

T. Wolff¹ · H. Stirn²

¹GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Oberschleißheim

²Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Richtwerte für die Innenraumluft: Diisocyanate

Zusammenfassung

Diisocyanate (DI) sind chemisch reaktive Verbindungen, deren Isocyanatgruppen in Gegenwart eines Alkohols oder Phenols Polyurethane bilden, die sich durch große Festigkeit auszeichnen. DI sind Bestandteile hochwertiger Lacke, Klebstoffe und Beschichtungsmittel oder von sogenannten Ortschäumen im Baugewerbe. Bei den akuten toxischen Wirkungen der DI steht die Reizwirkung auf die Atemwege und Augen und die Verschlechterung der Lungenfunktion im Vordergrund. Einmalige Exposition gegen hohe DI-Konzentrationen oder längergradige chronische Exposition wenig oberhalb der MAK-Werte können das sogenannte Isocyanat-Asthma, dessen Symptomatik dem allergischen Asthma bronchiale sehr ähnelt und chronisch obstruktive Bronchitis auslösen. Auch Präpolymere (DI in vorpolymerisierter Form), die seit langem anstelle von monomerem DI in handelsüblichen Produkten enthalten sind, können symptomauslösende Ursache asthmatischer Beschwerden sein.

Im Innenraum ergibt sich eine Exposition mit Konzentrationen im MAK-Bereich während der großflächigen Verarbeitung von DI-haltigen Lacken. Danach fällt die Konzentration rasch ab. Nach Beendigung des Aushärtvorganges ist nicht mit einer Daueremission zu rechnen. Die Festsetzung eines Kurzzeit-Richtwertes II ist daher nicht sinnvoll. Es wird empfohlen, in Innenräumen DI-haltige Produkte von professionellen Anwendern verarbeiten zu lassen. Zu den wichtigen Vorsichtsmaßnahmen gehören: gute Lüftung, kein Hautkontakt, Beachtung der

Aushärtezeiten und Vermeidung starker Staubentwicklung beim Abschleifen frisch-angetrockneter Anstriche.

Schlüsselwörter

Richtwerte · Innenraumluft · Diisocyanate · Nichtberuflicher Umgang

Stoffidentifizierung

Je nach Zahl der Isocyanatgruppen ($-N=C=O$) im Molekül unterscheidet man Isocyanate und Diisocyanate. In beiden Fällen handelt es sich um die Bezeichnung für eine Klasse von organisch-chemischen Verbindungen mit mehreren Vertretern. Die wichtigsten Vertreter der Diisocyanate (DI), die den Hauptgegenstand dieser Arbeit bilden, sind in den Tabellen 1 und 2 mit ihren Stoffdaten und Kennzeichnungen aufgeführt. DI haben die allgemeine chemische Formel $O=C=N-R-N=C=O$. Dabei kann R ein aliphatischer, alizyklischer oder aromatischer Rest sein. Bei den technisch wichtigsten Vertretern ist R ein Hexamethylen-, Isophoron-, Diphenylmethylen-, Naphthyl- oder Toluyl-Rest (Abb. 1).

DI sind meist farblose Flüssigkeiten oder schwach gelbliche, kristalline Produkte. Sie sind hochreaktive Verbindungen, wobei die Isocyanatgruppe mit Al-

koholen und Phenolen unter Bildung von Polyurethanen (PUR) reagiert. In Gegenwart von Wasser, z.B. an feuchter Luft, werden die entsprechenden Amine gebildet. Die Halbwertszeiten für die Hydrolyse liegen je nach DI zwischen einer und einigen hundert Stunden. Die entstandenen Amine können ihrerseits wieder mit überschüssigem Isocyanat zu Oligo- und Polyharnstoff reagieren. Dadurch entsteht eine dünne Schicht an der Oberfläche des aufgetragenen Materials, die weitere Reaktionen verhindert.

Stoffeigenschaften und technische Verwendung

DI sind Bestandteile von Zweikomponentenklebern und Zweikomponentenlacken ("dd-Lacke"), PUR-Schäumen (vor allem im Baugewerbe und in Verpackungen), von Oberflächenbeschichtungen bei Textilien und Leder und von Klebern für die Herstellung von Spanplatten. Weltweit werden jährlich mehrere Millionen Tonnen Polyurethane produziert. Um die Emissionen von DI zu vermindern, werden handelsübliche Formulierungen seit langem in vorpolymerisierter Form mit einem Polymerisationsgrad zwischen 2 und 20 ange-

Dr. Thomas Wolff

GSF-Forschungszentrum für Umwelt u. Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Ingolstädter Landstr. 1, 85758 Oberschleißheim;

T. Wolff · H. Stirn

Indoor air guideline values: diisocyanates

Abstract

Diisocyanates (DI) are reactive compounds. In the presence of an alcohol or a phenol they form polyurethanes, i. e. highly resistant polymers. DI are constituents of high quality paints and varnishes, adhesives and coating agents or of foams used in building and construction. Exposure to DI is irritative for the respiratory tract and the eyes and worsens lung function. A single exposure to high DI concentration or chronic exposure to lower concentrations above the maximum workplace concentration (MAK-value) are capable of causing "isocyanate asthma", the symptoms of which are closely similar to allergic asthma bronchiale and chronic obstructive bronchitis. Low molecular weight polymers of DI (prepolymers) that have been in use for a long time to replace DI in commercial products can also cause symptoms of asthma. Indoor use of DI-containing varnishes and paints on large areas may result in an exposure near the MAK-values. Subsequently, the DI-concentration rapidly decreases. There is no evidence that DI are continuously emitted after termination of the polymerisation process. Therefore, an assessment of a short term-exposure limit for indoor use is not reasonable. It is recommended that DI-containing products in buildings be applied by professionals. Safety measures that should be taken are effective air circulation, avoidance of skin contact, attention to polymerisation time and prevention of dust when coats of freshly dried paint are ground.

Keywords

Guideline values · Indoor air · Diisocyanates · Nonprofessional use

Originalien und Übersichtsarbeiten

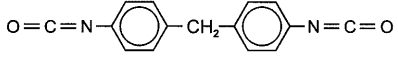
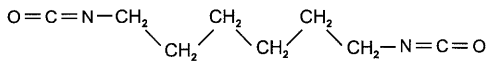
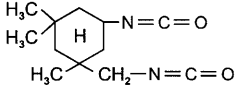
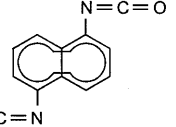
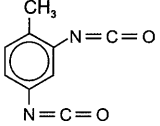
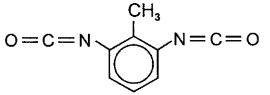
MDI		(a)
	Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat	
HDI		(b)
	Hexamethylen-1,6-diisocyanat	
IPDI		(c)
	Isophorondiisocyanat	
NDI		(d)
	Naphthylen-1,5-diisocyanat	
2,4 TDI		(e)
	2,4-Diisocyanattoluol	
2,6 TDI		(f)
	2,6-Diisocyanattoluol	

Abb. 1 ►
Strukturformeln
der am häufigsten
verwendeten
Diisocyanate

boten ("Präpolymere"). In den Präpolymeren ist der Gehalt an Monomeren auf unter 0,5 Gewichts-% abgesenkt. In MDI liegt der Gehalt an leichtflüchtigem Phenylisocyanat unter 0,005 Gewichts-%.

Analytische Methoden

Die in der Praxis für die Bestimmung von Isocyanaten eingesetzten Verfahren basieren auf unterschiedlichen Messprinzipien [1, 2]. Sie haben im allgemeinen Bestimmungsgrenzen im Bereich von 1 µg/m³ und darüber und sind daher eher für Untersuchungen am Arbeitsplatz als für die Analyse von Luft in nichtgewerblichen Innenräumen geeignet. Auf die mit der Durchführung photometrischer Analysen verbundenen Schwierigkeiten haben Ballé et al. [2] hingewiesen.

Im Hinblick auf die Durchführung von Luftuntersuchungen in nichtgewerblichen Innenräumen wurden emp-

findlichere Analyseverfahren entwickelt. Beim Verfahren nach Schmidtko und Seifert [3] wird 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin zur Bildung von Derivaten der Isocyanate eingesetzt. Die Derivate werden durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) getrennt und mit einem UV-Diodenarray oder einem elektrochemischen Detektor bestimmt. Bei Verwendung des elektrochemischen Detektors wurden Nachweisgrenzen im Bereich um 1 ng/m³ erreicht.

Sehr empfindlich lässt sich TDI auch nach Derivatisierung mit 2,2,2-Trifluorethylamin durch Gaschromatographie bestimmen. Mit einem Stickstoff-spezifischen Detektor ergab sich eine Nachweisgrenze von 3 ng/m³ [4].

Exposition

Das großflächige Verstreichen von Polyurethan-Lacken kann in den ersten

Tabelle 1

Stoffidentifizierung und physikalisch-chemische Daten von Diisocyanaten (DI)

Name (nach EU-GefVO und TRGS 900)	Diphenyl-methan- 4,4'-diisocyanat	Hexamethylen- 1,6-diisocyanat	Isophoron- diisocyanat ¹⁾	Naphthylen- cyanattoluol	2,4-Diiso- 1,5-diisocyanat	2,6-Diiso- cyanattoluol
Abkürzung	MDI	HDI	IPDI	NDI	2,4-TDI	2,6-TDI
CAS-Nr.	101-68-8	822-06-0	4098-71-9	3173-72-6	584-84-9	91-08-7
EINECS-Nr.	202-966-0	212-485-8	223-861-6	221-641-4	209-544-5	202-039-0
Summenformel	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	C ₁₂ H ₆ N ₂ O ₂	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂
Strukturformel	s. Abb. 1a	s. Abb. 1b	s. Abb. 1c	s. Abb. 1d	s. Abb. 1e	s. Abb. 1f
Phys.-chem. Eigenschaften						
Molekulargewicht	250,3	168,2	222,3	210,2	174,2	174,2
Schmelzpunkt °C*	39,5	-67	<-70	127	21,8	8,5**
Siedepunkt*	194°C bei 1013 hPa	187°C bei 133 hPa	216°C bei 133 hPa	244°C bei 133 hPa	247°C bei 1013 hPa	121°C bei 13,3 hPa
Dichte bei 20°C*	1,324	1,047	1,061	1,45	1,217	1,22
Dampfdruck bei 20°C	<0,001 hPa**	0,007 hPa**	10 ⁻⁴ hPa*	0,004 hPa**	0,013 hPa**	0,02 hPa**
Rel. Dampfdichte (Luft=1)**	8,6	5,8	7,7	7,3	6,02	6,02
Umrechnung: 1 mg/m ³ = ... ppm	0,10	0,14	0,11	0,11	0,14	0,14
Umrechnung: 1 ppm = ... mg/m ³	10,4	7,0	9,2	8,7	7,2	7,2

* Daten nach Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie (1977)

** Daten der belgischen Gefahrstoffdatenbank BIG

¹⁾ 3-Isocyanatmethyl-3,5,5-trimethylcyclo-hexylisocyanat

Tabelle 2

**Bestehende Kennzeichnung und Regelungen für Diisocyanate
Stoffidentifizierung und physikalisch-chemische Daten von Diisocyanaten (DI)**

Name	Diphenyl-methan- 4,4'-diisocyanat	Hexamethylen- 1,6-diisocyanat	Isophoron- diisocyanat ¹⁾	Naphthylen- cyanattoluol	2,4-Diiso- 1,5-diisocyanat	2,6-Diiso- cyanattoluol
Abkürzung	MDI	HDI	IPDI	NDI	2,4-TDI	2,6-TDI
Kennzeichnung nach EU-GefVO (1999)	Xn R 20-36/37/ 38-42/43 S(2) 23-36/37-45	T R 23-36/37/ 38-42/43 S(1/2) 26-28-38-45	T, N R 23-36/37/38-42/ 43-51/53 S(1/2) 26-28-38-45-61	Xn R 20-36/37/ 38-42-52/53 S(2) 26-28-38-45-61	T+ R 26-36/37/ 38-40-42/43-52/53 S(1/2) 23-36/37-45-61	T R 26-36/37/ 38-40-42/43-52/53 S(1/2) 23-36/ 37-45-61
TRGS 900 (ppb)	5	5	10	10	10	10
MAK*-Wert (ppb)	5	5	10	10	-	-
Kanzerogenitäts- (auch PMDI**)	Kategorie 3				Kategorie 3	Kategorie 3
Einstufung*						
Sensibilisierung*	Sah	Sah	Sah	Sa	Sa	Sa

* MAK- und BAT-Werte-Liste, DFG 1999

Sah = Gefahr der Sensibilisierung der Atemwege und der Haut; Gefahr der Sensibilisierung beim Einatmen

**Einstufung gilt auch für polymeres MDI (PDMDI) als atembare Stäube.

Stunden zu einer erheblichen Exposition führen. So wurden bei der Verarbeitung eines HDI-haltigen Lackes innerhalb der ersten drei Stunden in einem Abstand von 5 cm über der Lackschicht Konzentrationen von $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (3,6 ppb) Monomere und $46 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Präpolymere gemessen. In 50 cm Abstand fanden sich etwa halb so hohe Konzentrationen [5]. Bei der Parkettversiegelung mit TDI-haltigen Lacken, die entweder 2,4-TDI oder 2,6-TDI als aktive Komponente enthielten, fanden sich maximal $180 \mu\text{g}$ 2,4-TDI/ m^3 bzw. $80 \mu\text{g}$ 2,6-TDI/ m^3 (25 bzw. 11 ppb) in der Raumluft. Dabei wurden Lacke verwendet, die einen zehnfach höheren Gehalt an Monomeren als handelsüblich enthielten. 24 Stunden später, als die Parkettversiegelung ausgehärtet war, wurden nur noch 1 bzw. $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,15 bzw. 0,3 ppb) Monomere nachgewiesen; 11 Tage später war bei einer Bestimmungsgrenze von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kein monomeres TDI mehr nachweisbar [2].

Andere Messreihen hatten das Ziel, DI in der Luft von verschiedenen Wohn- und anderen Räumen zu erfassen, in denen Polyurethan-haltige Produkte (Lacke, Kleber, usw.) angewendet worden waren. Bei Nachweisgrenzen zwischen 1 und $200 \text{ ng}/\text{m}^3$ (je nach DI und verwendetem Analysenverfahren) wurden Monomeren-Gesamtkonzentrationen zwischen "nicht nachweisbar" und $5,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen. Einzelne DI wurden – sofern sie oberhalb der Nachweisgrenze lagen – wie folgt bestimmt: IPDI (nur ein Wert): $0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ca. 0,07 ppb); TDI: $0,25\text{--}5,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,04–0,7 ppb); MDI: $0,08\text{--}0,35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,008–0,035 ppb). Nach Verlegen von Bodenfliesen mit einem IPDI-haltigen Fliesenkleber wurde in einem neuen Laboratorium eine Konzentration von $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,17 ppb) Isophorondiamin gemessen [4].

In einem Modellversuch wurde die Raumluftkonzentration oberhalb von Spanplatten, die mit MDI-haltigem Klebstoff verklebt und mit HDI-haltigem Isocyanat-Lack bestrichen worden waren, analysiert. Die HDI-Monomerkonzentration, gemessen 10 cm über der Oberfläche, betrug $1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,25 ppb) als Mittelwert über die ersten 48 Stunden nach dem Lackieren. Die Mittelwerte für die Messzeiträume zwei bis fünf Tage und 13 bis 14 Tage nach Lackieren betragen $0,010$ (0,0015 ppb) bzw. $0,005 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,0001 ppb). In einem an-

deren Experiment, bei dem frisch verklebte Spanplatten in eine 20-L-Kammer bei einer Raumbeladung von $5 \text{ m}^2/\text{m}^3$ und einem zweifachen Luftwechsel pro Std. eingebracht wurden, lagen die MDI-Konzentrationen bei ca. $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,001 ppb) [3].

Im Brandfall können größere DI-Mengen aus PUR-haltigen Materialien freigesetzt werden, da bei erhöhter Temperatur eine der Bildungsreaktion analoge Rückreaktion erfolgt. So wurden beim Erhitzen von TDI-haltigem PUR-Schaum unter Laborbedingungen im Temperaturbereich von 300 bis 1000°C zwischen zwei und sechs Gramm TDI pro kg PUR-Schaum freigesetzt [6]. Die Verbrennung von handelsüblichem PUR-Lack bei $400\text{--}600^\circ\text{C}$ führte zur Freisetzung von etwa 3% Isocyanaten [7]. Beim Schweißen von lackierten Autoblechen wurden in 25 cm Entfernung zwischen 0,2 und $1,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ HDI (30 bis 185 ppb) gemessen [8].

Toxikokinetik

Zum Metabolismus im Säugetier liegen kaum Daten vor. Am Anfang der Metabolisierung steht meistens eine Hydrolyse. Die bei der Hydrolyse entstandenen Amine können im Stoffwechsel weiter N-acetyliert werden. So entsteht aus MDI 4,4'-Methyldianilin (MDA) und N-Acetyl-MDA. Die Isocyanatgruppe reagiert mit OH-, NH₂- und SH-Gruppen in Makromolekülen und bildet Protein- und DNA-Addukte. Ob die Hydrolyse oder die Reaktion mit Makromolekülen bevorzugt ist, hängt vor allem vom pH-Wert ab. Beispielsweise hydrolysiert TDI im sauren Magensaft bevorzugt zu TDA, während es bei neutralem pH überwiegend mit körpereigenen Makromolekülen reagiert.

Exposition von Meerschweinchen gegen TDI-Dämpfe induzierte die Bildung von Proteinkonjugaten in den Atemwegen [9] und Hämoglobin-Addukten in Erythrocyten [10]. Bei berufsbedingter Exposition gegen MDI wurden Hämoglobin-Addukte bei 10 von 27 gegen MDI exponierten Arbeitern nachgewiesen; bei Exposition gegen MDA fanden sich Hämoglobin-Addukte bei 31 von 33 Exponierten [11]. HDI-Proteinkonjugate wurden in einer Lungenbiopsie eines Arbeiters mit berufsbedingtem Asthma gefunden [12].

Wirkungen

Wirkung auf die Atemwege

Die Pathogenese der durch DI verursachten Atemwegserkrankungen ist komplex. Als Auslösevorgang stehen chemisch-irritative und toxische Wirkungen im Vordergrund; daneben sind auch immunvermittelte allergische Reaktionen (IgE-, seltener IgG-vermittelt) gesichert. So waren beispielsweise bei 1095 DI-Exponierten mit arbeitsplatzbezogenen Beschwerden in 14% der Fälle IgE-Antikörper gegen Serumalbumin-DI-Konjugate nachweisbar [13]. Isocyanate wirken stark reizend auf Schleimhäute der Atemwege und der Augen. Da in ausreichendem Maße umfangreiche arbeitsmedizinische Studien zu dieser Thematik beim Menschen vorliegen, wird darauf verzichtet, die entsprechenden tierexperimentellen Daten zusätzlich darzustellen. Hierzu wird auf die Begründungen der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG [14] verwiesen.

Isocyanate führen in Konzentrationen von 50 bis 100 ppb zu leichten, reversiblen Reizerscheinungen an Augen (Bindehautentzündung), Nase (Schnupfen) und im Rachenraum (Reizung bzw. Entzündung der Rachenschleimhaut). Bei Expositionen über 1 ppm treten starker Hustenreiz (Tracheitis) sowie Schmerzen im Brustraum verbunden mit Kurzatmigkeit auf. Es kommen auch Anfälle von Atemnot vor. Bei massiver Exposition (oberhalb 10 ppm) können hochgradige Atemnot und toxisches Lungenödem eintreten [15, 16, 17, 18].

Eine große Zahl arbeitsmedizinischer und epidemiologischer Untersuchungen ist der Frage gewidmet, welche Isocyanatkonzentrationen Atemwegserkrankungen auslösen. Bereits nach einer einmaligen Exposition gegen sehr hohe Isocyanat-Konzentrationen, z.B. durch einen Unfall, kann sich eine spezifische oder eine unspezifische Überempfindlichkeit der Atemwege entwickeln. Auch eine geringergradige, chronische Exposition oberhalb der MAK-Werte kann zum Isocyanat-Asthma, dessen klinische Symptomatik einem allergischen Asthma bronchiale sehr ähnelt, zur chronischen Bronchitis, vereinzelt zur exogen-allergischen Alveolitis und zu einer eingeschränkten Lungenfunktion führen. Neuere Studien belegen, dass

Spitzenkonzentrationen bedeutsamer für die Entwicklung obstruktiver Atemwegserkrankungen sind als die Durchschnittskonzentrationen [19, 20].

In einer Studie an 141 beruflich Isocyanatexponierten mit Atembeschwerden (Dyspnoe) entwickelten insgesamt 22% eine signifikante bronchiale Obstruktion im Provokationstest mit 5 bis 20 ppb Isocyanat. Auch Konzentrationen unter 5 ppb können schon genügen, um bronchospastische Zustände auszulösen [13].

Verschlechterung der Lungenfunktion

Langdauernde Exposition kann die Lungenfunktion zunehmend ("schleichend") verschlechtern. In früheren epidemiologischen Längsschnittstudien, in denen zumeist die spirometrisch ermittelte Einsekundenkapazität (FEV₁) als Bewertungskriterium herangezogen wurde, wird über eine Verschlechterung der Lungenfunktion bei TDI-Konzentrationen unter 20 ppb berichtet [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Gegen die Studien von Peters und Wegmann sind wiederholt Bedenken publiziert worden, unter anderem wegen ungenügender Kontrolle der TDI-Konzentrationen in der Atemluft [14, 27]. Unveränderte Lungenfunktionswerte während einer Schicht wurden bei 6 ppb TDI, bis 10 ppb MDI, bis 22 ppb bzw. bis 34 ppb TDI beobachtet [14].

Epidemiologische Querschnittstudien zur Beeinflussung der Lungenfunktion bei chronischer Belastung ergaben normale Lungenfunktionswerte bei DI-Konzentrationen um und gelegentlich über 20 ppb MDI, TDI, HDI und NDI. Erst bei deutlich höheren Konzentrationen zwischen 34 und 2000 ppb wurden Verschlechterungen der Lungenfunktionswerte beobachtet (referiert in DFG, 1984) [14]. Beim Umgang mit MDI wurde bei weitgehender Einhaltung einer Grenzkonzentration von 5 ppb im Verlauf von 10 Jahren keine Verschlechterung der Lungenfunktion beobachtet [14].

Epidemiologische Längsschnittstudien kommen zu ähnlichen Aussagen über die Auswirkungen chronischer DI-Belastungen wie die Querschnittstudien. Keine signifikanten Änderungen des jährlichen Abfalls der Lungenfunktion gegenüber der Norm wurden in einer Reihe von Studien bei DI-Konzentrationen

unter 20 ppb mit gelegentlichen geringfügigen Überschreitungen beobachtet. Die Gruppe um Peters beschrieb allerdings teilweise signifikante jährliche Verschlechterungen der Lungenfunktion bei DI-Konzentrationen bis 14 ppb [14].

Zur Niedrigexposition am Arbeitsplatz liegen zwei Studien über die Wirkung einer zweijährigen Exposition gegen durchschnittlich 1 ppb TDI vor. Die Lungenfunktion wurde spirometrisch erfasst. Beide Studien ergaben keine Veränderung der Lungenparameter [28, 29]. Lediglich in der zweiten Studie, in der Raucher und Nichtraucher getrennt untersucht wurden, waren leichte Atemwegsbeschwerden bei exponierten Nichtrauchern häufiger als bei nichtrauchenden Kontrollpersonen.

Reaktion auf Präpolymere

Seit langem enthalten handelsübliche Produkte anstelle der monomeren Isocyanate schwererflüchtige Präpolymere, um die Exposition gegenüber Monomeren zu vermindern. Bei Messungen über großflächig aufgetragenen, lösemittelhaltigen Lacken wurden jedoch Präpolymere in Konzentrationen, die mit denjenigen der Monomeren vergleichbar waren, nachgewiesen [5]. Es ist denkbar, dass die Verdunstung der Präpolymeren in Gegenwart der leichtverdampfenden Lösemittel erleichtert wird [30]. Präpolymere können symptomauslösende Ursache asthmatischer Beschwerden sein. Bei zwei Lackierern konnte im Provokationstest mit dem reinen TDI-Präpolymer ein Asthmaanfall ausgelöst werden, dagegen nicht mit TDI selbst. Ebenso zeigten zwei asthmatische, TDI-exponierte Fußbodenschleifer eine spezifische Reaktion auf Präpolymere. Die Spezifität der Reaktionsweise gegen Präpolymere bestätigte sich in einer umfangreicheren Studie an 20 Arbeitern. Von den neun Probanden, die im Provokationstest auf 15 ppb HDI-Präpolymere bronchialobstruktiv reagierten, zeigten vier keine Reaktion auf das Monomer [31, 32, 33, 34, 35].

Wirkungen auf die Haut

Isocyanate wirken stark reizend auf die Haut. Direkter Hautkontakt mit einigen Isocyanaten (MDI, HDI, IPDI) kann nach Sensibilisierung allergische Hautkrank-

heiten auslösen. Eine Gefährdung durch Hautkontakt mit bereits ausgehärteten Polyurethanen ist weder für Gesunde noch für Asthmatiker beschrieben.

Reaktion von Asthmatikern und Gesunden

Kontrollierte Expositionsversuche ergaben, dass bei Asthmatikern (ohne frühere Isocyanatexposition) eine Verschlechterung der Lungenfunktion bereits nach kurzzeitiger Exposition eintreten kann. So zeigten sieben von 15 Patienten mit Asthma bronchiale einen leichten Anstieg des Atemwegswiderstandes im Kammerversuch nach einstündiger Exposition gegen 20 ppb TDI; ein Drittel reagierten insgesamt mit Veränderungen und Beschwerden [36]. Vogelmeier et al. [37] exponierten 14 Asthmatiker eine Stunde gegen 10 ppb und nach einer 45-minütigen Pause eine weitere Stunde gegen 20 ppb TDI und MDI. Bei 10 ppb zeigte eine Person obstruktive Atemwegsreaktionen, bei 20 ppb waren es zwei Probanden. Baur et al. [13] beobachteten bei einem von 15 Asthmatikern nach einstündiger Exposition gegen 10 ppb TDI eine starke asthmatische Reaktion. Nach 45-minütiger Pause wurden 13 Patienten dieser Gruppe gegen 20 ppb TDI exponiert, wobei eine weitere Person eine asthmatische Reaktion zeigte. Im Durchschnitt stieg der Atemwegswiderstand auf das 1,5fache. Gesunde Probanden zeigten bis auf eine Ausnahme keine signifikanten asthmatischen Reaktionen. Bei einer zweistündigen Exposition gegen 20 ppb TDI wurde bei einem von zehn Probanden eine Einschränkung der Atemwegsfunktion festgestellt [37].

In zahlreichen Arbeitsplatzstudien wurden Hauttests mit typischen Inhalationsallergenen (z. B. Pollen, Hausstaub, Schimmelpilze, Tierhaare) bei Isocyanatexponierten durchgeführt. Übereinstimmend ergab sich, dass Personen die im Hauttest positiv reagierten, kein höheres Erkrankungsrisiko aufwiesen als die Personengruppe, die nicht reagierte [18, 26, 27, 34, 38, 39]. Somit kann die Überempfindlichkeit gegenüber dermal getesteten Inhalationsallergenen nicht als Risikofaktor für die Auslösung von Isocyanat-Asthma angesehen werden.

Genotoxizität

Untersuchungen zur Mutagenität in *Salmonella typhimurium* lieferten widersprüchliche Ergebnisse. So fanden einige Arbeitsgruppen beim Ames-Test keine erhöhte Mutagenität für TDI [40] und MDI [41]; eine Arbeitsgruppe fand ein positives Ergebnis mit TDI und MDI [42]. Ames-Tests mit HDI und zwei Polycyanaten fielen negativ aus [43]. Spätere Arbeiten mit MDI und TDI deuten darauf hin, dass die Testsubstanzen unter den Testbedingungen hydrolysieren und erst die dadurch freigewordenen Amine und anderen Folgeprodukte [44] mutagen wirken. In isolierten Human-Lymphozyten riefen TDI und MDI Chromosomenaberrationen hervor [45]. Dagegen waren in Lymphozytenkulturen MDI-exponierter Arbeiter keine erhöhten Werte für Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausche oder Mikrokerne feststellbar [46].

Kanzerogenität

Chronische Inhalationsversuche an Mäusen und Ratten, die der maximal tolerierten Konzentration von 0,15 ppm eines technischen Gemisches von 2,4- und 2,6-TDI zwei Jahre lang an fünf Wochentagen jeweils sechs Stunden täglich ausgesetzt wurden, ergaben keine Hinweise auf eine erhöhte Tumorzinzidenz [47]. Die chronisch orale Verabreichung von TDI bewirkte bei Ratten beiderlei Geschlechts und bei weiblichen Mäusen in mehreren Organen Tumorbildungen [48].

Die drei vorliegenden epidemiologischen Studien lassen bisher auf Grund der geringen Beobachtungszeiträume keine Aussage über die kanzerogene Wirkung beim Mensch zu [49, 50, 51, 52].

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitstoffe der DFG (MAK-Kommission) stufte TDI 1999 in die Kategorie 3 (Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben) ein [14, 53].

2,4-Toluyldiamin (2,4-TDA), ein nach oraler 2,4-TDI-Verabreichung gebildeter Metabolit, wirkt bei Ratten und Mäusen eindeutig kanzerogen. Von der DFG erfolgte 1996 eine Einstufung von 2,4-TDA in die Kategorie IIIA2 (seit 1998 Kategorie 2, Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind) [14, 53].

In einer Langzeit-Inhalationsstudie an Ratten, die zwei Jahre lang an fünf Tagen pro Woche jeweils sechs Stunden täglich ein Aerosol von MDI-Polymeren (Gehalt an monomerem MDI: 52%) inhalierten, fanden sich histopathologisch nachweisbare Lungenzellschädigungen (Epithelhyperplasien) und eine signifikant erhöhte Tumorraten nur bei der höchsten Konzentration von 6 mg/m³ (0,6 ppm) [54]. Eine analog angelegte Langzeit-Inhalationsstudie mit MDI, bei der die Tiere 17 Stunden pro Tag exponiert wurden, ergab nach 24 Monaten signifikante präneoplastische Lungenzellveränderungen nur bei der maximalen Konzentration von 2 mg MDI/m³ [55]. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitstoffe der DFG (MAK-Kommission) stufte MDI 1992 nach IIIB (seit 1998 Kategorie 3) ein [14]. MDA, das durch Hydrolyse von MDI gebildete entsprechende Amin, ist kanzerogen in Ratte und Maus. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitstoffe der DFG (MAK-Kommission) stufte MDA 1992 nach IIIA2 (seit 1998 Kategorie 2) ein [14, 53]. Noch nicht geprüft ist, ob die Amine, die durch Hydrolyse anderer Isocyanate gebildet werden, ein kanzerogenes Potenzial besitzen.

Bewertung

Bestehende Regelungen sind zusammengefasst in Tabelle 2.

Nach der bei der Ableitung eines Basisschemas zur Erstellung von Richtwerten für die Innenraumluft gegebenen Definition [IRK/AGLMB, 1996, 56] stellt RW II die Konzentration eines Stoffes dar, bei deren Erreichen bzw. Überschreiten unverzüglich Handlungsbedarf besteht, während bei einer Konzentration in Höhe des RW-I-Wertes auch bei lebenslanger Exposition keine gesundheitlichen Bedenken zu erwarten sind. Aufgrund der spezifischen Stoffeigenschaften und Anwendungsmodalitäten ist es aus folgenden Gründen nicht sinnvoll, für DI derartige Richtwerte abzuleiten:

Beim großflächigen Auftrag von lösemittelhaltigen DI-Lacken treten kurzfristig unter ungünstigen Bedingungen Konzentrationen an DI-Monomeren oder Präpolymeren auf, die bei besonders empfindlichen Personen zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen füh-

ren können. Die Überwachung einer derartigen Kurzzeitexposition ist in der Praxis jedoch nicht möglich, da die Konzentration in der Luft nach der Anwendung rasch abfällt. Daher ist auch die Festsetzung eines Kurzzeit-Richtwertes II nicht sinnvoll. Es liegen keinerlei Hinweise dafür vor, dass nach Beendigung des Aushärteprozesses mit einer Daueremission monomerer oder polymerer DI zu rechnen ist [57, 58].

“Aufgrund der spezifischen Stoffeigenschaften und Anwendungsmodalitäten ist es nicht sinnvoll, für DI Richtwerte für Kurzzeit- und Langzeit-Exposition abzuleiten.”

Die private Anwendung DI-haltiger Präparate im Wohnbereich kann während der Verarbeitung zu Expositionen führen, die derjenigen eines gewerblichen Arbeitsplatzes entsprechen. Dem nichtprofessionellen Anwender ist dabei wahrscheinlich nicht bewusst, dass er sich bei ungünstigen Arbeitsbedingungen einer gesundheitlichen Belastung aussetzt. Zur Vermeidung derartiger Bedingungen sollten daher folgende Empfehlungen beachtet werden.

Empfehlungen für den nicht-beruflichen Umgang mit Diisocyanathaltigen Produkten

Diisocyanat-haltige Produkte, z.B. Lacke, Voranstriche, Grundierungen, Lasuren, Klebstoffe und Ortschaften, stellen aufgrund der Inhaltsstoffe ein Gefährdungspotenzial dar und sollten nach Möglichkeit im häuslichen Bereich von Heimwerkern nicht eingesetzt werden.

“Der Einsatz Diisocyanat-haltiger Produkte sollte nach Möglichkeit nicht im häuslichen Bereich von Heimwerkern, sondern nur durch gewerbliche Einrichtungen erfolgen.”

Insbesondere sollte die großflächige Verwendung dieser Produkte nur durch gewerbliche Einrichtungen erfolgen, wobei zu prüfen ist, ob durch den Einsatz von Ersatzstoffen das gesundheitliche

und ökologische Risiko verringert werden kann.

Als Orientierung kann für Lacke der Blaue Engel der Jury Umweltzeichen dienen. Für stark lösemittelhaltige Oberflächenbehandlungsmittel, z.B. Polyurethan-Siegel für Parkett und andere Holzfußböden, wird in der TRGS 617 (Technische Regeln für Gefahrstoffe) die Empfehlung ausgesprochen, diese im nichtgewerblichen sowie grundsätzlich auch im gewerblichen Bereich nicht mehr einzusetzen [59].

Erweist sich entgegen obiger Empfehlung eine Verwendung diisocyanathaltiger Produkte als notwendig, so sind die vom Hersteller empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen zu beachten. Insbesondere muss eine gute Lüftung während und nach der Verarbeitung sichergestellt sein. Der Kontakt mit der ungeschützten Haut ist zu vermeiden. Bei Verwendung lösemittelhaltiger Produkte sollte darüber hinaus beachtet werden, dass die beim Lackauftrag entweichenden flüchtigen Lösemittel leicht zu Konzentrationen oberhalb der MAK-Werte führen und unspezifische Lösemittelintoxikationen auslösen können. Gutes Lüften ist auch aus diesem Grunde unerlässlich. Infolge der Temperaturabhängigkeit des Aushärteprozesses können bei niedrigen Raumtemperaturen in der kälteren Jahreszeit längere Aushärtezeiten auftreten.

Bei der Herstellung des verwendungsfähigen Polyurethanlackes sollte darauf geachtet werden, dass das vorgeschriebene Mischungsverhältnis der beiden Komponenten genau eingehalten wird. Ein geringer Überschuss der Isocyanatkomponente kann zu einer langandauernden DI-Emission führen.

Die zur Aushärtung notwendigen Wartezeiten sollten auf alle Fälle eingehalten werden. Bei zu schnell aufeinander folgenden Aufträgen können die unteren Schichten nicht ausreichend aushärten. Unerwünschte DI-Langzeitemissionen können die Folge sein.

Beim Abschleifen alter Beschichtungen oder beim Anschleifen frisch angetrockneter Anstriche von Holzoberflächen gelangt Feinstaub in die Luft, der noch Verbindungen mit reaktionsfähigen Isocyanatgruppen enthalten kann. Daher ist bei solchen Schleifarbeiten unbedingt darauf zu achten, die Staubentwicklung möglichst gering zu halten, z.B. durch den Einsatz von Parkett-

schleifmaschinen mit Absaugung. Bei unzureichender oder fehlender Absaugung ist das Tragen von Masken mit Partikelfiltern erforderlich. Es wird daher empfohlen, diese Arbeiten von einer Fachfirma ausführen zu lassen.

Da bekannt ist, dass bei Einwirkung hoher Temperaturen auf polyurethanhaltige Materialien eine Freisetzung von DI und weiteren Pyrolyseprodukten möglich ist, sollte das Abbrennen alter Anstriche auf DI-Basis in Innenräumen unterbleiben.

Personen mit Isocyanatasthma und Asthma anderer Genese sollten den Umgang mit DI vermeiden. Es sollte darauf geachtet werden, dass sich während der Verarbeitung DI-haltiger Produkte nur die Anwender selbst in den Räumen aufhalten.

Die Hersteller werden aufgefordert, auf den Produkten deutlich die Sicherheitsmaßnahmen anzugeben. Dabei darf der Hinweis auf die Sensibilisierungsgefahr nicht fehlen.

Danksagung. Den Mitgliedern der Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AOLG sei für konstruktive Hinweise und Diskussionsbeiträge gedankt.

Literatur

1. Purnell CJ, Walker RF (1985) Methods for the Determination of Atmospheric Organic Isocyanates – A Review. *Analyst* 110:893–905
2. Ballé G, Kuck M, Wellner W (1991) Polyurethanlackierungen – eine Emissionsquelle für monomere Diisocyanate. *Staub – Reinh Luft* 51:231–236
3. Schmidke F, Seifert B (1990) A highly sensitive high-performance liquid chromatographic procedure for the determination of isocyanates in air. *Fres J Anal Chem* 336:647–654
4. Weis N (1994) Toxikologie und Nachweis monomerer Isocyanate in der Innenraumluft. Dissertation an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel
5. Römmelt H, Pfaller A, Kessel R, Baur X, Fruhmann G (1992) Messung von Isocyanatemissionen und Lösemittelmissionen bei der Verarbeitung von Lacken. *Forschungsbericht Z: II 2,4–32475/74 Umweltbundesamtes*
6. Einhorn IN (1975) Physiological and toxicological aspects of smoke produced during the combustion of polymeric materials. *Environ Health Persp* 11:163–189

7. Seemann J, Wölcke V (1976) Über die Bildung toxischer Isocyanatdämpfe bei der thermischen Zersetzung von Polyurethanlacken und ihren polyfunktionellen Härtern. *Zbl Arbeitsmed* 26:2–9
8. Skarping G, Dalene M, Mathiason (1988) Trace analysis of airborne 1,6-hexamethylene diisocyanate and the related aminodiisocyanate and diamine by glass capillary gaschromatography. *J Chromatogr* 435:453–468
9. Jin R, Day BW, Karol MH (1993) Toluene diisocyanate protein-adducts in the bronchoalveolar lavage of guinea pigs exposed to vapors of the chemicals. *Chem Res Toxicol* 6:906–912
10. Day BW, Jin R, Karol MH (1996) In vivo and in vitro reactions of toluene diisocyanate with guinea pig hemoglobin. *Chem Res Toxicol* 9:568–573
11. Schütze D, Sepai O, Lewalter J, Miksche L, Henschler D, Sabbioni G (1995) Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylendianiline or 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis* 16:573–582
12. Redlich CA, Karol MH, Graham C, Homer RJ, Holm CT, Wirth JA, Cullen MR (1997) Airway isocyanate-adducts in asthma induced by exposure to hexamethylene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 23: 227–231
13. Baur X, Marek W, Ammon J, Czuppon AB, Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Römmelt H, Fruhmann G (1994) Respiratory and other hazards of isocyanates. *Int Arch Occup Environ Health* 66:141–152
14. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Herausg. H. Greim (1999). Hexamethylendiisocyanat (1971), Toluylendiisocyanat, (1972, 1999), Diisocyanate, (1984), 4,4'-Methyldianilin (MDA) (1992), Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (MDI)/Polymeres MDI (PMDI) (1992, 1995) Hexamethylendiisocyanat, Isophorondiisocyanat, 1,5-Naphthylendiisocyanat, (1995), 2,4-Toluylendiamin (TDA) (1996)
15. BG Chemie, ZH 1/34 (1997) Gefahrstoffe, Polyurethanherstellung und Verarbeitung/Isocyanate. Merkblatt M044
16. Diller WF, Nießen J, Klebert W (1985a) Spirometrische Felduntersuchung bei Beschäftigten eines 1,6-Hexamethylendiisocyanat-Herstellungsbetriebes. *Zbl Arbeitsmed* 35:85–87
17. Diller WF, Alt E, Klebert W (1985b) Lungenfunktionsanalytische Feldstudie bei einem 1,5-Naphthylendiisocyanat-exponierten Kollektiv. *Zbl Arbeitsmed* 35:82–84
18. Musk AW, Peters JM, Wegmann DH (1988) Isocyanates and respiratory disease: current status. *Am J Ind Med* 13:331–349
19. Baur X (1990) New aspects of isocyanate asthma. *Lung [Suppl]*:606–613
20. Omae K, Higashi T, Nakadate T, Tsugane S, Nakaza M, Sakurai H (1992) Four-year follow-up of effects of toluene diisocyanate exposure on the respiratory system in polyurethane foam manufacturing workers. *Int Arch Occup Environ Health* 63:565–569

Originalien und Übersichtsarbeiten

21. Peters JM, Murphy RLH, Ferris BG (1969) Ventilatory function in workers exposed to low levels of toluene diisocyanate: a six-month follow-up. *Brit J Industr Med* 26:115–120
22. Peters JM, Murphy RLH, Pagnotto LD, Whittenberger JL (1970) Respiratory impairment in workers exposed to "safe" levels of toluene diisocyanate (TDI). *Arch Environ Health* 20:364–367
23. Wegman DH, Pagnotto LD, Fine LJ, Peters JM (1974) A dose-response relationship in TDI workers. *J Occup Med* 16:158–260
24. Wegman DH, Peters JM, Pagnotto L, Fine LJ (1977) Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate. *Brit J Ind Med* 34:196–200
25. Wegman DH, Musk AW, Main DM, Pagnotto LD (1982) Accelerated loss of FEV1 in polyurethane production workers: a four-year prospective study. *Am J Ind Med* 3:209–215
26. Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V, Weill H, Salvaggio JE (1977) Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 116:411–421
27. Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ, Glindmeyer HW, Dharmarajan V, Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H (1982) Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* 126:420–428
28. Omae K (1984) Two-year observation of pulmonary function in workers exposed to low concentrations of toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 55:1–12
29. Alexanderson R, Hedenstierna G, Randma E, Rosen G, Swensson A, Törnling G (1985) Symptoms and lung function in low-exposure to TDI by polyurethane foam manufacturing. *Int Arch Occup Environ Health* 55:149–157
30. Diller WF (1991) Arbeitsmedizinische Gesichtspunkte bei der Begutachtung des Isocyanat-Asthas. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 26:393–398
31. Vandenplas O, Malo JL, Cartier A (1991) Occupational asthma due to polymeric, but not to monomeric, toluene diisocyanate. *J Allergy Clin Immunol* 87:301
32. Vandenplas O, Cartier A, Lesage J, Perrault G, Grammer LC, Malo J-L (1992) Occupational asthma caused by a prepolymer but not the monomer of toluene diisocyanate (TDI). *J Allergy Clin Immunol* 89:1183–1188
33. Vandenplas O, Cartier A, Lesage J, Cloutier Y, Perreault G, Grammer LC, Shaughnessy MA, Malo JL (1993a) Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 91:850–861
34. Vandenplas O, Malo JL, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM (1993b) Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates – current status and perspectives. *Brit J Ind Med* 50:213–228
35. van Kampen V, Marcynski B, Baur X (1998) Isocyanatbedingte Gesundheitsrisiken unter besonderer Berücksichtigung präpolymerer Verbindungen – eine Literaturswertung. *Zbl Arbeitsmed* 48:134–143
36. Fruhmant G, Baur X, Vogelmeier C, Rommelt H, Pfaller A (1987) Inhalative Provokation mit Isocyanaten im Vergleich mit Metacholin und mit dem Hauttest. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 22:94–97
37. Vogelmeier C, Baur X, Fruhmant G (1991) Isocyanate-induced asthma: results of inhalation tests with TDI, MDI and methacholine. *Int Arch Occup Environ Health* 63:9–13
38. Holness DL, Broder I, Corey PN, Booth N, Mozzon D, Nazar MA, Guirguis S (1984) Respiratory variables and exposure-effect relationships in isocyanate-exposed workers. *J Occup Med* 26:449–455
39. Karol MH, Tollerud DJ, Campbell TP, Fabbri L, Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE (1994) Predictive value of airways hyperresponsiveness and circulating IgE for identifying types of responses to toluene diisocyanate inhalation challenge. *Am J Resp Crit Care Med* 149:611–615
40. Purchase IFH, Longstaff E, Ashby J, Styles D, Anderson D, Lefevre PA, Westwood FR (1978) An evaluation of 6 short term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br J Cancer* 37:873–959
41. Woolrich PF (1982) Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPP. *Am Ind Hyg Assoc J* 43:89–97
42. Andersen M, Binderup ML, Kiel P, Larsen H, Mäxild J (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand J Work Environ Health* 6:221–226
43. Microbiological Laboratories (1977) Report MR 2389 (HL 463–76), Wilmington, USA
44. Gahlmann R, Herbold B, Ruckes A, Seel K (1993) Untersuchungen zur Stabilität aromatischer Diisocyanate in Dimethylsulfoxid: Toluylendiisocyanat und Diphenylmethandiisocyanat im Ames-Test. *Zbl Arbeitsmed* 43:34–38
45. Mäki-Paakanen J, Norppa H (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges induced by technical grade toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate in cultured human lymphocytes. *Toxicol Lett* 36:37–43
46. Holmen A, Akesson B, Hansen L, Frithiof J, Mittelman F, Karlsson A, Persson L, Welinder H, Skerfving S, Högstedt B (1988) Comparison among five mutagenicity assays in workers producing polyurethane foams. *Int Arch Occup Environ Health* 60:175–179
47. Loeser E (1983) Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4-/2,6-toluene diisocyanate (80/20) in rats and mice. *Toxicol Lett* 15:71–81
48. Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Matthews HB, Huff JE (1990) The carcinogenic activity of commercial grade toluene diisocyanate in rats and mice in relation to the metabolism of the 2,4- and 2,6-TDI isomers. *Toxicol Ind Health* 6:599–621
49. Hagmar L, Welinder H, Mikoczy Z (1993a) Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *Brit J Ind Med* 50:537–543
50. Hagmar L, Strömberg U, Welinder H, Mikoczy Z (1993b) Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyl diisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. *Brit J Ind Med* 50:1003–1007
51. Schnorr TM, Steenland K, Egeland GM, Boeniger M, Egilmann D (1996) Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam industry. *Occup Environ Med* 53:703–707
52. Sorahan T, Pope D (1993) Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Brit J Ind Med* 50:528–536
53. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1999) MAK- und BAT-Werte-Liste
54. Reuzel PG, Arts RH, Lomax LG, Kuipers MH, Kuper CF, Gembardt C, Feron VJ, Löser E (1994) Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fund Appl Toxicol* 22:195–210
55. Hoymann HG, Buschmann J, Heinrich U (1995) Untersuchungen zur chronischen Toxizität/Kanzerogenität von 4,4'-Methylen-diphenyl-Diisocyanat (MDI). UBA-Forschungsbericht 96–004, Förderkennzeichen 116 06 084, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover
56. IRK/AGLMB (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. Bundesgesundhbl 39:422–426
57. Sachbericht zum Projekt Analyse und Bewertung der in Innenräumen vorkommenden Konzentrationen von Diisocyanaten B.A.U.CH. e.V. (1992)
58. Kelly ThJ, Jeffrey DM, Holdren MW (1999) Testing of household products and materials for emission of toluene diisocyanate. *Indoor Air* 9:117–124
59. TRGS 617 Ersatzstoffe und Ersatzverfahren für stark lösemittelhaltige Oberflächenbehandlungsmittel für Parkett und andere Holzfußböden. *BaRbBl* 9/1993, 61–63