommended standard. Occup. exp. to diisocyanate (kommentar till NIOSH-dokumentet).  
J. Occup. Med. 15: 821-826.
95. WALLENSTEIN G., REBOHLE E., SCHNEIDER W.D., BERGMANN I. (1977): Zur Diagnostik und Begutachtung von Atemtrakterkrankungen durch Isozyanate.  
Z. Ges. Hyg. 23: 142-145.

96. Van ERT M., BATTIGELLI M.C. (1975): Mechanism of Respiratory injury by TDI.  
Annals of Allergy 35: 142-147.
97. WEGMAN D.H., PAGNOTTO L.D., FINE L.J., PETERS J.M. (1974): A dose-response relationship in TDI workers.  
J. Occup. Med. 16: 258-260.
98. WEGMAN D.H., PETERS J.M., PAGNOTTO L., FINE L.J. (1977): Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate.  
Brit. J. Ind. Med. 34: 196-200.
99. WEILL H., SALVAGGIO J., NEILSON A., BUTCHER B., ZISKIND M. (1975): Respiratory effects in toluene diisocyanate manufacture: A multi-disciplinary approach.  
Environ. Health Perspectives 11: 101-108.
100. WILLIAMSON K.S. (1964): Studies of Diisocyanate workers I.  
Trans. Ass. Industr. Med. Off. 14: 81-88.
101. WILLIAMSON K.S. (1965): Studies of Diisocyanate workers II.  
Trans. Ass. Industr. Med. Off. 15: 29-35.
102. WOOLRICH P.F., RYE W.A. (1969): Urethanes: Engineering, medical control and toxicologic considerations.  
J. Occup. Med. 11: 184-190.
103. ZAPP Jr. J.A. (1957): Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production.  
Arch. Industr. Health 15: 324-330.

104. ZEDDA S., CIRIA A., ARESINI G., SALA C. (1976): Occupational type test for the etiological diagnosis of asthma due to toluene diisocyanate.  
Respiration 33: 14-21.
105. NIOSH. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (1973):  
Criteria for a recommended standard.... Occupational exposure to Toluene diisocyanate.
106. NIOSH. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (1978):  
Criteria for a recommended standard.... Occupational exposure to diisocyanates.

## Appendix I.

Hygieniska gränsvärden för toluen -2, 4-diisocyanat (TDI) i olika länder

| Land                    | mg/m <sup>3</sup> | ppm  | År                 | Anm. | Ref. |
|-------------------------|-------------------|------|--------------------|------|------|
| Australien              | 0,14              | 0,02 | 1973               | T    | 5    |
| Belgien                 | 0,12              | 0,02 | 1973               | T    | 5    |
| Danmark                 | 0,07              | 0,01 | 1978               | T    | 2    |
| Finland                 | 0,14              | 0,02 | 1972               | T    | 8    |
| Italien                 | 0,5               |      | 1975               |      | 5    |
| Japan                   | 0,14              | 0,02 | 1975               |      | "    |
| Jugoslavien             | 0,14              | 0,02 | 1971               |      | "    |
| Nederländerna           | 0,14              | 0,02 | 1976               |      | "    |
| Norge                   | 0,07              | 0,01 | 1978               | T    | 1    |
| Rumänien                | 0,1<br>0,3        |      | 1975               | T    | 5    |
| Schweiz                 | 0,14              | 0,02 | 1976               |      | "    |
| Sverige                 | 0,07              | 0,01 | 1978               | T, S | 3    |
| Tjeckoslovakien         | 0,07<br>0,14      |      | 1954 <sup>1)</sup> | T    | 5    |
| Tyska demokratiska rep. | 0,1<br>0,1        |      | 1973               | T    | "    |

Forts. nästa sida

| Land               | mg/m <sup>3</sup>  | ppm                | År   | Anm. | Ref. |
|--------------------|--------------------|--------------------|------|------|------|
| Tyska förbundsrep. | 0,14               | 0,02               | 1978 | S    | 4    |
| Ungern             | 0,5                |                    | 1974 |      | 5    |
| USA (ACGIH)        | 0,14 <sup>2)</sup> | 0,02 <sup>2)</sup> | 1978 |      | 7    |
| (OSHA)             | 0,14               | 0,02               | 1973 | T    | 6    |
| (NIOSH)            | 0,036              | 0,005              | 1978 |      | 6    |
| USSR               | 0,05               |                    |      |      | 5    |

T = Takvärde

1) uppdateras efter hand

S = sensibiliserande

2) skall ändras till 0,015 mg/m<sup>2</sup>  
(0,002 ppm)

## Appendix I.

Hygieniska gränsvärden för metylen bis fenyl-isocyanat (MDI) i olika länder

| Land               | mg/m <sup>3</sup> | ppm  | År   | Anm. | Ref. |
|--------------------|-------------------|------|------|------|------|
| Australien         | 0,2               | 0,02 | 1973 | T    | 5    |
| Belgien            | 0,2               | 0,02 | 1973 |      | "    |
| Bulgarien          |                   |      | 1971 |      | "    |
| Danmark            | 0,1               | 0,01 | 1978 | T    | 2    |
| Finland            | 0,2               | 0,02 | 1972 | T    | 8    |
| Italien            | 0,07              |      | 1975 |      | 5    |
| Jugoslavien        | 0,2               | 0,02 | 1971 |      | "    |
| Nederländerna      | 0,2               | 0,02 | 1976 | T    | "    |
| Norge              | 0,1               | 0,01 | 1978 | T    | 1    |
| Polen              | 0,1               |      | 1976 |      | 5    |
| Rumänien           | 0,15              |      | 1975 | T    | "    |
| Schweiz            | 0,2               | 0,02 | 1976 | T, S | "    |
| Sverige            | 0,1               | 0,01 | 1978 | T, S | 3    |
| Tyska dem. rep.    | 0,15              |      | 1973 |      | 5    |
| Tyska förbundsrep. | 0,2               | 0,02 | 1978 | S    | 4    |
| USA (ACGIH)        | 0,2               | 0,02 | 1978 | T    | 7    |
| (OSHA)             | 0,2               | 0,02 |      | T    | 6    |
| (NIOSH)            |                   |      | 1978 |      | 6    |

T = Takvärde

S = Sensibiliserande



## Appendix I.

## Hygieniska gränsvärden för hexametylendisocyanat (HDI) i olika länder

| Land                    | mg/m <sup>3</sup> | ppm  | år   | Anm. | Ref. |
|-------------------------|-------------------|------|------|------|------|
| Bulgarien               | 0,05              |      | 1971 |      | 5    |
| Danmark                 | 0,07              | 0,01 | 1978 | T    | 2    |
| Finland                 | 0,14              | 0,02 | 1972 |      | 8    |
| Jugoslavien             | 0,05              |      | 1971 |      | 5    |
| Norge                   | 0,07              | 0,01 | 1978 | T    | 1    |
| Polen                   | 0,05              |      | 1976 |      | 5    |
| Rumänien                | 1<br>2            |      | 1975 |      | 5    |
| Schweiz                 | 0,14              | 0,02 | 1976 | T, S | 5    |
| Sovjetunionen           | 0,05              |      |      | H    | 5    |
| Tyska demokratiska rep. | 0,05              |      | 1973 |      | 5    |
| Tyska förbundsrep.      | 0,14              | 0,02 | 1978 | S    | 4    |

T = Takvärde

S = Sensibiliserande

H = Hudirriterande

## Appendix I.

## Hygieniska gränsvärden för 1,5 - naftylendisocyanat (NDI) i olika länder

| Land               | mg/m <sup>3</sup> | ppm  | år   | Anm. | Ref. |
|--------------------|-------------------|------|------|------|------|
| Danmark            | 0,09              | 0,01 | 1978 | T    | 2    |
| Norge              | 0,09              | 0,01 | 1978 | T    | 1    |
| Tyska förbundsrep. | 0,18              | 0,02 | 1978 | S    | 4    |

T = Takvärde

S = Sensibiliserande

## Appendix I.

## Hygieniska gränsvärden för isoforondiisocyanat (IDPI) i olika länder

| Land               | mg/m <sup>3</sup> | ppm  | år   | Anm. | Ref. |
|--------------------|-------------------|------|------|------|------|
| Belgien            |                   | 0,01 | 1973 | H    | 5    |
| Danmark            | 0,09              | 0,01 | 1978 | T    | 2    |
| Nederländerna      |                   | 0,01 | 1976 | H    | 5    |
| Norge              | 0,09              | 0,01 | 1978 | T    | 1    |
| Schweiz            | 0,18              | 0,02 | 1976 | S    | 5    |
| Tyska förbundsrep. | 0,18              | 0,02 | 1978 | S    | 4    |
| USA                | 0,09              | 0,01 |      | H    | 7    |

T = Takvärde

S = Sensibiliserande

H = Hudirriterande

- Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfaere.  
Direktoratet for arbeidstilsynet, nr 361, 1978.
- Arbeidstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier.  
Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske graensevaerdier.  
1978.
- Arbeterskyddsstyrelsen  
Hygieniska gränsvärden  
Arbeterskyddsstyrelsen anvisningar nr 100, 1978.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978.  
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978.
- Occupational exposure limits for airborne toxic substances.  
A tabular compilation of values from selected countries.  
Occupational Safety and Health Series No 37, ILO, Geneve,  
1977.
- Summary of NIOSH recommendations for occupational health  
standards, 1978.
- Threshold Limit Values for chemical substances and physical  
agents in the workroom environment with intended changes  
for 1978.  
American Conference of Governmental Industrial Hygienists,  
Cincinnati 1978.
- Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuusdet  
Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors, 1977.

## APPENDIX II

### Analys och provtagningsmetoder.

Den hittills mest använda provtagnings- och analysmetoden för isocyanater beskrevs ursprungligen 1957 av Marcali (2). Den används för analys av TDI och MDI. Metoden bygger på uppsamling av provet i impingerflaskor med en luftgenomströmningshastighet på 1-2 l/minut. Absorptionslösningen utgörs av en blandning av ättikssyra och saltsyra, i vilken diisocyanaten hydrolyseras till motsvarande diamin. Därefter diazoteras aminen och kopplas med N-1-naftyletylendiamin, denna förening är röd-blåfärgad och mätes spektrofotometriskt.

Detektionsgränsen vid TDIanalys är  $0,025 \text{ mg/m}^3$  ( $0,0035 \text{ ppm}$ ). vid 40 minuters provtagnings-tid (3).

Erfarenhetsmässigt ger dock metoden inte helt pålitliga resultat och andra metoder är under utveckling. Vissa erfarenheter föreligger av en metod baserad på högtrycksvätskekromatografi (6, 7). Metoden innebär att isocyanatgrupperna reagerar specifikt med en amin och bildar stabila ureaderivat. Dessa separeras med högtrycksvätskekromatografi och detekteras genom mätning med UV-detektor vid 254 nm. Metodens känslighet är betydligt bättre än den så kallade Marcalimetodens. Utan att metoden "pressas" är detektionsgränsen  $0,001 \text{ mg/m}^3$  vid 15 minuters sampling-tid. Vid kortare samplingstider minskar känsligheten linjärt med förkortningen av samplingtiden.

Försök har även gjorts med ett direktvisande instrument "TDI-monitor" användbart både för fast och personburen provtagning (4). Metoden begränsas av att detektionsgränsen är tämligen hög, i samma storleksordning som den så kallade Marcalimetodens. (1).

Metod för NDI har beskrivits men prövats i mycket liten utsträckning (5).

1. EDVINSSON S., LARSSON R., ULANDER A., AXELSSON O.: Mätmetoder för isocyanater.  
Rapport till Arbetarskyddsfonden 73/93.
2. MARCALI K. (1957): Microdetermination of Toluene - diisocyanate in Atmosphere.  
Analyt. Chem. 29: 552-558.
3. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to Toluene diisocyanate.  
National Institute for Occupational Safety and Health. (1973).
4. DHARMARAJAN V., WEILL H., SELF C.W. (1979): Environmental characterization of toluene diisocyanate (TDI) in a manufacturing plant.  
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 39: 414-418.
5. PILZ W., EHRLICHER H. (1957): Industrihygienische und arbeitsmedizinische Massnahmen bei der Verwendung von Isocyanaten (Desmodur) und die analytische Bestimmung einiger aromatischer Isocyanate (II. Teil).  
Arbeitsschutz 1: 7-10.
6. SANGÖ C., ZIMMERSON E., PALMQVIST U.: Vätskekromatografisk bestämning av isocyanater i luft.  
Delrapport V. Arbetarskyddsfonden. 74/143:2.
7. SANGÖ C. (1979): Improved method for determination of traces of isocyanates in working atmospheres by high performance liquid chromatography.  
J. Liquid Chrom. (in press).