

- 1984:
12. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:** Hudundersökning vid en hårdmetallindustri. Del 3. Epikutantestning: material, teknik och testreaktioner.
 13. **Sylvia Brusewitz och Arne Wennberg:** Kriteriedokument för gränsvärden. Butanol och butylacetat.
 14. **Ann-Sofie Ljungberg och Åsa Kilbom:** Lyftarbete och fysisk belastning hos sjukvårdspersonal inom långvården.
 15. **Kent Wrangskog:** Interlaboratoriekontroll avseende bestämning av bly i blod.
 16. **Kjell Hansson-Mild, Monica Sandström, Erik Odeblad, Karin Åsberg, Sören Lovtrup:** Effekter av långvarig exponering med låg-intensiva radiofrekventa fält på cho celler i kultur.
 17. **Carl-Johan Göthe, Anders Carlsson och Per Gustavsson:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 47. Halotan.
 18. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Åke Swensson:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 48. Svaveldioxid.
 19. **Lars Olander:** Svetsröksplymer.
 20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
 21. **Staffan Krantz, Gösta Lindstedt, Lennart Lundgren, Ulf Palmqvist, Cherilyn Tillman och Ulf Ulfvarson:** Interlaboratoriekontroll av yrkeshygieniska luftanalyser. Provframställning, metodbrister, reproducerbarhet i analysen.
 22. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson och Ulf Landström:** Lågfrekvent buller och rena toner i hytter. I. Bakgrund samt bedömningsförfarande avseende lågfrekvent buller och rena toner i hytter. II. Lågfrekvent buller och rena toner i hytter inom sågverk, cellulosaindustri och järn/stålverk.
 23. **Carl-Göran Ohlson och Christer Hogstedt:** Dödsorsaker och cancerincidens bland asbestcementarbetare i mellansverige — Kohortstudie.
 24. **Mari Antti-Poika:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 49. Furfurylalkohol.
 25. **Gudrun Hedberg och Kjell Niemi:** Tankbilförarens arbetsmiljö. En ergonomisk och arbetsfysiologisk studie.
 26. **Bengt Sjögren, Vitauts Lidums, Marianne Håkansson och Lars Hedström:** Aluminium i luft och urin vid svetsning i aluminium.
 27. **Carl-Göran Ohlson, Christer Hogstedt, Jaak Kiviloog och Gunnar Thiringer:** Validering av frågeformulär för luftvägsymtom.
 28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 50. Benomyl.
 29. ICOST. International Conference on Organic Solvent Toxicity. Stockholm October 15—17, 1984. Abstract book.
 30. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson, Ulf Landström:** Lågfrekvent buller och rena toner i hytter. III. Lågfrekvent buller och rena toner i trä-, plåt- och murade hytter.
 31. **Göran Blomquist och Gunnar Ström:** Fördelning av mögelsvampskonidier i polymera tvåfasssystem.
 32. **Ingvar Skare, Lars Arnarp, Torgil Bergström, Rolf Johansson och Thomas Johnson:** Analysteknik för kontroll av höga gashalter på tryckflaskor.
 33. **Eva Kristiansen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 51. Fenol.
 34. **Jan Rudling:** Utvärdering och bedömning av exponeringsmätningar vid olika tolkningar av nivågränsvärdet.
 35. **Gunnar Ahlberg jr, Bernt Bergström, Pirkko Einistö, Christer Hogstedt och Marja Sorsa:** Mutagen exponering i kemisk industri — screening med urinprov.
 36. **Kai Savolainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 52. Klormequatklorid.
 37. **Elvy Lagerstedt, Hans Sylwan:** Nyckelordsförteckning till Arbetet och Hälsa för tiden 1972—juli 1984.
 38. **Per Malmberg, Gullevi Ahling, Torsten Altrén, Sverker Höglund och Urban Palmgren:** Sjukdomar orsakade av inandad mikrobiellt damm i lantbruksmiljö. Medicinsk, mikrobiologisk och jordbruks-teknisk inventering. Förslag till motåtgärder.
 39. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Birgitta Kolmodin-Hedman och Gunnar Rosén:** Lungfunktion och subjektiva besvär vid yrkesmässig exponering för formaldehyd.
 40. **Rolf Alexandersson, Per Gustavsson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma:** Diisocyanater-NDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i gummiindustri.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

58

DIISOCYANATER

Åke Swensson och Kurt Andersson

Solna 1985

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
 Redaktionskommitte: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman,
 Staffan Krantz och Olof Vesterberg

Arbetsarskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-262-6
 ISSN 0346-7821

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Björn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Anna Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

Målsättningen för arbetet är 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 yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det dokument har utförts av med dr Åke Swensson, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna och laborator Kurt Andersson, Arbetarskyddsstyrelsen, Umeå har författat appendix II.

Referent: U Ulfvarson, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1984.08.28 antagits som dess dokument. Detta reviderade dokument ersätter dokument nr 9 Diisocyanater, Arbete och Hälsa 1979:34.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING		sid
BAKGRUND		7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER		8
TOXIKOLOGI		12
1.	METABOLISK MODELL	12
1.1.	Upptag	12
1.2.	Distribution	12
1.3.	Biotransformation	12
1.4.	Utsöndring	13
1.5.	Biologiska halveringstider	13
2.	TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	13
3.	AKUTTOXICITET	16
4.	ORGANEFFEKTER	18
4.1.	Hud och slemhinnor	18
4.1.1.	Huden	18
4.1.2.	Nässlemhinnan	18
4.1.3.	Konjunktiva, ögatas bildehinna	19
4.2.	Luftrör och lungor	20
4.2.1.	Korttidsexponering	20
4.2.2.	Subakut exponering	23
4.2.3.	Långtidsexponering	26
4.3.	Mag-tarmkanalen	35
4.4.	Lever	35
4.5.	Njuror	36
4.6.	Blod och blodbildande organ	36
4.7.	Centralt nervsystemet	36
4.8.	Perifert nervsystemet	37
4.9.	Fortplantningsorgan	37
4.10.	Foster	37
5.	ALLERGI	37
5.1.	Hud	37
5.2.	Andningsorgan	37
6.	GENOTOXICITET	38
6.1.	Mutationer i modellsystem	39
6.2.	Kromosomskador	39
7.	CANCEROGENA EFFEKTER	40
8.	EXPONERINGSINDIKATORER	40

8.1.	Bestämning av lufthalter	40
8.2.	Biologiska indikatorer	40
9.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	41
9.1.	Effekter av kortvarig exponering	41
9.1.1.	Övergående effekter	41
9.1.2.	Bestående effekter	44
9.2.	Effekter av långvarig exponering	44
10.	FORSKNINGSBEHOV	45
11.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	45
12.	SAMMANFATTNING	46
13.	SUMMARY	47
	LITTERATURREFERENSER	48
	Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av TDI i luft	64
	Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av MDI i luft	65
	Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av HDI i luft	66
	Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av NDI i luft.	67
	Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av IPDI i luft	68
	REFERENSER till Appendix I	69
	Appendix II. Provtagning och analys av diisocyanater REFERENSER till Appendix II	72
	Appendix III. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen	76
		81

BAKGRUND

Diisocyanater är en grupp ämnen som används vid framställning av vissa typer av plast, såväl mjuk- som hårdplast och skumplast. De ingår också i en del lacker, färger och lim av tvåkomponenttyp.

Plaster av denna typ förekommer i möbler och inredningar, skumplastmadrasser, som värmeisoleringsmaterial i kylskåp och kylanläggningar, som isoleringsmaterial i förrådstankar och som kabel- och rörisoleringsmaterial, inom gummiindustrin mm.

Olika diisocyanater ger olika polymeriseringsförlopp och olika egenskaper hos plasten.

Litteraturen utgöres till helt övervägande del av rapporter om kliniska iakttagelser, epidemiologiska studier och djurexperimentella undersökningar rörande effekten av TDI. För MDI och HDI föreligger ett väsentligt mindre antal studier och av vilka det dock framgår att dessa båda diisocyanater framkallar samma effekter i andningsorganen som TDI och att symtomen uppträder efter exponeringar av ungefär samma storleksordning. Beträffande NDI och IPDI föreligger endast ett fåtal kasuistiska meddelanden som dock tyder på likartade effekter.

Likheten i effekt av exponering för olika isocyanater och att effekten kan tillskrivas de aktiva isocyanatgrupperna har föranlett Health and Safety Commission i England att introducera ett nytt sätt att bestämma gränsvärden för olika isocyanater och polymerer. Man utgår från en högsta acceptabel halt i luften av aktiva isocyanatgrupper baserad på de erfarenheter som finns i litteraturen. Därefter beräknar man för varje aktuell substans ett gränsvärde i mg/m^3 med hjälp av dess molvikt och antalet aktiva isocyanatgrupper per molekyl (124).

I föreliggande framställning kommer endast de vanligast använda diisocyanaterna att beröras. Mera sällan använda substans-

er, för vilka litteraturens uppgifter är mycket sparsamma lämnas därhän.

En relativt nytillkommen diisocyanat, dicyclohexyl-metan-4,4'-diisocyanat förefaller kunna ge något avvikande klinisk sjukdomsbild, men den enda publikation som påträffats innehåller inte tillräcklig information för ställningstagande (71). Polyisocyanater och prepolymerer tas inte upp här.

Vid pyrolys av plaster innehållande diisocyanater kan mycket varierande mängder av fri diisocyanat friställas allt efter de experimentella förhållandena eller förhållandena vid en brand (20, 123, 125).

I föreliggande framställning kommer fr a TDI att behandlas och i den mån övriga, vanligen förekommande diisocyanater diskuteras, kommer någon åtskillnad mellan dem ej att göras.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER (69, 101)

TDI - TOLUENDIISOCYANAT

Kemiskt namn: toluen-2,4-diisocyanat toluen-2,6-diisocyanat

CAS-nr: 584-84-9 91-08-7

Bruttoformel: $C_9H_6N_2O_2$ $C_9H_6N_2O_2$

Strukturformel:

Allmän beskrivning: Färglös vätska med obehaglig stickande lukt.
Blandbar med eter, aceton, koltetraklorid, bensen, klorbensen, fotogen, olivolja.

Molekylvikt: 174

Smältpunkt: 19,5 - 21,5°C

Kokpunkt: 251°C (vid 101,3 kPa) 129-133°C (vid 2,4 kPa)

Ångtryck (25°C)

Pa (mm Hg): 6,7 (0,05)

Densitet d_4^{20} 1,2244

Omräkningsfaktorer

1 mg/m^3 0,1404 ppm

1 ppm 7,123 mg/m^3

MDI - Metylendifenylldiisocyanat

Kemiskt namn: 4,4'-metylendifenylldiisocyanat

CAS nr: 101-68-8

Bruttoformel: $C_{15}H_{10}N_2O_2$

Strukturformel:

Allmän beskrivning: Ljusgul, fast substans.
Löslig i aceton, fotogen, bensen, nitrobensen.

Molekylvikt: 250

Smältpunkt: 38°C

Kokpunkt: 196°C (vid 0,67 kPa)

Ångtryck (25°C) 0,019 Pa

Density d_4^{20} 1,19

Omräkningsfaktorer

1 mg/m ³	0,1 ppm
1 ppm	10 mg/m ³

HDI - Hexametylendiisocyanat

CAS nr: 822-06-0

Bruttoformel: C₈H₁₂N₂O₂Strukturformel: OCN - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ -NCO

Allmän beskrivning: Vätska

Molekylvikt: 168

Kokpunkt (vid 101,3 kPa) 213°C

Ångtryck (vid 24°C) 6,7 Pa

Densitet 1,04

Omräkningsfaktorer

1 mg/m ³	0,145 ppm
1 ppm	6,879 mg/m ³

NDI - Naftalendiisocyanat

Kemiskt namn: 1,5-naftalendiisocyanat

CAS nr: 3173-72-6

Bruttoformel: C₁₂H₆N₂O₂

Strukturformel:

Allmän beskrivning: Vita till svagt gula kristaller

Molekylvikt: 210

Smältpunkt: 127°C

Kokpunkt vid 263°C

Ångtryck (vid 24°C) 0,4 Pa

Omräkningsfaktorer

1 mg/m ³	0,116 ppm
1 ppm	8,597 mg/m ³

IPDI - Isoforondiisocyanat

Kemiskt namn: Isoforondiisocyanat

CAS nr: 4098-71-0

Bruttoformel C₁₂H₁₈N₂O₂

Strukturformel:

Allmän beskrivning: Blandbar med estrar, ketoner, aromatiska och alifatiska kolväten.

Molekylvikt: 222

Smältpunkt: - 60°C

Kokpunkt (vid 1,3 kPa) 158°C

Angtryck (vid 20°C)	0,04 Pa
Densitet (vid 20°C)	1,062 g/ml
Omräkningsfaktorer	
1 mg/m ³	0,110 ppm
1 ppm	9,092 mg/m ³

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

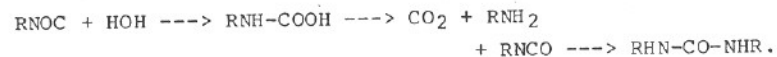
Diisocyanat anses vara så reaktivt att det omedelbart reagerar med organiskt material och med vatten i kontaktytan varför upptaget måste bli ringa. Inga undersökningar över upptag i kroppen har påträffats i litteraturen.

1.2. Distribution

Några undersökningar i syfte att belysa fördelningen i kroppen av resorberade diisocyanater har inte påträffats i litteraturen.

1.3. Biotransformation

De mycket reaktiva diisocyanaterna reagerar redan med vätskan på slemhinneytorna i ögon och andningsvägar under bildning av instabil karbamsyra som i sin tur sönderfaller och ger en primär amin som i sin tur kan reagera med isocyanat (46):



Isocyanater reagerar också lätt med hydroxyl-, amino- och sulfhydrylgrupper i kolhydrater, lipider, proteiner och deras

komplex. Härigenom kan funktionerna hos sådana molekyler, t.ex. enzymer, modifieras eller helt upphöra. De kan också härigenom få antigena egenskaper med isocyanatgruppen som haptent (138).

1.4. Utsöndring

Några undersökningar i syfte att belysa en utsöndring ur kroppen av diisocyanater eller biotransformationsprodukter har icke påträffats i litteraturen.

1.5. Biologiska halveringstider

Uppgifter saknas i litteraturen.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Man har indikationer på flera olika patofysiologiska verkningmekanismer men hittills ger ingen restlöst tillfredsställande förklaring till sjukdomsbilderna och en del resultat är motsägelsefulla.

När det gäller reaktionen på högre koncentrationer av diisocyanater i inandningsluften med inflammatorisk eller toxisk vävnadsskada som följd har man att räkna med direkt cellskada i kontaktytan (18, 53).

Vid exponering för lägre halter i inandningsluften har man att räkna med en retning av trigeminusnervändslut i nässlemhinnan och genom en reflexbåge via vagus påverkan på andningsmönstret (8, 24, 119).

Ett mycket långdraget förlopp tyder dock på att även skador djupt nere i lungan kan ha bidragit till resultaten i dessa försök.

När det gäller tillstånd som kliniskt rubriceras som överkänslighet räknar man dels med en farmakologisk och dels med

en immunologisk (allergisk) överkänslighet. I den farmakologiska icke allergiska överkänsligheten är fr.a. olika nervmekanismer, ev via enzymsystem, involverade och i den immunologiska överkänsligheten utvecklas antigen-antikroppsreaktioner.

I den farmakologiska överkänsligheten räknar man fr.a. med en blockering av det beta-adrenerga systemet genom sänkning av bildningen av cyklisk adenosinmonofosfat (c-AMP) på catecholaminretning (35, 52).

För att belysa detta har omfattande in vitrostudier med humanylmyfocyter gjorts som visar att exponering för TDI i hög koncentration har en agonistisk effekt och stimulerar bildningen av c-AMP liksom andra kända beta-adrenerga agonister som isoproterenol m.f. (29, 30, 118).

I betydligt lägre koncentration verkar TDI som däremot antagonist och blockerar den adrenerga effekten av proterenol (28, 29, 30, 34).

I in vitrostudier stimuleras c-AMP halten i lymfocyter från vissa typer av "kliniskt överkänsliga" personer mer av adrenergica och av TDI än i lymfocyter från kontrollpersoner (118) och svarar med mindre produktion av c-AMP vid stimulering med proterenol än lymfocyter från kontrollpersoner (29, 118). De senare resultaten, som stammar från ett fåtal fallstudier tyder på förhållanden som kan leda till en obalans i kontrollen av tonus i luftrörens glatta muskulatur vilket kan vara orsak till en del av symtomen hos TDI-känsliga personer. Genom den sänkta aktiviteten i det beta-adrenerga systemet kan bronkokonstriktionseffekter potentiellas.

En sänkt c-AMP halt i makrofager kan också leda till frisläpande ur cellerna av histamin och annat cellinnehåll, som kan ge vävnadsskador (64).

Förhållandet mellan diisocyanater och c-AMP är fortfarande på många punkter oklart.

Immunologiska mekanismer för de diisocyanatutlösta astmaattacker hos "kliniskt överkänsliga" har sedan länge stått i centrum för diskussionen. Småningom blev det klart att en rad iakttagelser inte kunde restlöst förklaras med ett sådant antagande och detta ledde till försök att finna andra mekanismer.

Hos personer som exponeras för TDI och visar "klinisk överkänslighet" kan man med hjälp av RAST och radioaktivt märkt isocyanat kopplat till humanserumalbumin, påvisa mot haptenet specifika antikroppar fr.a. av typen IgE, som studerats mest, men också mot IgG. Sådana antikroppar har endast sällan påvisats hos exponerade personer som inte är överkänsliga och de finns inte hos kontrollpersoner, som inte varit exponerade för diisocyanater. Hos överkänsliga personer kan specifika antikroppar endast påvisas hos ett mindretal (10, 11, 31, 58, 78, 80, 91). Jfr vidare p 4.2. och p 5.2.

I in vitrostudier har visats att diisocyanater kan påverka olika enzymer. Så har t.ex. hämning av serinproteas och alkoholdehydrogenas påvisats (42, 43). I ett försök att finna en mekanism för en förvärvad överkänslighet via den vagala reflexbågen har man studerat inverkan på acetylkolinesteras och i in vitroförsök funnit inaktivering av acetylkolinesteras men först i höga koncentrationer (21, 42, 126). Vid en undersökning av en grupp exponerad för TDI fann man sänkt acetylkolinesterasaktivitet hos TDI-exponerade jämfört med kontrollpersoner. Skillnaden var dock inte stor och därtill mycket varierande (93). Vid undersökning av acetylkolinesterasaktiviteten i humana röda blodkroppar före och 4 tim efter provokationsinhalation (se p 4.2.) av TDI påvisades en sänkt acetylkolinesterasaktivitet hos personer som i anamnesen uppgav sig ha haft astmaattacker vid exponering i arbetet för TDI samt hade sent eller bifasiskt svar vid provokationstest med TDI. Personer med positiv anamnes men som inte svarade på provoka-

tionstestet hade en osäker reaktion i acetylkolinesterasaktiviteten. Hos kontrollpersoner påverkades acetylkolinesterasaktiviteten inte av provokationstestet. Provokation med carbachol gav ingen reaktion i enzymaktiviteten (126). Liknande resultat omnämns som preliminärt meddelande (42). Det är tills vidare oklart vilken betydelse detta kan ha. Sänkningen av acetylkolinesterasaktiviteten är för liten för att direkt kunna förklara de aktuella symtomen.

I ett försök exponerades marsvin för HDI upp till 27,5 mg/m³ (4,0 ppm) i 3 tim. Detta medförde ingen sänkning av kolinesterasaktiviteten i plasma eller blodkroppar. Hos djur, som exponerats för 12,4 mg/m³ (1,8 ppm) i 2 tim. noterades ingen ändring av kolinesterasaktiviteten i bronkialsköljvätska. Koncentrationen 27,5 mg/m³ gav så grava lungskador och blödningar att bronkialsköljvätskan ej kunde studeras (75).

3. AKUTTOXICITET

Litteraturens uppgifter om akuttoxiciteten av olika diisocyanater har sammanställts i Tab. 1. Till uppgifterna i tabellen kan fogas att uppgiften det om perkutantoxicitet för kanin av TDI i originalartikeln angavs att denna dos inte medfört några iakttagna farmakodynamiska effekter utan endast lokal hudreaktion.

Beträffande MDI finns också en uppgift om att dödande engångsdos vid peroral tillförsel till råtta var 31.000 mg/kg kroppsvikt. Vidare angavs att alla försöksdjuren överlevde en daglig peroral tillförsel av 5.000 mg/kg kroppsvikt i fem på varandra följande dagar (139). Vid applicering på huden på kanin överlevde alla djuren 10.000 mg/kg kroppsvikt (139).

För MDI anges LC₅₀ för råtta vid 4 tim. exponeringstid vara 178 mg/m³. Denna lufthalt kan uppnås först vid hög temperatur, flera hundra grader. Jämviktsskoncentrationen vid 43°C (77°F) är 0,07 mg/m³ (0,007 ppm). Den vid högre temperatur förångade MDI återgår vid rumstemperatur till fast form med partiklar av respirabel storlek (139).

Tabell 1. Akuttoxiciteten av olika diisocyanater.

Djurslag	LD ₅₀		LC ₅₀		Ref
	Peroral mg/kg kroppsvikt	Percutan mg/kg kroppsvikt	Inhalation, 4 tim mg/m ³	ppm	
<u>TDI</u>					
Råtta	5100 4100				139
Mus	4100 5600				
Råtta	5800				140
Kanin		10.000 >9.400			65 139
Råtta			58 14	8,1 2,0	65 47
Mus			10	1,4	47
Kanin			11	1,5	47
Marsvin			13	1,8	47
<u>MDI</u>					
Råtta	>10.000	>10.000	178	17,4	139
<u>HDI</u>					
Mus	710		385 (6 tim)	55,8	138
Mus			310 350 30 (2 tim)	40,4 50,8 4,4	23 88
<u>NDI</u>					
Råtta	>10.000				138
Kanin		6.000			138
<u>IPDI</u>					
Råtta			160 135	17,6 (honor) 14,8 (hanar)	101 24
Mus	>2.500	1.000	123	13,5	101
Katt	>2.500 >1.000				

4. ORGANEFFEKTER

4.1. Hud och slemhinnor

4.1.1. Huden

Vid ett olycksfall då TDI sprutade direkt mot ansiktet uppkom ödem i det aktuella hudområdet. Skadan läkte snabbt och fullständigt (122). Direkt hudkontakt kan ge rodnad, irritation och dermatit (139). I de fallbeskrivningar av dermatiter, som finns i litteraturen, anges att sådana fall är sällsynta. Enstaka fall av allergiska hudreaktioner har rapporterats (51, 85, 108, 117).

I en tvärsnittsundersökning av 500 personer från uretanplast-industri angav endast 18 personer hudbesvär i samband med exponeringen mot 41 fall av besvär från andningsorganen (10).

I försök med kanin har applicering av utspädd TDI på huden givit måttligt erytem och ödem. Förändringarna var utläkta efter 14 dagar och vid den tiden kunde inga förändringar i huden påvisas vid histologisk undersökning (139).

4.1.2. Nässlemhinnan

Grundat på erfarenheter från industri anges att vid exponering för "högre" halter av TDI i luften de flesta snabbt förnimmer irritation i näsan. Besvären går som regel snabbt tillbaka när exponeringen upphör men kan bli långdragna spec. om exponeringen varit kraftig och långvarig (22, 28, 50, 62, 63).

I en sammanfattande översikt anger Butcher (26) att exponering för lufthalter om 36 mg TDI/m³ (5 ppm) eller högre snabbt ger irritationskänsla i näsan hos de flesta.

I en laboratorieundersökning med exponering av 6 försökspersoner i en kammare uppgavs lätt irritation i näsan vid exponering för 0,36 - 0,72 mg TDI/m³ (0,05 - 0,1 ppm). Snuva märktes av en försöksperson vid exponering för 0,72 mg TDI/m³

(0,1 ppm) och av flera vid 3,6 mg/m³ (0,5 ppm) (66). I en arbetsplatsrapport anges att besvär i form av nästäppthet och snuva har uppgivits vid exponering för 0,43 mg TDI/m³ (0,06 ppm) (62).

I en svensk gruppstudie med exponering för MDI klart under 0,1 mg/m³ (0,01 ppm) i arbetsskiftmedeltal (81) samt en annan med exponering för NDI med medelvärden för arbetsskift vid olika arbetsmoment om 0,002 - 0,008 mg/m³ (0,0002 - 0,0009 ppm) (3) noterades en ökad frekvens av besvär från näsan. Vid exponering i industri för i medeltal 0,03 mg TDI/m³ (0,004 ppm) förekom ingen ökad frekvens av symtom från näsan (44, 129).

I en studie exponerades möss för 0,22 mg TDI/m³ (0,031 ppm) 3 tim/dag i tre dagar. Histologisk undersökning visade inga vävnadsskador i näsan. Vid exponering på samma sätt för 1,80 mg TDI/m³ (0,25 ppm) noterades skador i mucosan vid den histologiska undersökningen (119).

I ett långtidförsök exponerades möss och råttor för 0,36 och 1,10 mg TDI/m³ (0,05 och 0,15 ppm) 6 tim/dag, 5 dagar/vecka i 2 år. I musstudien noterades irritation i övre luftvägarna på den högre dosen men inte på den lägre. I råttstudien noterades inga sådana symtom. Vid histologisk undersökning av nässlemhinnan vid försökets slut noterades inga vävnadsskador (87).

4.1.3. Konjunktiva, ögats bindehinna

Vid exponering för lufthalter som bedömdes ej ha överstigit 1,45 mg TDI/m³ (0,2 ppm) uppkom irritation och kärlvidgning i ögats bindehinna samt ödem i kornealepitlet utan smärtor, dimsyn. Tillståndet var helt reversiblet när exponeringen upphörde (90). Det kan inte avgöras om andra i processen använda, irriterande substanser kan ha varit av betydelse. Så ger ju t ex aminer upphov till dimsyn. I industriarbete har irritation i ögats bindehinna noterats av och till (3, 22).

Vid olycksfall med sprutstråle av TDI mot ansiktet utvecklades under de närmaste 6 timmarna tåreflöde, ödem i ögonlocks-ränderna och kärlinjektion i bindehinnan. Reaktionen gick snabbt tillbaka (122).

Vid exponering av 6 försökspersoner i kammare för lufthalter om 0,36 - 0,72 mg TDI/m³ (0,05 - 0,1 ppm) noterades lätt irritation i bindehinnan. Lätt tåreflöde noterades hos en försöksperson vid exponering för 0,72 mg/m³ (0,1 ppm) och hos flera vid 3,6 mg/m³ (0,5 ppm) (66). I två svenska tvärsnittsundersökningar noterades ökad frekvens av ögonirritation (3, 81).

I djurförsök har visats att direktapplikation av utspädd TDI på bindehinnan gav en kraftig irritation och lätt skada på kornealepitelet. Förändringarna gick snabbt tillbaka (140). Applicering på samma sätt av 10% TDI gav lätt inflammatorisk reaktion och tåreflöde som snabbt klingade av. Efter tre timmar var förhållandena normala (139). I försök på kanin med standardiserad bedömning angavs TDI och MDI applicerade i konjunktivalsäcken på kanin endast ge lätt irritation enligt DRAIZEs nomenklatur (48).

4.2. Luftrör och lungor

4.2.1. Korttidsexponering

Vid exponering för mycket höga halter av diisocyanater vid olyckshändelser och driftsoregelmässigheter uppkommer mycket kraftiga irritationssymtom. Från andningsorganen noteras kraftig irritation i luftrören med intensiv hosta utan sputa och svårartad andnöd som kan kräva syrgasbehandling. Symtomen kommer inte momentant utan utvecklas med en viss latenstid, kortare ju högre exponeringen varit. Initialt föreligger varken ronchi eller rassel. Förloppet kan bli långvarigt och normala förhållanden inträda först efter flera veckor till månader. Full läkning har konstaterats även i mycket svåra fall. I andra fall har slemhinneirritabilitet, hosta och andfåddhet vid ansträngning samt försämrade spirometrivärden

blivit kvarstående restsymtom. I fall som lett till döden har i förloppet noterats progredierande andningsbesvär, feber och tillkomst av röntgenologiska tecken på bronkopneumonier. Vid sektionen har påvisats grava inflammatoriska skador i trachea och bronker samt utbredda bronkopneumonier (6, 60, 61, 86, 96, 122).

Vid extremt höga exponeringsnivåer vid olyckshändelser kan omtöckning och medvetslöshet inträda inom några minuter (40, 86, 96).

Det anses allmänt att allvarligare toxisk-irritativa effekter uppkommer först vid exponering av storleksordningen 36 mg TDI/m³ (5 ppm) och då tar sig uttryck i irritationskänsla i struphuvud och luftstrupe, attacker av hosta utan upphostningar, tryckkänsla över bröstet. Biljud i form av rassel eller ronchi uppträder först med latenstid. Anmärkningsvärt är att återhämtningen kan dra ut över flera veckor men den resulterar i allmänhet i helt normaliserad lungfunktion bortsett från att en ökad känslighet vid förnyad exponering för lägre halter kan kvarstå (22, 26, 41, 49, 54, 60).

I vissa fall har beskrivits akut uppträdande, våldsamma andningsbesvär av astmatisk typ redan vid den första kontakten med i modern industri förekommande lufthalter av diisocyanater, som ej givit påtagliga reaktioner hos arbetskamraterna. Sådana reaktioner kan också uppträda efter 2 - 3 dagars exponering, ibland med månaders till års intervall med endast obetydliga subjektiva obehag efter den första exponeringen och därefter mycket svåra astmaattacker (15, 22, 50, 89).

En rapport från arbetslivet (63) visar att också korttidsexponering i arbetslivet för lägre lufthalter kan ge lätta subjektiva irritationssymtom. I samband med omorganisation av arbetet noterades för en grupp om 12 anställda under en treveckors period vid intervju inga subjektiva besvär från andningsorganen. Lufthalterna var då lägre än 0,07 mg TDI/m³ (0,01 ppm). Därefter uppmättes under 1 vecka lufthalterna till

0,20 - 0,50 mg TDI/m³ (0,03 - 0,07 ppm). Mycket snart började personalen klaga över hosta, irritation i halsen och andfåddhet. Efter intensivt saneringsarbete låg lufthalterna på 0,07 - 0,21 mg/m³ (0,01 - 0,03 ppm) varvid symtomen försvann.

Vid undersökning av lungfunktionen före och efter en arbetsskift med exponering för diisocyanater har noterats att uppmätta lufthalter om 0,014 - 0,021 mg TDI/m³ (0,002 - 0,003 ppm) ger försämringar i spirometrivärden, reversibla till nästa dag, jfr tab 2. Vilken betydelse en genom tidigare långvarig exponering ådragen förändring kan ha haft är inte möjligt att avgöra. Det anföres dock i några arbeten att personer som inte haft subjektiva obehag från andningsorganen reagerar med mindre försämringar i resultaten än de som haft besvär av olika svårighetsgrad.

I experiment med möss, råttor, marsvin och kaniner har visats att exponering för 36 mg TDI/m³ (5 ppm) och högre halter i luften snabbt ger irritationssymtom och andningssvårigheter som kan bli betydande. Slemhinnan i luftstrupe och luftrör blir ödematös, mer eller mindre djurgripande nekroser och avstötningar noteras. Hos djur som överlever exponeringen uppkommer peribronkitiska och bronkopneumoniska förändringar med stor variation mellan olika djurarter. Epitelet i bronkerna kan regenerera. I en del fall får man kraftig proliferation i slemhinnans mukosa vilket kan leda till mer eller mindre uttalad bronchiolitis obliterans (47, 54, 66, 139). Exponering för 14 mg TDI/m³ (2 ppm) gav allmän irritation och andningssvårigheter. Vid sektion påvisades ödem i bronkialslemhinnan och epitelnekros hos en del djur men ej hos alla. Hos flertalet läkte skadorna helt och hållet inom en vecka. Vid exponering för högre lufthalter skedde läkningen långsammare (47, 66). Exponering av möss, råttor, marsvin och kaniner för 14 mg TDI/m³ (2 ppm) i 4 tim gav lätt trakeit och bronkit som kunde konstateras vid sektion fyra dagar efter exponeringen men var helt läkt efter en vecka. Exponering för 5 och 10 ppm gav mera djupgripande och långvariga förändringar (47).

Marsvin reagerade med ändring av andningsmönstret vid exponering för 2,8 mg TDI/m³ (0,39 ppm) (72).

Exponering av råttor för 0,34 mg TDI/m³ (0,047 ppm) under 8 tim medförde ingen iakttagbar påverkan under exponeringen och vid sektion en, två eller 14 dagar efter exponeringen påvisades inga skador i andningsorganen (139).

4.2.2. Subakut exponering

Vissa exponerade personer upplever ganska snart en del obehag från andningsorganen i form av måttlig hostretning och lätt tryck över bröstet i anslutning till exponerat arbete. När exponeringen i arbetet fortsättes kan symtomen förbli ungefär oförändrade eller mer eller mindre plötsligt stegras och bli så besvärande att omplacering till annat arbete eller andra åtgärder blir indicerade (22, 41, 55, 56, 62, 67, 109). Vid avkoppling från exponerat arbete sker regressen av symtomen påfallande långsamt, inom någon till några veckor.

I djurförsök har det visats att de direkttoxiska skadorna på luftrören ökar med tiden om exponeringen fortgår över flera dagar med exponering ett visst antal timmar per dag. Vid sektionen har noterats av lufthalt och antal exponeringstillfällen beroende inflammatoriska förändringar i luftrören. I vissa material påvisades mycket kraftiga proliferationer i bronkialslemhinnans mucosa som gav mer eller mindre uttalad bronchiolitis obliterans (66, 100, 120, 139).

Tabell 2. Undersökningar över lungfunktionen före och efter skift i arbete med exponering för diisocyanater.

Exponering		Materialet	Effekt	Ref
mg/m ³	ppm			
<6,4	<0,9	Plastfabrik med dåliga förhållanden. TDI. Exponeringsmätning ej gjord undersökningssdagen utan vid senare tillfälle.	Spirometri före och efter skift 3 gånger under 2 veckor. Sänkning av FEV-1,0 i genomsnitt 140-180 ml vid de olika tillfällena.	59
<0,084	<0,012	Plastfabrik. TDI. 34 personer undersökta.	FEV-1,0 sjönk 160 ml under måndagsskift. Ej full återhämtning till tisdag morgon, fortfarande signif. lägre än måndag morgon. Sänkning störst hos personer med subjektiva symtom	110
<0,02	<0,003	Plastfabrik. TDI. 38 personer undersökta.	Över skift måndag försämring av FVC, FEV-1,0, FEF _{50%} , FEF _{25%} . FEV-1,0 sänktes i genomsnitt 0,22 lit. Ingen ytterligare försämring till fredag eftermiddag. Alla med subj. symtom större sänkning. Fr.a. kronisk bronkit av betydelse. Rökning utan betydelse.	110
<0,014 0,028- 0,033 0,064	<0,002 0,004- 0,005 0,009	Plastfabrik. TDI.	FEV-1,0: -78 ml -109 ml -180 ml Rökning utan betydelse.	113

<0,1	<0,01	Skumplastfabrik. MDI	Liten men signif minskning av FVC och ökning av CV% över måndagsskift.	81
<0,008	<0,0009	Plastfabrik. NDI Dagsmedelvärden 0,002-0,008 mg/m ³ . Högsta uppmätta värdet 0,036 mg/m ³	Inga förändringar i spiometriresultat, CV% förhöjt måndag morgon. Ingen ytterligare försämring under veckan.	3
0,003- 0,008	0,0004- 0,00012	Två olika plastfabriker med exponering för TDI och MDI	Ingen ändring av spiometrivariabler över skift.	97
0,002- 0,021	0,0003- 0,003	Skumplastanvändning i bilinredning.	Ingen förändring över arbetsskift av peak flow.	135

4.2.3. Långtidsexponering

Många människor kan arbeta längre eller kortare tid med exponering för diisocyanater utan att uppleva några besvär från andningsorganen eller endast obetydliga sådana. Därefter utvecklas plötsligt eller småningom mera uttalande besvär, som kan bli så svåra att vederbörande måste avkopplas från det exponerade arbetet. Tidsintervallet mellan exponeringens början och uppträdandet av allvarliga symtom kan variera mycket, från några dagar till 20 år, liksom symtomens svårighetsgrad kan vara mycket varierande. De upplevda besvären är i lindriga fall tryck över bröstet och lätt andnöd, hosta och pip i bröstet vid andning. Besvären kan vara relativt lindriga och föranleder ofta inte avstängning från exponering. I andra fall kan de stegras till regelrätta astmaattacker, som kan bli mycket svåra. De kan inträda i direkt anslutning till exponering eller med flera timmars latenstid (2, 10, 22, 28, 37, 55, 56, 67, 81, 111, 135).

De nämnda symtomen sammanfattas under benämningen "klinisk överkänslighet" varmed menas att vederbörande reagerar med symtom vid exponering för låga halter, som tidigare inte gav upphov till några besvär. Denna överkänslighet ansågs tidigt bero på en uppkommen allergi, men nyare undersökningar har visat att mekanismerna kan vara flera och att flertalet fall inte behöver bero på en allergisk reaktion (jfr p. 2 och p. 5.2.).

Allvarliga överkänslighetstillstånd föranleder avstängning från vidare exponering. Hur stor frekvensen av avstängning är anges inte med någon större noggrannhet i tillgängliga rapporter.

I en detaljerad studie (2) anges att i en industri där den genomsnittliga exponeringen för TDI låg klart under 0,14 mg/m³ (0,02 ppm) avgången på grund av besvär från andningsorganen inom ett år var efter anställningen 15% och därefter 1 - 4% per år. Det anges dock intet närmare om indikationerna för av-

koppling. I en annan undersökning (113) anges att 2,5% av dem som exponerats för TDI avbrytit exponerat arbete inom ett år på grund av astmatiska symtom. I en longitudinell studie noterades att ca 10% av de exponerade blev kliniskt överkänsliga inom ett år (133). Inte heller här angavs någon definition. I översiktsartiklar anges att 4 - 5% av dem som exponeras för diisocyanater i dagens industri utvecklar astmatiska reaktioner (27, 113).

Man har i alla de redovisade gruppstudierna ett mycket stort, till sina orsaker inte närmare analyserat bortfall. I longitudinella studier anges ett bortfall av 34% över 18 månader vid exponering för 0,014 - 0,028 mg TDI/m³ (0,002 - 0,004 ppm) (112), 27% över 2,5 år vid exponering för 0,007 - 1,64 mg TDI/m³ (0,001 - 0,23 ppm) (28), 44% över fyra år (129).

Hur många personer som fortsätter i sitt exponerade arbete trots lättare eller medelsvåra symtom finns inte heller klart redovisat. Att prevalensen är betydande framgår av flera studier (10, 111, 112). I en rapport från England över en tvärsnittsstudie anges att 25 - 30% av de anställda hade astmatiska besvär mot en prevalens i landet om 2 - 6% (135). Exponeringsnivån var 0,002 - 0,021 mg TDI/m³ (0,0003 - 0,003 ppm). En annan studie redovisade att 30% av de anställda fått andningsbesvär sedan de börjat i det exponerade arbetet med en lufthalt av 0,04 mg TDI/m³ (0,005 ppm) i tidvägt 8-tim medeltal (103). I en longitudinell studie över fyra år med en exponering lägre än 0,024 mg TDI/m³ (0,0034 ppm) hade endast 13% av de kvarvarande inte utvecklat några symtom från andningsorganen under observationstiden (129) enligt enkätundersökning. Över 2,5 år upplevde 33% av de anställda besvär från andningsorganen vid exponeringar ofta över 0,04 mg TDI/m³ (0,005 ppm) (28).

Undersökningar över lungfunktionen hos personer i diisocyanat-exponerat arbete har studerats i såväl tvärsnitts- som longitudinella studier. Resultaten har sammanställts i tab 3 och 4.

Tabell 3. Lungfunktionsstudier på exponerade grupper. Tvärsnittstudier.

Exponering mg/m ³	ppm	Grupp - exponeringstid	Effekt	Ref.
<0,21	<0,02	MDI-fabrik. Mätvärden nästan alltid under MAK. Tidigare av och till väsentliga överskridanden. Slutet system. Undersökt 89 personer med medelanställningstid 7,5 år.	FVC och FEV-1,0 motsvarar förväntningsvärdena. Vid undersökning med 2 års intervall betydligt större årsförämring än väntat.	45
<0,15	<0,02	Exp för TDI i skumplastfabrik. I allmänhet klart under gränsvärdet, vid enstaka tillfällen på vissa platser upp till 0,087 ppm. 318 slumpvis valda bland 1500 anställda.	Bronkit och astma klar högre hos exp än hos icke-exp. Dosberoende. VC och FEV-1,0 lägre än förväntat. Transfer faktor sänkt.	114
<0,15	<0,02	Försöksanläggning, TDI. Exponeringen överskred aldrig 0,02 ppm utom vid ett tillfälle, spill.	Inga signifikanta ändring av FEV-1,0 och FVC. Undersökta före anställning och ett år senare.	136
0,15	0,02	Nytt material för att testa föregående. 80 exp i samma typ av industrier. Exp för TDI i genomsnitt 0,15 mg/m ³ men betydligt högre kortvariga toppar av och till.	VC och FEV-1,0 lägre än väntat FEF75% och FEF50% lägre än förväntat. Transfer faktor normal.	115

<0,1	<0,02	Skumplastfabrik. MDI. Mätvärden i stort sett under 0,1 mg/m ³ .	Stor avgång pga besvär. Hög frekvens av hosta och andfåddhet. FVC och FEV-1,0 lägre än hos matchade kontroller, CV% signifikant ökad.	81
<0,036	<0,004	Plastindustri. NDI. Mätvärden vid olika arbetsmoment anges till 0,002 - 0,008 mg/m ³ .	Liten, insigifikant sänkning av FVC och FEV-1,0 jämfört med väntade värden. CV% klart förhöjd.	3

Tabell 4. Longitudinella lungfunktionsundersökningar.

Lufthalter mg/m ³	Exponering - grupper ppm	Effekter	Ref
<0,014	<0,02	Försöksanläggning, TDI. Undersökning före och 1 år efter anställning. Exponering överskred aldrig 0,02 ppm utom vid ett tillfälligt spill.	136
<0,085	<0,012	Plastfabrik. TDI. Mätningar på olika platser 0,0000 - 0,0120 ppm flertalet under 0,0050 Undersökta med 6 mån intervall.	110
<0,085	<0,012	Kvarvarande 12 mån efter start Exponering som ovan	112
<0,085	<0,012	Kvarvarande efter 18 mån. Samma exponering.	113
<0,085	<0,012	Kvarvarande efter 2 år. Samma exponering.	113
<0,085	<0,012	Kvarvarande av samma grupp efter 3 år. Samma exponering.	
<0,011 0,014- 0,021 >0,024	<0,0015 0,002- 0,003 >0,0035	Grupp om 112. Undersökt före anst. plastindustri, TDI Kvarvarande 63 undersökta efter 2 år.	130
		-6 ml/år FEV-1,0 -43 " -113 " 15% hade kronisk bronkit. 70% helt besvärsfria	

<0,014 0,014- 0,024 >0,024	<0,0020 0,002- 0,0034 >0,0034	Kvarvarande av ovanstående grupp efter 4 år.	Ingen försämring av FEV-1,0 - 33 ml/år - 61 ml/år Rökning utan betydelse. Asymtomatiska mindre försämring än de med symtom.	129
<0,03	0,0035	5-års prospektiv studie i TDI-fabrik. Exponering över åren 0,001-0,025 ppm. Personburen uppsaml. Tidvägda 8 tim medelvärden. Stort bortfall.	Försämringar/år FVC -21 ml FEV-1,0 -24 ml FEF ₂₅₋₇₅ -93 ml/sek. FEV _{50%} 1110/-ml/sek. Försämringen av FEV-1,0 och FVC inom normalvariationen. För FEF var försämringen större än väntat. Vid uppdelning i en mer och en mindre exponerad grupp efter 0,0682 ppm-mån. Var försämringarna större i mer exp grupp, dock ej signif mer än förväntat. Försämring störst hos icke rökare. DLCO och K/diffkonst/ försämrades ej mer än förväntat.	26, 44, 132
<0,03	0,0035	Samma studie, delrapport efter 2,5 år.	I stället för åldersförsämring signif. förbättring av FVC och FEV-1,0.	28

Man har i första hand gjort spirometriundersökningar och därvid funnit ökning av åldersförsämringen för FVC och FEV_{1,0} samt för olika fraktioner av FEF. Denna effekt är beroende av exponeringsnivån. Resultaten varierar mellan olika studier, vilket kan förklaras av något varierande exponeringsförhållanden över tid samt på avgången från arbetet på grund av besvär från andningsorganen och prevalensen av personer med besvär som fortsätter sitt arbete.

Man har också med kväveutsköljningsteknik funnit funktionsförsämringar.

Rökning förvärrar inte förloppet, i flera undersökningar är försämringen större hos icke-rökare än hos rökare.

De påvisade förändringarna är mera uttalande hos personer som haft subjektiva besvär av hosta och andfåddhet i anslutning till exponerat arbete. De undersökta, som inte haft sådana besvär visade endast liten eller ingen försämring i spirometriresultat (1, 44, 112, 129, 137). Resultaten av gruppundersökningarna blir självklart helt beroende av kriterierna för avstängning från exponerat arbete.

Överkänslighet

De symtom, som utvecklas efter en längre eller kortare tids arbete i miljö med exponering för diisocyanater, anses bero på utveckling av en överkänslighet så att exponering nu ger symtom från andningsorganen redan vid låga halter som tidigare inte medförde några obehag. Denna överkänslighet ansågs tidigt vara ett uttryck för en uppkommen allergi men nyare forskningsresultat gör att man också måste räkna med andra mekanismer (jfr p. 2 och p. 5.2.). Överkänslighet av sådan grad att allvarliga astmaattacker uppkommer vid exponering för diisocyanater anges uppkomma hos 4 - 5% av de exponerade (27, 113).

I många fall blir effekterna mindre svårartade men uppträder i gengäld hos ett stort antal personer, jfr s. 28.

För testning av graden av överkänslighet har man utvecklat ett provokationstest med inandning av luft med diisocyanat, som varierar från 0,014 - 0,142 mg TDI/m³ (0,002 - 0,020 ppm) som inhaleras under varierande tid, 10 - 60 min. Oftast användes TDI men också den diisocyanat som vederbörande varit exponerad för.

Exponering på detta sätt av kontrollpersoner och personer som varit exponerade för diisocyanater men inte utvecklat klinisk överkänslighet reagerar inte med någon förändring av andningsfunktionen eller några subjektiva obehag vid provokationstestning (10, 25, 37).

Provokationsinhalation har inte heller givit några obstruktiva besvär hos personer som har extrinsic astma med annan genes än diisocyanater (10, 25, 37, 95).

Diisocyanatexponerade som har anamnestickecken på överkänslighet reagerar i allmänhet med obstruktiva förändringar i andningsmönstret samt hosta och känsla av tryck över bröstet och andnöd vid provokationstestning. Dock svarar inte alla (25, 30, 37, 92, 95, 102, 107, 118).

De som blivit överkänsliga vid exponering för en viss diisocyanat och reagerar med obstruktiva symtom vid provokationstest med denna reagerar ofta men ej alltid också på provokationstest med andra diisocyanater (13, 25, 102).

Svaret kan vid provokationstest liksom vid exponering i arbetsmiljö komma omedelbart, med en latenstid på flera timmar eller vara bifasiskt (28, 30, 94, 133).

Flertalet men inte alla överkänsliga som svarar på provokation med TDI svarar också på provokationstest med metakolin (28, 30, 37).

De omedelbara och bifasiska reaktionerna på provokationstestet kan förebyggas genom förbehandling med dinatriumkromglykat (25, 30, 39, 94, 107).

En del personer som visar överkänslighet mot diisocyanater har i blodet IgE-antikroppar mot humanserumalbuminkonjugat med det aktuella diisocyanatet (jfr p. 5.2.) vilket tyder på immunologisk mekanism..

Det finns också ett fåtal fallbeskrivningar där överkänsligheten gett bilden av en allergisk bronkiolit-pneumoni, sen reaktion med temperaturstegring, allmän sjukdomskänsla, led- och muskelsmärter, hosta och andfåddhet. Ofta föreligger röntgenologisk påvisbara förändringar i lungan (4, 12, 16, 18, 36, 99, 104, 141).

Utvecklingen efter avkoppling från exponering

Hos personer som reagerat med kraftiga obstruktiva symtom antingen på en mycket hög olycksfallsexponering går symtomen oftast relativt snabbt och fullständigt tillbaka (40, 86). Emellertid kan tillfrisknandet också dra ut på tiden och eventuellt bli ofullständigt med kvarstående defekter i andningsfunktionen (6, 96).

Vid utveckling av överkänslighetsbesvär efter längre eller kortare tid sker som regel en snabb regress om exponeringen avbrytes tidigt. Om exponeringen fortsättes kan besvären förvärras och då blir regressen mindre snabb och ofta kvarstår symtom som inte går helt tillbaka (14, 26, 27, 32, 38, 83, 105).

Det föreligger ett par rapporter över undersökningar av grupper av personer som i arbete med diisocyanathantering utvecklade obstruktiva lungsymtom efter längre tids exponering och som på grund härav avkopplats från vidare exponering. Av dessa undersökningar framgår att besvär eller rubbning i lungfunktionen kvarstod i vart fall lång tid. Nio månader efter avstängning från exponeringen av 21 personer på grund av astmatiska besvär hade 85% tillfrisknat (128). Av en grupp om 37 personer, som avstängts på grund av astmatiska besvär, hade 15% fortfarande besvär efter i genomsnitt 40 mån. (70). I en

grupp om 37 arbetare som utvecklat astma i diisocyanatexponerat arbete försvann hos flertalet besvären snabbt när exponeringen upphörde. Fem man hade kvarstående astma. Vid spirometri fann man kvarstående förändringar också hos dem som inte längre upplevde sig vara sjuka (121).

Adams (1) undersökte 46 man, som avkopplats från exponerat arbete på grund av obstruktiva symtom. Av dessa var efter 2 - 11 år endast sex symptomfria. De övriga hade fortfarande kronisk bronkit, andfåddhet och fick ofta "pip i bröstet" nattetid (1).

I en undersökning av 13 personer som under varierande tid varit avkopplade från arbete med exponering för MDI på grund av obstruktiva besvär konstaterades kvarstående subjektiva besvär och kvarstående nedsättning av lungfunktionen enligt spirometri- och kväveutsköljningsundersökningar (81).

4.3 Mag-tarmkanalen

Två fall finns rapporterade om nedsväljning av en diisocyanat löst i metylenklorid i suicidal syfte. I symtombilden ingick våldsamma buksmärter, kräkningar och diarréer. I ett fall påvisades avstötta slemhinnebitar i kräkningarna. Båda tillfrisknade på intensivbehandling och vid efterundersökning med gastroskopi några månader senare påvisades intet abnormt i slemhinnorna (17).

I djurförsök har TDI visats ha en kraftig irriterande och korrosiv verkan på ventrikelslemhinnan (140) LD₅₀ för råttor vid tillförsel i ventrikeln har bestämts till 5840 mg/kg (139).

4.4. Lever

För levern finns endast djurförsök. Exponering av råttor och kanin för 17,8 och 71 mg TDI/m³ (2,5 och 10 ppm) i fyra tim gav inga histologiskt påvisbara skador i levern vid observa-

tionstiden upp till 20 dygn efter exponeringen (47). Hos marsvin som exponerats för 350 - 550 mg TDI/m³ (49 - 77 ppm) noterades mycket svåra skador i lungorna men inga förändringar i levern (54).

4.5. Njurar

Efter exponering av möss, råttor, marsvin och kaniner för 2,5 eller 10 ppm TDI under 4 tim noterades vid histologisk undersökning inga skador i njurarna (47).

4.6. Blöd och blodbildande organ

Hos vissa personer med kraftig hyperreaktivitet och astmareaktioner har påvisats förhöjd halt av eosinofila leukocyter. För övrigt finns inga effekter noterade.

4.7. Centrala nervsystemet

Lukttröskeln har studerats i ett laborieförsök med sex försökspersoner. Exponering för 0,14 mg TDI/m³ (0,02 ppm) gav ingen luktförnimmelse. Vid lufthalten 0,36 mg/m³ (0,05 ppm) kände alla sex försökspersonerna en typisk lukt. Lukten försvann igen efter i genomsnitt 6½ min. (4 - 9 min) (66).

Vid en brand i en lagerlokal varvid stora mängder TDI spilldes exponerades en grupp brandmän kraftigt. Flertalet fick andningsbesvär. En del av dem blev i samband exponeringen euforiska, ataktiska och medvetlösa. Av gruppen på 35 upplevde 23 huvudvärk, koncentrationssvårigheter, dåligt minne, irritabilitet och depression närmaste tiden efteråt. Av 18 som efterundersöktes 4 år senare hade 13 fortfarande koncentrationssvårigheter, irritabilitet och depression. Minnesdefekterna konfirmerades i psykometriska test för långtidsminne (7, 84). Det är inte uteslutet att andra faktorer kan ha bidragit.

Omtöckning vid akut exponering, olycksfall, har beskrivits (40) och även medvetlöshet (86).

4.8. Perifera nervsystemet

Inga uppgifter påträffade.

4.9. Fortplantningsorgan

Det finns inga uppgifter om skador på fortplantningsorganen.

I en rapport omnämnes övergående impotens vid kraftig olycksfallsexponering (7).

4.10. Foster

Inga uppgifter om embryotoxiska, fetotoxiska eller teratogena effekter har påträffats.

5. ALLERGI

5.1. Hud

I litteraturen förekommer enstaka fallbeskrivningar av kontaktexem hos diisocyanatexponerade där utredningarna visat att reaktionen varit av allergisk natur. Alla författarna framhåller att fallen är sällsynta (51, 85, 108, 117, 135).

I djurförsök har visats att olika diisocyanater har hudsensibiliserande egenskaper (48, 82).

Av praktisk betydelse kan en iakttagelse vara att applikation på huden av diisocyanat inte bara ger en hudsensibilisering utan också bildning av IgE antikroppar och en bronkialhyperaktivitet hos marsvin (77).

5.2. Andningsorgan

Det redan tidigt noterade förhållandet att astmaattacker ofta uppkommer först efter en tids exponering i arbetet och att symtom sedan utlöses redan vid exponering för mycket låga

halter av diisocyanat ledde till att man antog en allergisk mekanism. Utvecklingen och den kliniska bilden hade stora likheter med vad som var känt från andra allergiska tillstånd som tröskdammlunga, fågeluppfödarsjuka m.fl. (106, 107). Man visade också att bronkialreaktionen på TDI-provokationsinhalation i en del fall kunde förebyggas genom behandling med natriumkromoglikat (28, 107, 118).

Man hade stora svårigheter att påvisa antikroppar (med diisocyanater som haptent) och resultaten var mycket motsägelsefulla. Först sedan man för några år sedan började binda isocyanaterna till ett äggvitekomplex, i allmänhet humant serumalbumin, till ett isocyanathumanserumalbuminkomplex började resultaten bli mera entydiga. Man har då visat att isocyanatspecifika antikroppar förekommer inom gruppen överkänsliga men endast hos en del. Om frekvensen varierar uppgifterna en del men detta kan bero på att de testade grupperna inte varit likvärdiga. Genomgående är att man inte finner antikroppar hos mer än ett mindretal av de överkänsliga. Hos exponerade som inte företett överkänslighet är förekomsten av antikroppar sällsynt (10, 13, 14, 15, 28, 29, 31, 32, 57, 58, 73, 74, 78, 80, 92, 118).

Det framgår av vissa fallrapporter att också en korsensibilisering kan förekomma så att man med RAST-metodik kan påvisa IgE-antikroppar också mot t.ex. MDI när vederbörande varit exponerad för TDI (9, 13, 76, 98).

I djurförsök har man också kunna påvisa utvecklingen av IgE antikroppar mot diisocyanaterna och samtidigt en bronkiell överkänslighet (77, 79).

6. GENOTOXICITET

Det finns endast ett fåtal undersökningar över genotoxiska effekter av diisocyanater.

6.1. Mutationer i modellsystem

TDI har i undersökningar på HASKELL-laboratoriet inte visat någon mutagen effekt vid testning med *Salmonella typhimurium*-stammarna TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 och TA 100 med och utan metabolisk aktivering med råttleverextrakt (101, 139). I ett annat arbete anges mutagen effekt vid testning av stammarna TA 1538 och TA 98 men inte av TA 1537 efter metabolisk aktivering med råttlevermikrosomfraktionen S-9. Utan aktivering framkom ingen mutagen effekt med någon av stammarna (5).

MDI har testats vid HASKELL laboratoriet med *Salmonella typhimurium*-stammarna TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 och TA 100 med koncentrationer upp till 2500 ug/skål samt med och utan metabolisk aktivering. I testen med stammarna TA 98 och TA 100 påvisades en svag mutagen effekt efter aktivering. För övriga stammar påvisades ingen mutagen effekt (101, 139). I en studie vid Litton Bionics testades *Salmonella typhimurium*-stammarna TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 och TA 100 med och utan metabolisk aktivering. Man påvisade ingen mutagen aktivitet (139). I en tredje undersökning testades MDI med stammarna TA 100, TA 98 och TA 1537 med och utan metabolisk aktivering med råttlevermikrosomfraktionen S-9. Utan aktivering framkom ingen mutagen effekt. Med metabolisk aktivering uppkom ökad mutationsfrekvens i test med stammarna TA 98 och TA 100 men inte med TA 1537 (5).

HDI har testats med stammarna TA 100, TA 98 och TA 1537. Ingen mutagen effekt noterades varken med eller utan metabolisk aktivering (5).

6.2. Kromosomskador

Exponering av möss och råttor för 0,36 och 1,07 mg TDI/m³ (0,05 och 0,15 ppm) 6 tim/dag 5 dagar/vecka i 2 år gav ingen ökning av frekvensen av mikrokärnor i erytrocyterna (87).

7. CANCEROGENA EFFEKTER

För människa föreligger inga relevanta uppgifter.

I ett försök med möss och råttor som exponerades för 0,36 och 1,07 mg TDI/m³ (0,05 och 0,15 ppm) 6 tim/dag 5 dagar/vecka i två år framkom inga tecken på cancerogena egenskaper (87).

I NIOSH (101) och IARC (69) anges att det inte finns några undersökningar som visar cancerogena egenskaper hos diisocyanaterna. I en undersökning med tillförsel via sond under två år till råttor och mus av TDI i doser om 30 - 240 mg/kg kroppsvikt 5 dagar per vecka i 105 veckor, vilket gav ökad dödlighet och sämre viktutveckling än normalt, noterades en ökning av tumörfrekvensen, som var dosrelaterad (68).

8. EXPONERINGSINDIKATORER

8.1. Bestämning av lufthalter

Det finns numera goda analysmetoder för bestämning av olika diisocyanater i luften, jfr APPENDIX II.

Vid bestämning av exponeringsnivåer är inte analysmetoderna det största problemet utan provtagningsstrategien.

8.2. Biologiska indikatorer

Det finns inga användbara biologiska indikatorer för att bedöma halten av diisocyanater i luften i det storleksområde som är aktuellt för bedömning av hygienisk standard.

De subjektiva symtomen och ev. utfallet av lungfunktionsundersökningar kan ge viktig information om individen. Denna form av individuell kontroll ger ingen möjlighet att förutse om en person kommer att bli överkänsliga men ger en möjlighet att genom snabb omplacering till icke exponerat arbete förhindra en allvarlig utveckling hos individen när överkänslighet väl utvecklats.

9. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Uppträdandet av olika effekter vid exponering för olika lufthalter av TDI har sammanställts i tab 5 (jfr också tab 2-4).

Bedömningen försvåras av att i de undersökta grupperna ingår större eller mindre antal av personer som i sitt exponerade arbete förvärvat en större eller mindre överkänslighet för diisocyanater. Undersökningsresultatet ifråga om effekter och respons blir därför mycket varierande från undersökning till undersökning och i mycket hög grad beroende av vilka kriterier som används för förflyttning till icke exponerat arbete och av den allmänna avgången från arbetet.

9.1. Effekter av kortvarig exponering9.1.1. Övergående effekter

Vid exponering för höga halter i luften, 35 mg TDI/m³ (5 ppm) eller högre uppträder hos flertalet - alla kraftiga irritationstillstånd i ögon, näsa och luftrör. Besvären går som regel tillbaka när exponeringen upphör.

Vid lägre exponeringar kan irritationssymtom förekomma i större eller mindre frekvens. Vid lufthalter av 0,07 - 0,21 mg/m³ tycks de subjektiva besvären vara lätta och sällan förekommande hos personer som inte utvecklat överkänslighet. Hos överkänsliga personer kan besvär fortfarande noteras vid exponering för så låga halter som 0,007 mg/m³. Detta bekräftar den gängse iakttagelsen att man inte kan ange exponeringsnivåer som säkert förebygger reaktioner hos överkänsliga.

Tabell 5. Reaktionen på exponering för TDI i luften.

Exponering		Effekt	Ref.
mg/m ³	ppm		
6,4	0,9	Sänkning av FEV-1,0 med i genomsnitt 140-190 ml över ett skift olika dagar.	59
3,6	0,5	Laboratorieförsök. Irritation i ögon och näsa hos alla.	66
0,7	0,1	Samma försök. Irritation i näsan hos 1 av 6 försökspersoner.	66
0,36	0,05	Samma försök. Ögonirritation hos 3 av 6 försökspersoner.	66
0,2-0,5	0,03-0,07	Lätta symptom från andningsorganen hos alla. Försvann vid lägre exp.	63
0,14-0,36	0,02-0,05	Långtidsuppföljning. Ingen signifikant påverkan på spirometrivärden. Pip i bröstet ofta förekommande jämfört med kontrollgrupp.	2
<0,14	<0,02	Ökad åldersförsämring av spirometridata hos 16 av 114 över 5 år	1
<0,14	<0,02	Ingen signifikant inverkan på spirometridata över 1 år	136
0,07-0,21	0,01-0,03	Samma studie. Inga subjektiva symptom.	63
0,024	0,0035	Åldersförsämring av FEV-1,0 113 ml/år.	131
0,025	0,0035	Långtidsstudie. Range 0,001-0,175 mg/m ³ . För gruppen ingen signifikant ökning av åldersregr. för FVC och FEV-1,0. Försämring jämfört med kontroll ökad med ökad exponering men ej signifikant.	44
0,025	0,0035	Signifikant lägre FEV-1,0 än kontroller.	131
<0,035	<0,005	5-år. Geometr. medeltal 0,0015 ppm. Förändring av FEV-1,0 över perioden ej större än förväntat.	97

0,014-0,021	0,002-0,003	Åldersförsämring av FEV-1,0 motsvarar ungefär förväntningsvärdet.	131
<0,014	<0,002	Ingen förändring av spirometri-data jämfört med förväntat.	131
0,011	0,0015	Ingen ökad åldersförsämring av FEV-1,0.	131
0,007	0,001	Subj. symptom och spirometrieförsämring över skift endast hos överkänsliga.	127
0,007	0,001	Ingen spirometrireaktion över skift.	116

I gruppstudier har påvisats försämring av spirometriresultaten över ett arbetsskift vid exponering för 0,03 mg TDI/m³ (0,005 ppm) men inte vid exponering för 0,008 mg NDI/m³ (0,001 ppm) eller 0,007 mg TDI/m³ (0,001 ppm). Också här spelar prevalensen av överkänslighet i den undersökta gruppen stor roll. Vid måttliga exponeringar normaliseras spirometrin till nästa dag, vid kraftigare exponering är normaliseringen till nästa skift ofullständig.

Ett annat problem vid diskussionen av hygienisk standard med utgångspunkt från gjorda gruppundersökningar är att man som regel angett tidvägda medeltal för 8 tim. exponering. Häri ingripes alltid kortvariga högre exponeringar om vilka man ingenting vet. Dock kan dessa vara av mycket stor betydelse för effekten.

9.1.2. Bestående effekter

Efter exponering för höga halter, vid olyckshändelser, kan resultatet bli fullständig läkning eller bestående defekter i andningsfunktionen. Mycket svåra olycksfallsexponeringar kan leda till döden.

Enstaka personer reagerar hyperreaktivt redan vid första exponeringen eller efter ett par exponeringar. Hos dessa torde hyperreaktiviteten bli bestående vare sig den förelegat från början eller förvärvats.

9.2. Effekter av långvarig exponering

Den viktigaste effekten av långvarig exponering för diisocyanater är den utveckling av överkänslighet som inträder hos en del personer, fler ju kraftigare exponeringen är. Flertalet blir överkänsliga efter kort tid, flest inom ett halvår efter anställningen, men överkänsligheten kan också utvecklas efter många års anställning. Detta medför att mer eller mindre allvarliga symtom från fr.a. andningsorganen kan utvecklas efter exponering för lufthalter som tidigare ej gav några besvär.

I studerade exponerade grupper har försämring av spirometrikfunktionen över tid varit större än hos kontrollgrupper. Vid exponeringsnivån 0,014 - 0,025 mg TDI/m³ (0,002 - 0,0035 ppm) är resultaten varierande. En del finner försämring över tid av FEV-1,0 och FVC utöver den normala åldersbetingade försämringen, andra endast antydningar. Detta kan bero på olika prevalens av överkänsliga. Vid exponeringsnivåer på 0,007 mg TDI/m³ (0,001 ppm) finner vissa författare fortfarande påverkan på spirometriresultaten hos överkänsliga men ej hos icke-överkänsliga.

Symtomen försvinner hos flertalet relativt snabbt men defekter i andningsfunktionen kan bestå under lång tid, subjektiva eller påvisbara i lungfunktionsundersökningar. Själva hyperreaktiviteten går hos en del tillbaka långsamt. Om den försvinner helt hos alla är inte klarlagt.

10. FORSKNINGSBEHOV

Mekanismerna för uppkomsten av överkänsligheten, fr a den icke immunologiska är inte tillfredställande kartlagda. Då kännedom om mekanismerna skulle kunna få betydelse för profylaktiska åtgärder är undersökningar på detta område mycket önskvärda.

11. DISKUSSION OCH VÄRDERING

De akuta reteffekterna i bindehinnor, näsa och svalg är vid de exponeringsförhållanden som förekommer i modern industri lindriga och uppkommer först vid högre exponeringsnivåer än de fr.a. obstruktiva reaktioner som uppkommer hos dem som utvecklat överkänslighet. Korta högre exponeringstoppar kan vara av betydelse. Överkänsligheten är den allvarligaste reaktionen på exponering för diisocyanater och den som måste vara ledande vid diskussionen av hygienisk standard. Man kan inte ange exponeringsnivåer som effektivt förebygger reaktion hos starkt överkänsliga personer. Dessa måste förflyttas till arbete som ej medför fortsatt exponering. De som utvecklat besvär under längre tids exponering kan ha kvar sådana efter förflyttning

från arbetet och ibland bli lättare funktionsrubbingar kvarstående. Det blir därför mycket angeläget att snabbt koppla av dem som får besvär från fortsatt exponering.

Då överkänslighet kan utvecklas redan vid exponering för relativt låga exponeringsnivåer måste de förebyggande arbetet bedrivas genom att lufthalterna hålles låga och att man genom hälsokontroller observerar när tecken på överkänslighet börjar framträda och då omplacera till icke-exponerat arbete.

Huden bör skyddas för direktkontakt då djurförsök visat att bronköverkänslighet kan framkallas genom hudexponering. Där- till kan diisocyanaterna ge allergiska eksem.

Inverkan på andra organ av betydelse är inte känd. Vissa diisocyanater har svag mutagen effekt. Några teratogena effekter är inte kända. En experimentell långtidsstudie tyder på cancerogena egenskaper hos TDI vid p.o. tillförsel.

Vid diskussion av hygienisk standard bör reaktionerna i andningsorganen och utvecklingen av överkänslighet vara ledande.

12. SAMMANFATTNING

Diisocyanater. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.

Arbete och Hälsa 1985:19

En genomgång och kritisk värdering av den litteratur som kan vara relevant vid diskussion av hygienisk standard ger vid handen att till grund för diskussionen bör läggas inverkan på andningsorganen. Den viktigaste effekten är utvecklingen av en överkänslighet hos de exponerade, som sedan leder till att allvarliga symtom uppträder efter exponering redan för låga lufthalter. Ett hygieniskt gränsvärde kan inte skydda de hyperreaktiva men ett lågt värde kan bidra till att minska frekvensen av överkänslighet.

140 referenser

Nyckelord: Diisocyanater, överkänslighet, lungfunktion, hygieniskt gränsvärde.

13. SUMMARY

Diisocyanates. Nordic Expert Group for Documentation of Threshold Limit Values.

Arbete och Hälsa 1985:19

A critical review of the literature disclosed that any discussion of a hygienic standard for diisocyanates should be based on the effect of diisocyanates on the respiratory organs. Their most serious effect is to cause hyperreactivity in people exposed to them. This hyperreactivity produces serious symptoms, even when exposure is to low air concentrations. A threshold limit value can not protect hyperreactive people but a low value will contribute to a reduction in the incidence of hyperreactivity.

140 references. In Swedish

Key words: Review, diisocyanates, hyperreactivity, pulmonary function, threshold limit value.

LITTERATURREFERENSER

1. Adams W G F. Lung function of men engaged in manufacturing of TDI. *Proc Roy Soc Med* 63(1970), 378-379.
2. Adams W G F. Long-term effects on the health of men engaged in the manufacture of tolylene di-isocyanate. *Brit J Industr Med* 32(1975), 72-78.
3. Alexandersson R, Gustavsson P, Hedenstierna G, Randma E, Rosén G. Diisocyanater - NDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i gummiindustri. *Arbete & Hälsa* 40(1984).
4. Ameille J, Lebeau B, Tisnes J, Orvoen-Frija E, Rochemaure J, Proteau, J. Isocyanates organiques et pneumopathies d'hypersensibilité. A propos d'un nouveau cas, avec revue de la littérature. *Arch Mal Prof* 44:7(1983), 477-481.
5. Andersen M, Binderup M-L, Kiel P, Larsen H, Maxild J. Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand J Work Environ Health* 6 (1980) 221-226.
6. Axford AT, Mckerrow CB, Parry Jones A, Le Quesne PM. Accidental exposure to isocyanate fumes in a group of firemen. *Brit J Industr Med* 33:2(1976), 65-71.
7. Barlow SM, Sullivan FM. Toluene 2,4-diisocyanate. Reproductive hazards of industrial chemicals. An evaluation of animal and human data. Acad Press London. 1982, 550-552.
8. Barrow CS, Alarie Y, Stock MF. Sensory irritation and incapacitation evoked by thermal decomposition products of polymers and comparison with known sensory irritants. *Arch Environ Health* 33(1978), 79-87.
9. Baur X. Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 71:2(1983), 197-205.
10. Baur X, Dewair M, Fruhmann G. Diagnose des Isocyanatbedingten Asthma bronchiale. *Atemw-Lungenkrankh* 8:4(1982), 176-178.
11. Baur X, Dewair M, Fruhmann G. Detection of immunologically sensitized isocyanate workers by RAST and intracutaneous skin tests. *J Allergy & Clin Immunol*. 73(1984), 610-618.
12. Baur X, Dewair M, Römmelt H. Acute airway obstruction followed by hypersensitivity pneumonitis in an isocyanate (MDI) worker. *J.O.M.* 26:4(1984), 285-287.
13. Baur X, Fruhmann G. Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma. *Chest* 80 suppl 1(1981), 73-76.
14. Baur X, Römmelt H, Fruhmann G. On the pathogenesis of isocyanate-induced asthma. *Respiration* 38(1979), 289-298.
15. Belin L, Hjortsberg U, Wass U. Life-threatening pulmonary reaction to car paint containing a prepolymerized isocyanate. *Scand J Work Environ Health* 7(1981), 310-312.
16. Bergh K. Lungeskade ved plastbåtbygging. *Tidsskr Norske Laegeforen* 102(1982), 380-382.
17. Bernoulli R, Engelhart G, Velvart J. Perorale Intoxikation mit Isocyanat und Methylenklorid. *Schweiz Med Wochenschr* 108:23(1978), 866-868.
18. Bernstein, IL. Isocyanate-induced pulmonary diseases: a current perspective. *J Allergy Clin Immunol* 70:1(1982), 24-31.

19. Bernstein IL, Splansky GL, Chen SE, Vinegar A. The guinea pig model of diisocyanate sensitization. II. Physiologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 70:5(1982), 393-398.
20. Boulton MA, Napier DH. Behaviour of polyurethane foams under controlled heating. *Fire Prev Sci Technol* 3(1972), 13-17.
21. Brown WE, Green AH, Karol MH, Alarie YCE. Inhibition of cholinesterase activity by isocyanates. *Toxicol Appl Pharmacol* 63(1982), 45-52.
22. Brugsch HG, Elkins, HG. Toluene diisocyanate (TDI) toxicity. *New Engl J Med* 268:7(1963), 353-357.
23. Bunge W, Ehrlicher H, Kimmerle G. Medical aspects of work with surface coating systems using spraying technique. *Zeitschr Arbeitsmed Arbeitsschutz Profylaxe* 4(1977), 1-46.
24. Burge PS. Non-specific bronchial hyper-reactivity in workers exposed to toluene di-isocyanate diphenyl methane di-isocyanate and colophony. *Eur J Resp Dis* 123(1982), 91-96. (Suppl).
25. Butcher BT. Inhalation challenge testing with toluene diisocyanate. *J Allergy Clin Immunol* 64:6((1979), 655-657.
26. Butcher, BT. Long-term respiratory effects of isocyanate exposure. *Eur J Resp Dis* 63:123(1982), 87-90.
27. Butcher, BT. Isocyanate induced asthma. *Eur J Resp Dis Suppl* 123(1982), 78-81.
28. Butcher, Jones, RN, O'Neil CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V, Weill H, Salvaggio JE. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluenediisocyanate. *Amer Rev Resp Dis* 116(1977), 411-21.

29. Butcher BT, Karr RM. Toluene diisocyanated asthma. *Induced Disease: Drug, Irradiation, Occupation*. Ed: L Preger, Grune & Stratton, New York. (1980), 317-327.
30. Butcher BT, Karr RM, O'Neil CE, Wilson MR, Dharmarajan V, Salvaggio JE, Weill H. Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate TDI-sensitive workers. *J Allergy Clin Immunol* 64:2(1979), 146-152.
31. Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE. Radio-allergosorbent testing of toluene diisocyanate-reactive individuals using p-totyl isocyanate antigen. *J Allergy Clin Immunol* 66:3(1980), 213-216.
32. Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE. Radio-allergosorbent testing with p-tolyl monoisocyanate in toluene diisocyanate workers. *Clin Allergy* 13(1983), 31-34.
33. Butcher BT, O'Neil CE, REED MA, Salvaggio JE, Weill H. Development and loss of toluene diisocyanate reactivity: Immunologic, pharmacologic and provocative challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 70:4(1982), 231-235.
34. Butcher BT, Salvaggio JE, O'Neil CE, Weill H, Garg O. Toluene diisocyanate pulmonary disease: Immunopharmacologic and mecholychallenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 59:3(1977), 223-227.
35. Chailleux E, Dupas D, Géraut Ch, Touranchet A, Hery R. Physiopathologie des manifestations respiratoires liées à l'inhalation professionnelle d'isocyanates organiques. *Arch Mal Prof* 43:1(1982), 73-75.
36. Charles J, Bernstein A, Jones B, Jones DJ, Edwards JH, Seal RME, Seaton A. Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax* 31(1976), 127-136.

37. Chester EH, Martinez-Catinchi FL, Schwartz HJ, Horowitz J, Fleming GM, Gerblich AA, McDonald EW, Brethauer R. Patterns of airway reactivity to asthma produced by exposure to toluene diisocyanate. *Chest* 75:2(1979), 229-231.
38. Cockcroft DW. Acquired persistent increase in nonspecific bronchial reactivity associated with isocyanate exposure. *Ann Allergy* 48(1982), 93-95.
39. Dahl R, Zetterström O. Asthma caused by di isocyanate. *Ugeskr Laeg* 138:10(1976), 603-604.
40. Danger GW. Two dockyard experiences in Australia. *J Soc Occup Med* 23(1973), 66-67.
41. Dernehl CU. Health hazards associated with polyurethane foams. *J Occup Med* 8(1966), 59-62.
42. Dewair M, Baur X, Fruhmann G. Inhibition of acetylcholinesterase from human erythrocytes by isocyanates. *J Occup Med* 25:4(1983), 279-282.
43. Dewair M, Baur X, Mauermayer R. Inhibition of acetylcholinesterase by diisocyanates and its spontaneous reactivation. *Int Arch Occup Environ Health* (52)(1983), 257-261.
44. Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ, Glindmeyer HW, Dharmarajan V, Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H. Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Amer Rev Resp Dis* 126(1982), 420-428.
45. Diller WF, Herbert E. Lungenfunktion und andere gesundheitliche Parameter bei Beschäftigten in einem Isocyanatbetrieb (MDI-Herstellung). *Zbl Arbeitsmed* 32:4(1982), 128-137.

46. Dodson VN. Isocyanates. *Occupational Medicine* (Ed. C Zenz). Year Book Medical Publ, Inc, Chicago. (1975), 820-823.
47. Duncan B, Scheel LD, Fairchild EJ, Killens R, Graham S. Toluene diisocyanate toxicity. Pathology and mortality. *Amer Industr Hyg Ass J* 23(1962), 447-456.
48. Duprat P, Gradiski D, Marignac B. Pouvoir irritant et allergisant de deux isocyanates, toluene diisocyanate (TDI), diphenylmethane diisocyanate (MDI). *Eur J Toxicol* 9:1(1976), 41-53.
49. Ehrlicher H. Isozyanate. *Handb d ges Arbeitsmedizin*, Berlin. II:1(1961), 357.
50. Elkins HB, McCarl GW, Brugsch HG, Fahy JP. Massachusetts experience with toluene diisocyanates. *Amer Industr Hyg Ass J* 23(1962), 265-272.
51. Emmett EA. Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med* 18:12(1976), 802-804.
52. Ert M van, Battigelli M. Mechanisms of respiratory injury by TDI (toluene diisocyanate). *Ann Allergy* 35:3(1975), 142-147.
53. Fish J E. Occupational asthma: a spectrum of acute respiratory disorders. *J O M* 24:5(1982), 379-386.
54. Friebel H, Lühtrath H. Zur Wirkung von Toluylendiisocyanat (Desmodur T) auf die Atemwege. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 227(1955), 93-110.
55. Fristedt B, Haeger-Aronsen B. Luftvägsbesvär vid isocyanatexponering. *Läkartidningen* 69:44(1972), 5077-5080.

56. Fuchs S, Valade P. Etude clinique et expérimentale sur quelques cas d'intoxication par le Desmodur T (Diisocyanate de Toluyène 1-2-4 et 1-2-6). Arch Mal Prof 12(1951), 191-196.
57. Gallagher JS, Ted Tse LCLS, Brooks SM, Bernstein IL. Diverse profiles of immunoreactivity in toluene diisocyanate (TDI) asthma. J O M 23:9(1981), 610-616.
58. Game CJA. Australian TDI workers' sera assayed for IgE against a p-totyl-isocyanate-human serum albumin conjugate. Am Ind Hyg Assoc J 43:10(1982), 759-763.
59. Gandevia B. Studies of ventilatory capacity and histamine response during exposure to isocyanate vapour in polyurethane foam manufacture. Brit J Ind Med 20(1963), 204-209.
60. Ganz H, Mager E. Gesundheitsschädigungen durch den Schaumstoff Moltonpren. Zentralbl Arbeitsmed 4(1954), 42-44.
61. Gervais, P, Diamant-Berger O, Roux Niel E. Les intoxications par le toluène d'isocyanate-t.d.i. J Eur Toxicol 6(1973), 320-323.
62. Glass WI, Thom NG. Respiratory hazards associated with toluene di-isocyanate in polyurethane foam production. N Z Med J 63(1964), 642-647.
63. Hama GM. Symptoms in workers exposed to isocyanates. Suggested exposure concentrations. Arch Industr Health 16(1957), 232-233.
64. Hanson LÅ. Immunologiska sjukdomar, allergier, immun-komplexsjukdomar och autoimmuna sjukdomar. Plasmaproteiner (Ed. Blombäck B, Hanson LÅ). AWE/Gebbers (1976), 184-196.

65. Harton Jr EE, Rawl RR. Toxicological and skin corrosion testing of selected hazardous materials. U S Nat Techn Inform Series NTI PB 264 975 (1976), 1-28.
66. Henschler D, Assmann W, Meyer KO. Zur Toxikologie der Toluyendiisocyanate. Arch Toxicol 19(1962), 364-387.
67. Holmqvist C-E, Lundgren K-D, Swensson Å. Besvär från andningsvägarna orsakade av polyisocyanatplaster. Svenska Läkartidningen 50:36(1953), 1839-1848.
68. Huff JE. Carcinogenesis results on seven amines, two phenols, and one diisocyanate used in plastics and synthetic elastomers. Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers. Alan R. Liss Inc., New York (1983), 347-363.
69. IARC. 2,4- and 2,6-toluene diisocyanates, 1,5-naphthalene diisocyanate, 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate and polymethylene polyphenyl isocyanate and flexible and rigid polyurethane foams. IARC, Lyon 19(1979), 303-340.
70. Innocenti A, Franzinelli A, Sartorelli E. Studio longitudinale in lavoratori affetti da asma da resine poliuretaniche. Med Lavoro 72(1981), 231-237.
71. Israeli R, Smirnov V, Sculsky M. Vergiftungserscheinungen bei Dicyclohexyl-Metan-4,4'-Diisocyanat-Exposition. Int Arch Occup Environ Health 48(1981), 179-184.
72. Kane LE, Barrow CS, Alarie Y. A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. Am Ind Hyg Assoc J 40:3(1979), 207-229.
73. Karol MH. Immunologic response of the respiratory system to industrial chemicals. Proc Inhalation Toxicol Technol Symp(1980), 223-246.

74. Karol MH. Survey of industrial workers for antibodies to toluene diisocyanate. *J O M* 23:11(1981), 741-747.
75. Karol MH, Hansen GA, Brown W E. Effects of inhaled hexamethylene diisocyanate (HDI) on Guinea pig cholinesterases. *Fund Appl Toxicol* 4(1984), 284-287.
76. Karol MH, Hauth BA. Use of hexyl isocyanate antigen to detect antibodies to hexamethylene diisocyanate (HDI) in sensitized guinea pigs and in a sensitized worker. *Fundament Appl Toxicol* 2(1982), 108-113.
77. Karol MH, Hauth BA, Riley EJ, Magreni CM. Dermal contact with toluene diisocyanate (TDI) produces respiratory tract hypersensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 58:2(1981), 221-230.
78. Karol MH, Ioset HH, Alarie YC. Tolyly-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. *Amer Industr Hyg Ass J* 39:6(1978), 454-458.
79. Karol MH, Ioset HH, Riley EJ. Hapten-specific respiratory hypersensitivity in guinea pigs. *Amer Industr Hyg Ass J* 39:7(1978), 546-556.
80. Karol MH, Sandberg T, Riley EJ, Alarie Y. <longitudinal study of tolyly-reactive IgE antibodies in workers hypersensitive to TDI. *J O M* 21(1979), 354-358.
81. Kolmodin-Hedman B, Alexandertsson R, Hedenstierna G. Diisocyanater - MDI. Lungfysiologiska undersökningar av personal i lastindustri. *Arbete & Hälsa* 10(1980), 1-18.
82. Koschier FJ, Burden EJ, Brunkhorst CS, Friedman MA. Concentration-dependent elicitation of dermal sensitization in guinea pigs treated with 2,4-toluene diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 67(1983), 401-407.

83. Lams S, Wong R, Yeung M. Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J Allergy Klin Immunol* 63(1979), 28-34.
84. LeQuesne PM, Axford AT, McKerrow CB, Parry Jones A. Neurological complications after a single severe exposure to toluene diisocyanate. *Brit J Ind Med* 33(1976), 72-78.
85. Liden C. Allergic contact dermatitis from 4,4'-diisocyanate-diphenylmethane (MDI) in a molder. *Contact Dermatitis* 6(1980), 301-302.
86. Lineweaver PG. Prevention of accidents from exposure to high concentrations of foaming chemicals. *J Occup Med* 14:1(1972), 24-30.
87. Loeser E. Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4/2,6-toluene-diisocyanate (80/20) in rats and mice. *Toxicol Lett* 15(1983), 71-81.
88. Lomonova GV, Frolova IN. Comparative toxicity of hexamethylene diisocyanate and chlorohexyl isocyanate. *Gig Tr Prof Zabol* 12(1968), 40-44.
89. Longley EO. Methane diisocyanate: A respiratory hazard? *Arch Environ Health* 8(1964), 898.
90. Luckenbach M, Kielar R. Toxic corneal epithelial edema from exposure to high atmospheric concentrations of toluene diisocyanate. *Am J Ophthalmol* 90(1980), 682-686.
91. Malo JL, Ouimet G, Cartier A, Levitz D, Zeiss CR. Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI) with demonstration of crossed respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol* 72(1983), 413-.

92. Malo J-L, Zeiss CR. Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 125(1982), 113-116.
93. Manno M, Lotti M. Cholinesterases in human toluendiisocyanate exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 38(1976), 55-59.
94. Mapp C, Moro G, Fabbri L, Andrighetto GC, Pezzini A, Riviera P. Toluene diisocyanate asthma: Inhalation challenge and immunological studies. Part 1: Inhalation challenge studies. *Int J Tiss React* 2(1980), 37-44.
95. Mapp C, Moro G, Fabbri L, Crepet M. Toluene diisocyanate-induced asthma: Studies on specific and nonspecific bronchial challenge. *Med Lav* 70(1979), 203-214.
96. McKerrow CB, Davies HJ, Jones AP. Symptoms and lung function following acute and chronic exposure to tolylene diisocyanate. *Proc Roy Soc Med* 63(1970), 376-378.
97. Musk AW, Peters JM, Diberardinis L, Murphy RLH. Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. *J Occup Med* 24(1982), 746-750.
98. Nava C, Briatico-Cangosa G. Isocyanate pathology: Immunological diagnostic methods. *Med Lav* 71(1980), 305-311.
99. Nielsen J, Sangö C, Winroth G, Hallberg T, Skerfving S. Systemic reactions associated with polyisocyanate exposure. *Scand J Work Environ Health* 11(1985), 51-54.
100. Niewenhuis R, Scheel L, Stemmer K, Killens R. Toxicity of chronic low level exposure to toluene diisocyanate in animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 26(1965), 143-149.

101. NIOSH. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to diisocyanates. US Dept Health Educat Welfare, 1978.
102. O'Brien IM, Harries MG, Burge PS, Pepys J. Toluene diisocyanate-induced asthma. I. Reactions to TDI, MDI, HDI and histamine. *Clin Allergy* 9(1979), 1-6.
103. Omae K, Sakurai H, Toyama T, Nakadate T, Higashi T, Tsugane S, Aizawa Y. Effects of low-level toluene diisocyanate exposure on respiratory systems. *Scand J Work Environ Health* 10(1984), 137.
104. Pacheco Y, Vergnon M, Grosclaude M, Niot N, Perrin-Fayolle MA. A propos d'un cas de bronchoalvéolite a l'isocyanate. *Rev Fr Allergol* 22(1982), 15-17.
105. Paggiaro PL, Loi AM, Rossi O, Ferrante B, Pardi F, Roselli MG, Baschieri L. Follow-up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate (TDI). *Clin Allergy* 14(1984), 463-469.
106. Pepys J. Immunologic approaches in pulmonary disease caused by inhaled materials. *Ann NY Acad Sci* 221(1974), 27-37.
107. Pepys J, Pickering CAC, Breslin ABX, Terry DJ. Asthma due to inhaled chemical agents - Toluene diisocyanate. *Clin Allergy* 2(1972), 225-236.
108. Peschel H. Hautveränderungen durch Isozyanate (Desmodur). *Derm Mschr* 156(1970), 691-697.
109. Peters JM, Murphy RLH. Pulmonary toxicity of isocyanates. *Ann Int Med* 73(1970), 654-655.
110. Peters JM, Murphy RLH, Ferris BG. Ventilatory function in workers exposed to low levels of toluene diisocyanates: A 6-month follow-up. *Br J Ind Med* 26(1969), 115-120.

111. Peters JM, Murphy RLH, Pagnotto LD, Ganse LD van. Acute respiratory effects in workers exposed to low levels of toluene diisocyanate (TDI). Arch Environ Health 16(1968), 642-647.
112. Peters JM, Murphy RLH, Pagnotto LD, Whittenberger JL. Respiratory impairment in workers exposed to "safe" levels of toluene diisocyanate. Arch Environ Health 20(1970), 364-367.
113. Peters JM, Wegman DH. Epidemiology of toluene-diisocyanate-induced respiratory disease. Environ Health Perspect 11(1975), 97-100.
114. Pham QT, Cavalier C, Mereau P, Mur JM, Cicolella A. Isocyanates and respiratory function: A study of workers producing polyurethane foam moulding. Ann Occup Hyg 21(1978), 121-.
115. Pham QT, Cavalier C, Mur JM, Mereau P. Isocyanate levels higher than MAC and their effect on respiratory function. Ann Occup Hyg 21(1978), 271-275.
116. Roper Jr CP, Cromer Jr JW. General Tire and Rubber Company - Marion, Indiana, Health hazard evaluation determination Report No 74-118-218, pp 1-18. Cincinnati, US Dept of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, NIOSH, 1975.
117. Rothe A. Zur Frage arbeitsbedingter Hautschädigungen durch Polyurethanchemikalien. Berufsdermatosen 24(1976), 7-30.
118. Salvaggio J, Butcher B. Sensitization to toluene diisocyanate, pp 331-337. Adv Allergol Clin Immunol, Proc Int Congr Allergol, 10th, 1980.

119. Sangha GK, Alarie Y. Sensory irritation with toluene diisocyanate in single and repeated exposures. Toxicol Appl Pharmacol 48(1979), A1.
120. Sangha GK, Alarie Y. Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. Toxicol Appl Pharmacol 50(1979), 533-547.
121. Sartorelli E. Injury by isocyanates. Ettore Majorane Int Sci Ser: Life Sci 6(1982), 481-489.
122. Schmidt-Nowara WW, Murphy LH, Atkinson JD. Lung function after acute toluene di-isocyanate inhalation. Chest 63(1973), 1039-1040.
123. Seeman J, Wölcke U. Über die Bildung toxischer Isocyanatdämpfe bei der thermischen Zersetzung von Polyurethan-lacken und ihre polyfunktionellen Härtern. Zbl Arbetismed 26(1976), 2-9.
124. Silk JS, Hardy HL. Control limits for isocyanates. Ann Occup Hyg 27(1983), 333-339.
125. Skidmore DW, Sewell PR. The evolution of toxic gases from heated polymers - III. Isocyanate products. Europ Polymer J 11(1975), 139-142.
126. Trevisan A, Moro G. Role of acetylcholinesterase inhibition in toluene diisocyanate (TDI) induced bronchoconstriction. Int Arch Occup Environ Health 49(1981), 129-135.
127. Vandervort R, Shama SK. King Seeley Thermos Company - Macomb, Illinois, Health hazard evaluation determination Report No 73-30-90, pp 1-18. US Dept of Health, Education and Welfare, Publ Health Service, Center for Disease Control, NIOSH, Cincinnati 1973.

128. Venables KM, Dally MB, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Occupational asthma in steel coating plant. *Scand J Work Environ Health* 10(1984), 136.
129. Wegman DH, Musk AW, Main DM, Pagnotto LD. Accelerated loss of FEV-1 in polyurethane production workers: A four-year prospective study. *Am J Ind Med* 3(1982), 209-215.
130. Wegman DH, Pagnotto LD, Fine LJ, Peters JM. A dose-response relationship in TDI workers. *J Occup Med* 16(1974), 258-260.
131. Wegman DH, Peters JM, Pagnotto LD, Fine LJ. Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate. *Br J Ind Med* 34(1977), 196-200.
132. Weill H, Butcher B, Dharmarajan V, Glindmeyer H, Jones R, Carr J, O'Neil C, Salvaggio J. Respiratory and immunologic evaluation of isocyanate exposure in a new manufacturing plant. NIOSH Techn Report 81-125(1981), 1-152.
133. Weill H, Salvaggio J, Neilson A, Butcher B, Ziskind M. Respiratory effects in toluene diisocyanate manufacture: A multidisciplinary approach. *Environ Health Perspect* 11(1975), 101-108.
134. Weyel DA, Rodney BS, Alarie Y. Sensory irritation, pulmonary irritation, and acute lethality of polymeric isocyanate and sensory irritation of 2,6-toluene diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 64(1982), 423-430.
135. White WG, Morris MJ, Sugden E, Zapata E. Isocyanate-induced asthma in a car factory. *Lancet* 1:8171(1980), 756-760.
136. Williamson KS. Studies on diisocyanate workers I. *Trans Ass Ind Med Off* 14(1964), 81-88.

137. Williamson KS. Studies of diisocyanate workers. *Trans Ass Ind Med Off* 15(1965), 29-35.
138. Woolrich PF. Monoisocyanates, diisocyanates and polyisocyanates - engineering, medical control and toxicology. *Techn Bull, Upjohn Co* 106(1973), 1-21.
139. Woolrich PF. Toxicol, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI, and PMPPi. *Am Ind Hyg Ass J* 43(1982), 89-97.
140. Zapp Jr JA. Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production. *Arch Ind Health* 15(1957), 324-330.
141. Zeiss CR, Kanellakes TM, Bellone JD, Levitz D, Pruzansky JJ, Patterson R. Immunoglobulin-E - Mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. *J Allergy Clin Immunol* 65(1980), 346-352.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av TDI i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	0,14	0,02	1978	T	12
Belgien	0,14	0,02	1978	T	17
BRD	0,14	0,05	1983	S	7
Danmark	0,035	0,005	1984		3
DDR	0,05		1981	T	5
Finland		0,02	1981	H, 15 min	16
Island	0,07	0,01	1978	T	14
Italien	0,14	0,02	1978	T	12
Japan	0,14	0,02	1965		13
Jugoslavien	0,14	0,02	1971		12
Nederländerna	0,14	0,02	1981	T	10
Norge	0,035	0,005	1984	S	1
		0,01		15 min	
Rumänien	0,1		1975		12
	0,3			T	
Schweiz	0,14	0,02	1980	S, T	18
Sovjetunionen	0,5		1978	g + A	8
Storbritannien ¹⁾	0,14	0,02	1980		6
Sverige ²⁾	0,04	0,005	1985	S	4
	0,07	0,01		TGV	
Tjeckoslovakien	0,07		1976		12
	0,14			T	
Ungern	0,1		1980	S	2
	0,2			T	
USA (ACGIH)	0,04	0,005	1984		15
	0,15	0,02		STEL	
(OSHA)	0,14	0,02		T	11
(NIOSH)	0,035				11
	0,140			T	
Österrike	0,14	0,02	1982	S	9

H = upptas genom huden
 S = sensibiliserande
 T = takvärde
 TGV = takgränsvärde (5 min)
 STEL = short term exposure limit
 g + A = gas + aerosol

1) Förväntas ändras

2) Samma gränsvärde uttryckt i ppm skall tillämpas även för de isocyanater som inte har fastställda gränsvärden. Detsamma gäller för isocyanater i damm- eller dimform (aerosol) inklusive prepolymeriserade isocyanater (addukter) samt s k blockerade isocyanater. Motsvarande värde uttryckt i mg/m³ är olika för olika ämnen.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av MDI i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	0,2	0,02	1978	T	12
Belgien	0,2	0,02	1978	T	17
BRD	0,2	0,02	1983	S	7
Bulgarien	0,2	0,02	1971	T	12
Danmark	0,05	0,005	1984		3
DDR	0,15		1981		5
Finland	0,2	0,02	1981	H, 15 min	16
Island	0,1	0,01	1978	T	14
Italien	0,2	0,02	1978	T	12
Jugoslavien	0,2	0,02	1971		12
Nederländerna	0,2	0,02	1981	T	10
Norge	0,05	0,005	1984	S	1
		0,01		15 min	
Polen	0,1		1976		12
Rumänien	0,15		1975	T	12
Schweiz	0,2	0,02	1980	S, T	18
Storbritannien	0,2	0,02	1980	T	6
Sverige ¹⁾	0,05	0,005	1985	S	4
	0,1	0,01		TGV	
USA (ACGIH)	0,2	0,02	1984	T	15
(OSHA)	0,2	0,02	1982	T	11
(NIOSH)	0,050		1982		11
	0,200			T	
Österrike	0,2	0,02	1982	S	9

H = upptas genom huden
 S = sensibiliserande
 T = takvärde
 TGV = takgränsvärde (5 min)

1) Samma gränsvärde uttryckt i ppm skall tillämpas även för de isocyanater som inte har fastställda gränsvärden. Detsamma gäller för isocyanater i damm- eller dimform (aerosol) inklusive prepolymeriserade isocyanater (addukter) samt s k blockerade isocyanater. Motsvarande värde uttryckt i mg/m³ är olika för olika ämnen.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av HDI i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
BRD	0,14	0,02	1983	S	7
Bulgarien	0,05				12
Danmark	0,035	0,005	1984		3
DDR	0,05		1981	T	5
Finland	0,07	0,01	1981	H, 15 min	16
Island	0,07	0,01	1978	T	14
Jugoslavien	0,05		1971		12
Norge	0,035	0,005	1984	S	1
		0,01		15 min	
Polen	0,05		1976		12
Rumänien	1		1975		12
	2			T	
Schweiz	0,14	0,02	1980	S	18
Sovjetunionen	0,05		1978	g	8
Sverige ¹⁾	0,03	0,005	1985	S	4
	0,07	0,01		TGV	
Ungern	0,05		1980		2
	0,1			T	
USA (NIOSH)	0,035		1982		11
	0,140			T	
Österrike	0,14	0,02	1982	S	9

H = upptas genom huden
 S = sensibiliserande
 T = takvärde
 TGV = takgränsvärde (5 min)
 g = gas

1) Samma gränsvärde uttryckt i ppm skall tillämpas även för de isocyanater som inte har fastställda gränsvärden. Detsamma gäller för isocyanater i damm- eller dimform (aerosol) inklusive prepolymeriserade isocyanater (addukter) samt s k blockerade isocyanater. Motsvarande värde uttryckt i mg/m³ är olika för olika ämnen.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av NDI i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
BRD	0,18	0,02	1983	S	7
Danmark	0,040	0,005	1984		3
Island	0,09	0,01	1978	T	14
Norge	0,04	0,005	1984	S	1
		0,01		15 min	
Schweiz	0,18	0,02	1980	S	18
Sverige ¹⁾	0,04	0,005	1985	S	4
	0,09	0,01		TGV	
USA (NIOSH)	0,040		1982		11
	0,170			T	
Österrike	0,18	0,02	1982	S	9

S = sensibiliserande
 T = takvärde
 TGV = takgränsvärde (5 min)

1) Samma gränsvärde uttryckt i ppm skall tillämpas även för de isocyanater som inte har fastställda gränsvärden. Detsamma gäller för isocyanater i damm- eller dimform (aerosol) inklusive prepolymeriserade isocyanater (addukter) samt s k blockerade isocyanater. Motsvarande värde uttryckt i mg/m³ är olika för olika ämnen.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommendera högsta halter av IPDI i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	0,06	0,01	1978	H	12
Belgien	0,06	0,01	1978	H	17
BRD	0,18	0,02	1983	S	7
Danmark	0,045	0,005	1984		3
DDR	0,1		1981	T	5
Finland	0,09	0,01	1981	H, 15 min	16
Island	0,09	0,01	1978	T	14
Nederländerna	0,06	0,01	1981	H	10
Norge	0,045	0,005	1984	S	1
		0,01		15 min	
Schweiz	0,09	0,01	1980	H, S	18
Storbritannien	0,09	0,01	1980		6
Sverige ¹⁾	0,05	0,005	1985	S	4
	0,09	0,01		TGV	
USA (ACGIH)	0,09	0,1	1984	H	15
(NIOSH)	0,045		1982		11
	0,180			T	
Österrike	0,18	0,02	1982	S	9

H = upptas genom huden

S = sensibiliserande

T = takvärde

TGV = takgränsvärde (5 min)

1) Samma gränsvärde uttryckt i ppm skall tillämpas även för de isocyanater som inte har fastställda gränsvärden. Detsamma gäller för isocyanater i damm- eller dimform (aerosol) inklusive prepolymeriserade isocyanater (addukter) samt s.k blockerade isocyanater. Motsvarande värde uttryckt i mg/m³ är olika för olika ämnen.

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1984).
2. A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, ISBN 87-7534-217-0.
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:4, Liber Tryck, Stockholm (1984). ISSN 0348-2138.
5. DDR-Standard: Maximal zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02, Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin (1981).
6. Health and Safety Executive: Guidance note EH 15/80: Threshold limit values 1980. HMSO 1981. ISBN 0-11-883379-0.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1983. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, Verlag Chemie (1983). ISBN 3-527-27329-8.
8. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.

9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe MAK-WERTE 1982. Österreichischer Gewerkschaftsbund, Gewerkschaft der Chemiearbeiter, Verlag des ÖGB Ges. m. G. H, Wien.
10. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
11. NIOSH recommendations for occupational health standards. MMWR, vol 32/suppl 1 (1983).
12. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980). ISBN 92-2-102326-5.
13. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).
14. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
15. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the work environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1984). ISBN 0-936712-54-6.
16. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981). ISSN 0358-2876.
17. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.

18. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.

Appendix II. Provtagning och analys av diisocyanater

Våtkemiska provtagningsmetoder

Den traditionella provtagningsmetoden för diisocyanater är ett våtkemiskt förfarande. En impinger- eller gastvättflaska fylls med absorptionslösning och luft bubblas genom lösningen. Som absorptionslösning används endera av en

- sur lösning, där diisocyanaten hydrolyseras till motsvarande amin
- en reagenslösning, där ett stabilt urea- eller uretanderivat bildas.

Den klassiska metoden för provtagning och analys av aromatiska diisocyanater utvecklades av Marcali år 1957 (25). Metoden bygger på en våtkemisk provtagning i impingerflaska. Absorptionslösningen består av ättiksyra och saltsyra. Diisocyanaten hydrolyseras till motsvarande amin vid provtagningen och kopplas sedan till N-1-naftyletylendiamin. Färgintensiteten på derivatet mäts spektrofotometriskt. Metoden har varit föremål för omarbetningar och förbättringar. En absorptionslösning som innehåller N,N-dimetylformamid och saltsyra visade sig vara bättre än den av Marcali föreslagna adsorptionslösningen (26). Marcali-metoden ger utslag för både aromatiska diisocyanater och aromatiska aminer. För att korrigera för den fria aminhalten i luften utarbetades en metod av Meddle och Wood (27). Två olika absorptionslösningar användes, en för bestämning av den totala halten amin och diisocyanat, samt en där endast aminhalten mäts. Diisocyanathalten bestäms ur skillnaden mellan halterna i de två lösningarna. Trots upprepade modifieringar har de kolorimetriska metoderna inte känslighet eller selektivitet som behövs. I moderna metoder som bygger på hydrolys till motsvarande amin sker analysen med gaskromatografi direkt på aminen (6) eller efter bildning av lämpligt derivat (11, 15, 39, 40).

Med den andra typen av absorptionsmedia sker provtagning och derivatisering i ett steg. Analysen görs sedan nästan uteslutande med högtrycksvätskekromatografi och UV-detektion. Ett av de första reagens som utprovades för detta ändamål var N-p-nitrobensyl-N-n-propylamin (NBPA) (9, 14, 17, 21, 31, 36). Senare har ett antal liknande reagens utprovats (8, 10, 12, 16, 22, 23, 28, 30, 37, 38, 43). Ett av dessa senare reagens, 9-(N-metylaminometyl) antracen (MAMA) är utförligt beskrivet i Metodserien nr 1023 (7). Ett flertal alifatiska och aromatiska diisocyanatmonoerer samt några oligomerer, t ex HDI BT, kan nu analyseras i mycket låga halter (0,01 mg/m³) efter ovanstående våtkemiska provtagning (20).

Lösningsmedelsfri provtagning

Då våtkemisk provtagning ofta upplevs som omständlig, trots utvecklingen av sk spillsäkra gastvättflaskor, har flera försök gjorts att utveckla alternativ provtagningsmetodik. Reilly (32) utarbetade år 1968 en testremsa för analys av TDI. Ett filterpapper impregnerades med en lösning av natriumnitrit, 2-hydroxy-11-H-benso(a)karbazol-3-karboxy-p-anisidin, ammoniumacetat och dietylftalat i metanol. Om TDI finns närvarande i luften vid provtagningen så bildas en röd-grå färg. Intensiteten av färgfläcken jämförs med referenser. Testremsan ger utslag för aromatiska diisocyanater men särskiljer inte mellan de olika aromatiska diisocyanaterna. Detektionsgränsen är hög, 0,07 mg/m³. Kontinuerliga TDI-detektorer baserade på Reillys testremsa finns tillgängliga på marknaden och saluförs av MDA Scientific Ltd. En kontinuerlig detektor för alifatiska diisocyanater saluförs av samma firma. De kontinuerliga TDI-detektorerna har granskats med avseende på interfererande ämnen, jämförts med våtkemiska metoder och utvärderats (13, 29, 34, 42).

De nackdelar som den våtkemiska provtagningen innebär kan undvikas om lösningsmedelsfria system används. Ett provtagningsförfarande som utnyttjar den principen är kemisorption. Provsamlingen görs genom att luft sugas genom en reagensbelagd adsorbent eller ett reagensbelagt filter. Den förening som ska

provtagning fastnar på den aktiva ytan genom en kemisk reaktion med reagenset, kemisorption. Provtagning och derivatisering sker således i ett steg. Rör eller filter transporteras till laboratoriet för desorption med lämpligt lösningsmedel och kan sedan analyseras direkt med t ex vätskekromatografi. Både provtagning och transport är betydligt enklare än för impingerlösningarna eftersom ingen risk föreligger för avdunstning, trasiga flaskor eller spill. I de våtkemiska metoderna måste det organiska lösningsmedel som använts vid provtagningen först indunstas, innan proverna späds i ett kromatografiskt lämpligt lösningsmedel för att sedan injiceras och analyseras.

Kemosorptionsmetoder för monomera diisocyanater har utvecklats av bl a Lipsky (dietylamin på silica (24), Chang och Burg (1-(2-pyridyl)piperazin på GasChrom Z (12) samt Tucker och Arnold (NBPA på glasullfilter (41)). Av de två förstnämnda metoderna finns endast obetydlig erfarenhet medan den senare utprovats av flera oberoende forskare (20).

Störst erfarenhet finns från en kemisorptionsmetod där reagenset utgörs av 9-(N-metylaminoetyl)-antracen (MAMA), (1-5, 18-20). Adsorbenten utgörs av Amberlite XAD-2, en tvärbunden styren-divinyl-bensenpolymer. Denna beläggs med 1% reagens och den så framställda kemisorbenten packas i glaströr. Glasrör, pumpar och övrig utrustning liknar den standardutrustning som används vid konventionell kolrörsprovtagning. Ureaderivatet, som bildas vid provtagning i diisocyanathaltig luft, desorberas med N,N-dimetylformamid och analyseras i vätskekromatograf med UV-detektor. Detektionsgränsen är ca $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Kemosorptionsmetoden är utvärderad för HDI, MDI och TDI vid tre olika nivåer motsvarande 1/10, 1 samt 5 gånger det svenska hygieniska gränsvärdet baserat på ett 15 l luftprov. Metoden har provats i fält vid företag som tillverkar madrasser och möbelstoppning, vid billackering samt företag som isolerar spirorör med polyuretanskum.

Erfarenhetsmässigt ger MAMA-metoden pålitliga resultat för monomer HDI och TDI (3, 35). Vid lång provtagningstid ($> 20 \text{ L}$) bör kemisorptionsmetoden alltid användas eftersom stora förluster erhålls med våtkemisk provtagning. För provtagning av oligomer HDI, t ex HDI BT rekommenderas impregnerade glasfiberfilter. MDI anses numera huvudsakligen förekomma i arbetsplatsluft i form av ett komplext hydrat. Vid provtagning, som bör göras våtkemiskt, sönderdelas detta komplex till monomer MDI och detekteras därför som sådan (20).

Kemosorptionsmetoder kan inte rekommenderas för provtagning av andra ospecifierade föreningar innehållande diisocyanatgrupper. En saknas helt analysmetoder för sådana föreningar. Studier pågår för att ta reda på om man med kombinationer av detektorer skall kunna komma runt problemet (10).

Två doktorsavhandlingar har nyligen framlagts över ämnet analys av diisocyanater vilket visar att forskningsområdet är högst aktuellt (20, 33).

REFERENCER TILL APPENDIX II

1. Andersson K, Gudéhn A, Hallgren C, Levin J-O, Nilsson C-A. Provtagning och analys av organiska ämnen på gränsvärdeslistan. XII. Kemosorption av diisocyanater. Undersökningsrapport 1983:7. Arbetarskyddsstyrelsen 1983.
2. Andersson K, Gudéhn A, Levin J-O, Nilsson C-A. Analysis of gaseous diisocyanates in air using chemisorption sampling. *Chemosphere* 11(1982), 3-10.
3. Andersson K, Gudéhn A, Hallgren C, Levin J-O, Nilsson C-A. Monitoring 1,6-hexamethylene diisocyanate in air by chemisorption sampling. *Scand J Work Environ Health* 9(1983), 497-503.
4. Andersson K, Gudéhn A, Levin J-O, Nilsson C-A. A comparative study of solvent and solvent-free sampling methods for air-borne 4,4'-diphenylmethan diisocyanate (MDI) generated in polyurethane production. *Am Ind Hyg Assoc J* 44(1983), 802-808.
5. Andersson K, Gudéhn A, Levin J-O, Nilsson C-A. Diisocyanater och polyuretaner i arbetsmiljön. *Arbete och Hälsa* 1983:14.
6. Anundsson G, Mathiasson L. Simultaneous determination of amines and isocyanates in working atmospheres by gas-liquid chromatography. *J Chromatogr* 261(1983), 253-264.
7. Arbetarskyddsstyrelsens metodserie. Metod nr 1023.
8. Bagon DA, Hardy HL. Determination of free monomeric toluene diisocyanate (TDI) and 4,4'-diisocyanatodiphenylmethane (MDI) in TDI and MDI prepolymers, respectively, by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 152(1978), 560-564.

9. Bagon DA, Purnell CJ. Determination of airborne free monomeric aromatic and aliphatic isocyanates by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 190(1980), 75-82.
10. Bagon DA, Warwick CJ, Brown RH. Evaluation of total isocyanate-in-air method using 1-(2-methoxyphenyl)-piperazine and HPLC. *Am Ind Hyg Assoc J* 45(1984), 39-43.
11. Bishop RW, Ayers TA, Esposito GG. A gas chromatographic procedure for the determination of airborne MDI and TDI. *Am Ind Hyg Assoc J* 44(1983), 151-155.
12. Chang S-N, Burg W. Determination of airborne 2,4-toluene diisocyanate vapors. *J Chromatogr* 246(1982), 113-120.
13. Dharmarajan V, Rando RJ. Critical evaluation of continuous monitors for toluene diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J* 41(1980), 869-878.
14. Dunlap KL, Sandridge RL, Keller J. Determination of isocyanates in working atmospheres by high speed liquid chromatography. *Anal Chem* 48(1976), 497-499.
15. Esposito GG, Dolzine TW. Determination of airborne 1,6-hexamethylene diisocyanate by gas chromatography. *Anal Chem* 54(1982), 1572-1575.
16. Goldberg PA, Walker RF, Ellwood PA, Hardy HL. Determination of trace atmospheric isocyanate concentrations by reversed-phase high-performance liquid chromatography using 1-(2-pyridyl)piperazine reagent. *J Chromatogr* 212(1981), 93-104.
17. Graham JD. Simplified sample handling procedure for monitoring industrial isocyanates in air. *J Chromatogr Sci* 8(1980), 384-387.

18. Gudéhn A. Evidence for the formation of a hydrate of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J*. Submitted.
19. Gudéhn A. Improved procedure for analysis of 9-(N-methylaminomethyl) anthracene-isocyanate derivatives by high pressure liquid chromatography. *J Chromatogr* 30(1984), 481-484.
20. Gudéhn A. Sampling and determination of airborne diisocyanates. Doktorsavhandling Umeå Universitet 1984. ISBN 91-7174-181-x.
21. Hastings Vogt CR, Chang Yan Ko, Ryan TR. Simple ureas derived from diisocyanates and their liquid chromatography on a 5-cm column. *J Chromatogr* 134(1977), 451-458.
22. Kormos LH, Sandridge RL, Keller J. Determination of isocyanates in air by liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Chem* 53(1981), 1122-1125.
23. Levine SP, Hoggatt JH, Chladeck E, Jungclaus G, Gerlock JL. Determination of aliphatic isocyanates in air by a liquid chromatographic-fluorescence technique. *Anal Chem* 51(1979), 1106-1109.
24. Lipski K. Liquid chromatographic determination of dimethyl formamide, methylene bisphenyl isocyanate and methylene bisphenyl amine in air samples. *Ann Occup Hyg* 25(1982), 1-4.
25. Marcali K. Microdetermination of toluendiisocyanate in atmosphere. *Anal Chem* 29(1957), 552-558.
26. Meddle DW, Radord DW, Wood R. A field method for the determination of organic aromatic isocyanates in air. *Analyst* 94(1969), 369-376.

27. Meddle DW, Wood R. A method for the determination of aromatic isocyanates in air in the presence of primary aromatic amines. *Analyst* 95(1970), 402-407.
28. Meyer SD, Tallman DE. The determination of toluene diisocyanate in air by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Anal Chim Acta* 146(1983), 227-236.
29. Miller JA, Muller FX. Evaluation of a continuous instrumental method for determination of isocyanates. *Am Ind Hyg Assoc J* 36(1975), 477-483.
30. Nieminen EH, Saarinen LH, Laakso JT. Simultaneous determination of aromatic isocyanates and some carcinogenic amines in the work atmosphere by reversed phase high-performance liquid chromatography. *J Liq Chromatogr* 6(1983), 453-469.
31. Rando RJ, Abdel-Kader HM, Hammad YY. Isomeric composition of airborne TDI in the polyurethane foam industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 45(1984), 199-203.
32. Reilly DA. A testpaper method for determination of tolylene diisocyanate vapour in air. *Analyst* 93(1968), 178-185.
33. Rosenberg C. Analysis and toxicological aspects of some isocyanates, amines and nitrosamins. Thesis, University of Kuopio 1984, ISBN 951-780-183-1.
34. Rosenberg K, Pfäffli P. A comparison of methods for the determination of diphenylmethane diisocyanate (MDI) in air samples. *Am Ind Hyg Assoc J* 43(1982), 160-163.
35. Rosenberg C, Tuomi T. Airborne isocyanates in polyurethane spray painting: determination of respiratory efficiency. *Am Ind Hyg Assoc J* 45(1984), 117-121.

36. Sangö C. Improved method for determination of traces of isocyanates in working atmospheres by high performance liquid chromatography. *J Liq Chromatogr* 2(1979), 763-774.
37. Sangö C, Zimerson E. A new reagent for determination of isocyanates in working atmospheres by HPLC using UV or fluorescence detection. *J Liq Chromatogr* 3(1980), 971-990.
38. Shoemaker RA. Determination of trace amounts of 4,4'-methylene bis(cyclohexylisocyanate) in air by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr Sci* 19(1981), 321-324.
39. Skarping G, Renman L, Dalene M. Trace analysis of amines and isocyanates using glass capillary gas chromatography and selective detection. II. Determination of aromatic amines as perfluorofatty acid amides using nitrogen selective detection. *J Chromatogr* 270(1983), 207-218.
40. Skarping G, Sangö C, Smith BEF. Trace analysis of isocyanates in industrial atmospheres using gas chromatography and electron capture detection. *J Chromatogr* 208(1981), 313-321.
41. Tucker SP, Arnold JE. Sampling and determination of 2,4-bis(carbonylamino)toluene and 4,4'-bis(carbonylamino)-diphenylmethane in air. *Anal Chem* 54(1982), 1137-1141.
42. Walker RF, Pinches MA. Chemical interference effects in the measurement of atmospheric toluene diisocyanate concentrations when sampling with an impregnated paper tape. *Am Ind Hyg Assoc J* 42(1981), 392-397.
43. Warwich CJ, Bagon DA, Purnell CJ. Application of electrochemical detection to the measurements of free monomeric aromatic and aliphatic isocyanates in air by high performance liquid chromatography. *Analyst* 106(1981), 676-685.

Appendix III. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa 1978:21
2. Toluén	" 1979:5
3. Triklöretylen	" 1979:13
4. Styren	" 1979:14
5. Metylenklorid	" 1979:15
6. Oorganiskt bly	" 1979:24
7. Tetrakloretylen	" 1979:25
8. Krom	" 1979:33
9. Diisocyanater	" 1979:34
10. Xylen	" 1979:35
11. Klor och klordioxid	" 1980:6
12. Kolmonoxid	" 1980:8
13. Borsyra och borax	" 1980:13
14. Etylenglykol	" 1980:14
15. Isopropanol	" 1980:18
16. Hexan	" 1980:19
17. 1-Butanol	" 1980:20
18. Koppar	" 1980:21
19. Epiklorhydrin	" 1981:10
20. Bensen	" 1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorometan)	" 1981:12
22. Zink	" 1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättiksyra)	" 1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikväte	" 1981:22
25. Mineralull	" 1981:26
26. Nickel	" 1981:28
27. Kadmium	" 1981:29
28. Dioxan	" 1982:6
29. Etylenoxid	" 1982:7
30. Mangan och metylcyklopenta- dienylmangantrikarbonyl, MMT	" 1982:10