

Isocyanate

Beschaffenheit

Isocyanate sind chemische Verbindungen, die eine oder mehrere Isocyanat-Gruppen (–NCO) besitzen. Diese Verbindungen bilden die Ausgangsbasis für Polyurethane. Sie entstehen durch Reaktion zweier Ausgangskomponenten der Isocyanat- und der Polyolkomponente. Polyole sind organische Verbindungen mit zwei oder mehreren OH-Gruppen. Je nach Art und Zusammensetzung dieser zwei Ausgangskomponenten können Endprodukte mit sehr verschiedenen Eigenschaften entstehen. Vielfach werden die Polyharnstoffe auch durch Umsetzung der Diisocyanate mit Diaminen hergestellt.

Die gebräuchlichsten Isocyanate sind

Methylisocyanat

Phenylisocyanat

2,4-/2,6-Toluylendiisocyanat (TDI)

Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (MDI)

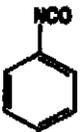
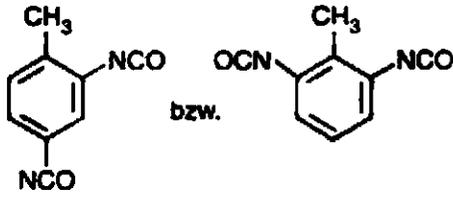
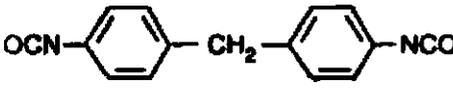
Hexamethylen-1,6-diisocyanat (HDI)

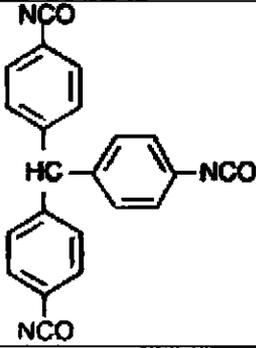
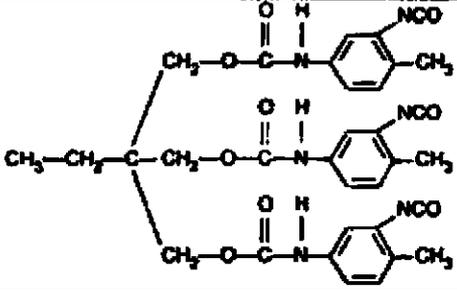
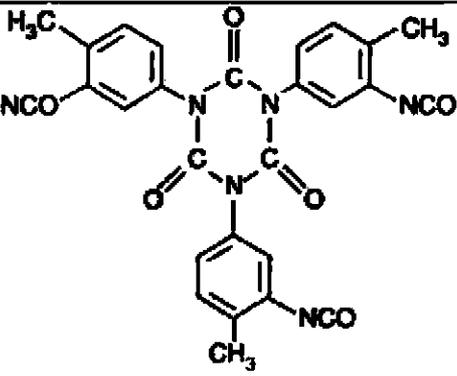
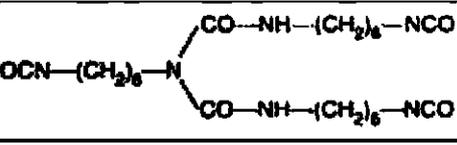
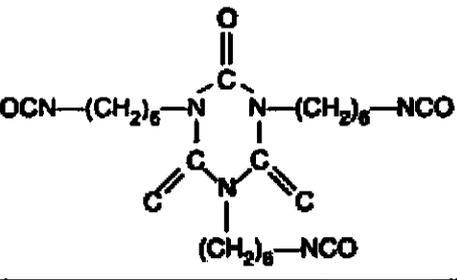
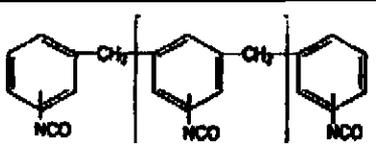
Naphthylen-1,5-diisocyanat (NDI)

Isophorondiisocyanat (IPDI)

Polymer-Diphenylmethan-Diisocyanat (PMI)

Tab. 1: Übersicht über die technisch wichtigsten Isocyanate

	Strukturformel	Bezeichnung	Besonderes
Monoisocyanat	CH_3NCO	Methylisocyanat	
		Phenylisocyanat	
Diisocyanat		Toluylendiisocyanat (-TDI-)	Üblicherweise als Mischung von 2,4- und 2,6-Isomeren auf dem Markt (→ PUR-Weichschaum)
		Diphenylmethan-Diisocyanat (-MDI-)	Vorwiegend als Oligomere/Polymere produziert, mit beträchtlichem Anteil höhermolekularer Homologe (→ PUR-Hartschaum, -Elastomere, -Klebstoffe)

			-Beschichtungsmittel)
	$\text{OCN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NCO}$	Hexamethylen-Diisocyanat (-HDI-)	(→ Weiterverarbeitung zu aliphatischen Polyisocyanaten, s.u.)
Polyisocyanate		Triphenylmethan-Triisocyanat	(→ PUR-Klebstoffe)
Polyisocyanate		Urethan-Polyisocyanat auf TDI-Basis	Alle diese Polyisocyanate enthalten (herstellungsbedingt) einen Rest monomeres Diisocyanat, im Allgemeinen weniger als 0,5% (→ PUR-Beschichtungsmittel, -Lackrohstoffe)
Polyisocyanate		Isocyanurat-Polyisocyanat auf TDI-Basis	
		Biuret-Polyisocyanat auf HDI-Basis	
		Isocyanurat-Polyisocyanat auf HDI-Basis	
		Polymer-Diphenylmethan-Diisocyanat (PMI)	

Vorkommen/Verwendung

Isocyanate werden als Ausgangssubstanzen für die Herstellung von Kunststoffen und Kunststoffzubereitungen auf Polyurethanbasis verwendet. Die Grundlagenpatente hierfür stammen aus den 30er und 40er Jahren dieses Jahrhunderts. Die großindustrielle Fertigung begann Ende der 50er Jahre. Heute sind die Polyurethane die Kunststoffe mit der größten Anwendungsbreite.

Polyurethane entstehen unter anderem durch Polyaddition von Isocyanaten und Polyolkomponenten. Je nach Art und Zusammensetzung der Reaktionspartner können Kunststoffe mit gezielt steuerbaren Eigenschaften, sog. Kunststoffe nach Maß, hergestellt werden.

Der größte Anteil der Polyurethanprodukte wird für PUR-Weich- und -Hartschaumstoffe verwandt. Darüber hinaus werden aber auch Klebstoffe, Lacke, Dichtungsmassen, elastische Stoffe, Kunstlederprodukte, Faserstoffe etc. auf Polyurethanbasis hergestellt. In der letzten Zeit kommen formaldehydfreie Spanplatten und Holzwerkstoffe mit Polyurethanverleimung vermehrt auf den Markt. Hierfür werden hauptsächlich TDI (Toluylendiisocyanat) und MDI (Diphenylmethandiisocyanat) eingesetzt, die meist neben den Monomeren höhermolekulare homologe Verbindungen enthalten (sog. polymeres MDI, PMDI).

Da es sich bei der Addition um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, tritt in Abhängigkeit von den Umgebungsparametern wie Temperatur, Luftfeuchte etc. eine Rückspaltung zu den Ausgangsstoffen ein. Eine Freisetzung von Isocyanaten ist dadurch prinzipiell möglich, obwohl die Polyurethane allgemein als sehr langfristig sehr inerte Kunststoffe angesehen werden können.

Folgende für den Innenraum relevante Quellen können Diisocyanate abgeben:

- Oberflächenbehandlungsmittel (sog. PU-, PUR- oder DD-Lacke sowie andere Farben und Lacke mit Isocyanatbeimengungen)
- Polyurethanschaumstoffe als Wärmedämmung und Dichtungsfugen sowie in Form von Schaumrücken und Schäumen vielfältiger Art
- Formaldehydfreie Spanplatten (FO-Spanplatten) mit Polyurethanbasis-Verleimung
- Klebstoffe (Zweikomponenten-, Einkomponenten- und Lösungsmittelklebstoffe auf Polyurethanbasis).

Tab. 2: Polyurethansysteme und ihre wichtigsten Anwendungen (Jost et al., 1990)

PU-System	Wichtige Anwendungen
PU-Lacke	Spritzlackieren von Autokarosserien, Holz (Schreinerei), Metallen (Maschinenteile)
PU-Weichschaumstoffe	Herstellen von Schaumgummi, Sitzmöbel- und Matratzenpolstern, Verpackungshilfen
PU-Hartschaumstoffe	Isolieren von Kühlgeräten und Heißwasserspeichern; Isolation im Baugewerbe; industrielle Isolierungen (Tanks, Rohrleitungen); Herstellen von Sitzmöbelgestellen
PU-Integralschaumstoffe	Herstellen von Fahrzeugteilen, Schuhtteilen (Sohlen, Skischuhteile). Apparateile in der Elektroindustrie
PU-Elastomersysteme	Spritzgießen und Extrudieren von Kunststoffteilen; Herstellen von PU-Kautschuk; Sportbahnbau
PU-Vergussmassen	Isolieren in Elektrotechnik; Gesteinsverfestigung im Untertagebau; Kernsandbindung in Gießereien
PU-Kleber	Kleben von Holz, Gummi, Leder usw.

PU-Beschichtungen

Beschichten von Textilien und Leder usw.

Zu erwähnen ist, dass brennende PU-Materialien isocyanathaltige Zersetzungsprodukte freisetzen und damit ebenfalls Atemwegserkrankungen auslösen können (Jost et al., 1990).

Tab. 3: Isocyanatabgabe aus Spanplatten

Tage nach der Plattenherstellung	Isocyanatkonzentration (MDI) im Versuchsraum ppm (V/V)
3	0,007
6	0,008
9	0,008
10	0,002
14	nicht nachweisbar
28	nicht nachweisbar

Es wurde festgestellt, dass PUR-Schäume noch lange Zeit Isocyanate an die Luft abgeben können. So stieg z.B. in einem Raum, der mit PUR-Schaum wärmeisoliert worden war, in der Zimmerluft die MDI-Konzentration auf $1,43 \text{ } 12 \text{ mg/m}^3$ (= $0,204 \text{ } 0,017 \text{ ppm (V/V)}$) an und war dann erst nach 6 bis 9 Monaten auf Null abgesunken. Außerdem wurden tertiäre Amine, die zur Herstellung von PUR verwendet werden, in einer Konzentration von $3,46 \text{ } 0,51 \text{ mg/m}^3$ in der Zimmerluft festgestellt. Auch hier dauerte es 6 bis 9 Monate, bis die Konzentration auf Null abgesunken war.

Bei anderen Untersuchungen stellte sich in der Nähe von frisch hergestelltem PUR-Isolationsschaum in der Luft eine MDI-Konzentration von $4,0 \text{ mg/m}^3$ (entsprechend $0,57 \text{ ppm (V/V)}$) ein, diese war nach 2 Monaten auf weniger als $0,05 \text{ mg/m}^3$ abgesunken.

Auch Spanplatten, zu deren Herstellung Isocyanate verwendet wurden, können noch nicht umgesetzte Isocyanate enthalten, die an die Umgebungsluft abgegeben werden können. So konnte die Abgabe des hochgiftigen MDI aus Spanplatten gemessen werden. Hierzu wurde aus einer isocyanatgebundenen Spanplatte (19 mm dick, 6% Isocyanatbinder) eine verschlossene Kiste der Abmessungen $1,8 \text{ m} \times 0,3 \text{ m} \times 0,3 \text{ m}$ hergestellt und deren Luftinhalt bei einer Temperatur von $23 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer relativen Feuchte von 50–60% gehalten. Die Isocyanatgehalte wurden dann nach verschiedenen Zeiten bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Während der ersten 10 Tage nach der Plattenherstellung wurden dort MDI-Konzentrationen von bis zu $0,008 \text{ ppm}$ gemessen. Für Wohnungen ist die maximal zulässige Konzentration natürlich wesentlich niedriger anzusetzen.

Die oben angegebenen Messwerte (Isocyanat-Konzentration und Abklingzeit) gelten jeweils für einen ganz bestimmten PUR-Schaum bzw. eine ganz bestimmte Spanplatte. Sie werden bestimmt u.a. von den Herstellungsbedingungen (bei Spanplatten) z.B. von Binderzusammensetzung, Binderzusätzen, Mischverfahren, Holzspan-Qualität und vielem anderen. Für die Praxis bedeutet dies, dass die Abgabe von Isocyanaten stärker sein kann als oben beschrieben und/oder länger dauern kann als 9 Monate.

Vielfach wird argumentiert, daß MDI deshalb nicht so gefährlich sei, weil die Luft bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ maximal $0,007 \text{ ppm (V/V)}$ aufnehmen kann. Die Werte der Praxis zeigen jedoch, daß die Luft bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ wesentlich mehr MDI enthalten kann, nämlich $0,098 \text{ bis } 0,21 \text{ ppm (V/V)}$. Auch die oben angegebenen Messergebnisse mit $0,20$ und $0,57 \text{ ppm (V/V)}$ belegen dies.

Bei Erwärmen von Isocyanat-Produkten (z.B. PUR-Schaum) auf $300 \text{ bis } 850 \text{ }^\circ\text{C}$ kann sich das Isocyanat zurückbilden und sich u.a. Cyanwasserstoff und Formaldehyd neu bilden. Diese Rückbildung der Isocyanate erfolgt bei niedrigen Zersetzungstemperaturen. Bei isocyanatgebundenen Spanplatten erfolgt die Zersetzung in ähnlicher Weise. So bedeutet z.B. ein Verbrennen isocyanatgebundener Spanplatten eine Gefahr für die Umwelt, weil dann der Rauch – je nach Verbrennungsbedingungen – die hochgiftigen Isocyanate enthält. Dasselbe gilt

natürlich für PUR-Schaum bzw. die anderen Isocyanat-Produkte.

Auch das sehr giftige MDA (4,4'-Diaminodiphenylmethan) wurde z. B. frei in Polyurethan-Filmen nachgewiesen.

Wirkungscharakter

Bei Isocyanaten handelt es sich um chemisch sehr reaktive Gase, Dämpfe oder Aerosole, die ab einer bestimmten Konzentration Eiweißkörper angreifen und so insbesondere die Schleimhäute der Augen, der zuführenden Atemwege und schließlich auch die Lungenbläschen schädigen können.

Isocyanate sind Chemikalien, die stark irritierend auf den Respirationstrakt und die Augen wirken, man unterscheidet drei Wirkungen:

1. die lokale Reizwirkung auf die Atemwege über 0,02 ppm,
2. Die Abnahme der Lungenfunktion (Atemvolumen) bei chronischer Einwirkung,
3. die sensibilisierende Wirkung im Sinne der Auslösung eines Asthma bronchiale. Dies kann schon durch Konzentration von 0,005 ppm, häufig sogar durch 0,001 ppm ausgelöst werden.

Experimentell bewirkt DESMODUR (Lack) eine Nekrose der Schleimhaut in Form einer Plastikverbindung, so daß sie vom Körper nicht abgebaut werden kann und dann sekundär in Granulationsgewebe eingeschlossen wird (Bronchiolitis obliterans). Inhalationen am Arbeitsplatz von über 0,02 ppm führen zur Reizung und Entzündung der Schleimhäute des Respirationstraktes (Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis), verbunden mit Müdigkeit und Nachtschweiß. In schweren Fällen kann es zu Dyspnoe mit typischem Asthma bronchiale, Zyanose und evtl. Lungenödem kommen.

Der Hauptexpositionspfad ist die Inhalation (das Einatmen) der Diisocyanate in Form von Gasen und Aerosolen. Eine Reaktion mit der Körperflüssigkeit zu hochtoxischen Aminen kann nicht ausgeschlossen werden. Diisocyanate gehören zu den häufigsten Ursachen von Berufsasthma (Perdrix, 1988). Auch nach Expositionsende ist in einem hohen Prozentsatz der Fälle nicht mit einer Heilung zu rechnen (Lager et al., 1989; Cockeraft, 1982; Moller et al., 1984; Paggiaro et al., 1984; Rosenberg et al., 1987; Mapp et al., 1988; Lozewicz et al., 1987; Allard, et al., 1986). Persistierende asthmatische Beschwerden im Sinne des so genannten »reactive airway dysfunction syndrome« (RADS) sind auch nach einmaliger hoher Exposition mit Diisocyanaten beschrieben worden (Moller et al., 1986; Luo et al., 1990).

Besonders hervorzuheben ist, dass sich bei hoher Luftfeuchte ein bedeutsamer Anteil der Isocyanate zu den entsprechenden Aminen umwandeln können, die im Verdacht stehen, Krebs zu erzeugen. So wird zum Beispiel 2,4-TDI bei gleichzeitiger Anwesenheit von Feuchte zu dem eindeutig krebserregenden 2,4-Toluyldiamin (MAK-Liste III A2) umgewandelt.

Von Isozyanaten sind auch neurologische Effekte beschrieben: es wurden Bewusstseinsverlust, Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche beschrieben.

Isocyanat-Erkrankungen betreffen fast ausschließlich den Atemtrakt. Man unterscheidet zwei verschiedene Krankheitsgruppen (Diller):

1. Die Irritation des Atemtraktes tritt bei kräftiger Überschreitung der arbeitsmedizinischen Grenzkonzentrationen (MAK-Wert) auf. Dieses Reizsyndrom ist relativ unproblematisch; es existieren klare Dosis-Wirkungs-Beziehungen (einschließlich Schwellenkonzentrationen), und das Syndrom klingt im allgemeinen nach einigen Stunden (höchstens Tage) folgenlos ab.
2. Komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Sensibilisierung des Atemtraktes. Hier muss man 2 Phasen unterscheiden: In der 1. Phase führen Überexpositionen zur Induktion der Überempfindlichkeit. In der 2. Phase löst eine Reexposition mit geringen Isocyanat-Konzentrationen (< MAK) Überempfindlichkeitsreaktionen aus: Asthma an Bronchien, Alveolitis an den kleinen Lungenbläschen.

Eine manifeste Sensibilisierung der Atemwege ist insofern eine schwerwiegende Erkrankung, als sie zur fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion führen kann, wenn Reexpositionen nicht verhindert werden. Im Allgemeinen ist deshalb ein Arbeitsplatzwechsel erforderlich. Nicht zuletzt daraus ergibt sich die große sozialmedizinische Bedeutung des »Isocyanat-Asthas«.

Außerdem bestehen eindeutige Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen (einschließlich Schwellenkonzentrationen) auch für die Entstehung des Isocyanat-Asthmas (Diller). Allerdings unterliegt die Sensibilisierungsschwelle einer großen Variationsbreite. Für den normalen Menschen liegt die Sensibilisierungsschwelle wohl deutlich oberhalb 20 ppb (Henschler). Beim Atopiker dürfte sie niedriger liegen.

Es gibt auch eine latente Sensibilisierung. In diesem Zwischenzustand sind bereits Antikörper gegen Isocyanate im Blut nachweisbar; es sind jedoch nicht genügend Antikörper vorhanden, um bei einer Reexposition eine Überempfindlichkeitsreaktion auszulösen (Karol).

Intensiver Hautkontakt mit Isocyanaten kann zur respiratorischen Sensibilisierung führen (Karol).

Es gibt Dosis-Wirkungs-Beziehungen (einschließlich Schwellenkonzentrationen) auch für die Auslösung von Asthmaanfällen bei Isocyanat-sensibilisierten Personen. Diese Auslösungsschwellen liegen wesentlich niedriger als die Sensibilisierungsschwellen: TDI-Konzentrationen von 1–20 ppb für 5–30 Minuten führen bei sensibilisierten Personen bereits zum Anstieg des Atemwegswiderstandes bis hin zum Asthmaanfall (Baur).

Schließlich gibt es eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität, die entweder – unabhängig von jeglicher Isocyanat-Exposition – vorhanden sein kann oder die im Gefolge einer spezifischen Isocyanat-Überempfindlichkeit entstehen kann. Bei einer solchen unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität führen vielerlei schwache Reize zu einer Bronchokonstriktion, u.a. auch TDI-Konzentrationen im 10–20 ppb (Baur).

Vieles spricht derzeit dafür, daß eine IC-Überempfindlichkeit des Bronchialsystems auf mehreren Wegen zustandekommen kann:

- über immunologisch-humorale Mechanismen (IgE, IgG),
- über immunologisch-zelluläre Mechanismen (T-Lymphozyten),
- über pharmakologische Mechanismen (Beeinflussung von Überträgersubstanzen).

Sowohl Tierversuche als auch die arbeitsmedizinische Epidemiologie weisen auf die Existenz von Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die Induktion einer bronchialen Überempfindlichkeit hin. Dabei lassen sich – auch für immunologische Mechanismen – »Sensibilisierungsschwellen« beobachten. Bei gesunden Personen dürfte die Sensibilisierungsschwelle für Isocyanate bei wiederholter Exposition oberhalb 20 ppb liegen. Natürlich spielt der zeitliche Expositionsmodus hierbei eine große Rolle. (Grundsätzlich reicht wohl eine einmalige massive Überexposition zur Sensibilisierung bzw. Induktion einer spezifischen bronchialen Überempfindlichkeit aus.) Außerdem darf evtl. Hautkontakt nicht außer acht gelassen werden, nachdem – zumindest im Tierversuch – durch Isocyanat-Applikation auf die Haut eine Sensibilisierung bzw. spezifische bronchiale Überempfindlichkeit erzeugt wurde. Im Gutachtenfall wird man Sensibilisierungsschwellen vorerst nur mit größter Vorsicht in die Betrachtungen einbeziehen – auch weil noch nicht bekannt ist, welche Faktoren möglicherweise die Sensibilisierungsschwelle senken können (endogene Disposition; Virusinfekte des Atemtraktes; Adjuvantien wie Lösemittel, Amine, inerte Staub).

Zwischen der spezifischen IC-Überempfindlichkeit der Atemwege und der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität (UBH) bestehen enge Beziehungen: Schon 1–2 Stunden vor einer positiven spezifischen bronchialen Überempfindlichkeitsreaktion des Spättyps kann die UBH gesteigert sein. Auch nach einer spezifischen bronchialen Überempfindlichkeitsreaktion ist die UBH meist für einige Tage gesteigert. Gelegentlich kann ein zunächst negativer unspezifischer bronchialer Provokationstest nach einem negativen spezifischen bronchialen Provokationstest vorübergehend positiv werden; dies ist jedoch nur als Zeichen einer Irritation zu werten, nicht als Zeichen einer (subklinischen) spezifischen Überempfindlichkeit. Schwere Asthmaformen zeigen eine UBH meist auch im Intervall. Der alleinige Nachweis einer UBH genügt jedoch nicht zur Annahme eines Isocyanatasthmas; mehr Aussagekraft hat die Kombination von positivem UBH-Test mit positivem IC-Hauttest bzw. mit positivem IC-RAST. Bei einer ausgeprägten UBH können gelegentlich schon sehr niedrige Isocyanat-Konzentrationen (10 ppb × 1 h) zu bronchospastischen Reaktionen führen. Nach schwerer einmaliger IC-Überexposition ist gelegentlich die Entwicklung einer UBH beschrieben worden (»Reactive airway dysfunction syndrome«).

Bei exponierten Arbeitern wurden spezifische IgE-Antikörper gegen Diisocyanate, insbesondere Diisocyanat-

Toluol, und Diisocyanat-Di-phenylmethan, wie sie in der Kunststoffindustrie Anwendung finden, mit einer Prävalenz von etwa 5% festgestellt. Die immunologische Diagnostik mittels RAST-Scheiben ist noch nicht ausgereift (Baur, 1987). Diisocyanate wirken nicht nur sensibilisierend, sondern auch direkt toxisch, beispielsweise durch Hemmung der Acetylcholinesterase und durch Eingreifen in den Stoffwechsel des zyklischen Adenosin-Monophosphats. 3–8% von 214 untersuchten Isocyanat-Exponierten wiesen objektive Gesundheitsstörungen des Bronchialsystems auf, 2,3% klagten über Atembeschwerden. Insbesondere das Diisocyanat-Toluol und das Di-phenylmethan-Diisocyanat können bei empfindlichen Personen eine starke Erhöhung des Atemwegwiderstandes auslösen. Dies wurde schon bei Konzentrationen um 0,001 ppm nachgewiesen. Die inhalative Provokation mit Metacholin zeigte im Vergleich mit der experimentellen Isocyanat-Exposition jeweils in etwa einem Sechstel »falsch negative« und »falsch positive« Ergebnisse. Mit einem Dauerasthma nach Beendigung der Exposition muss man (Fruhmann, 1987; Fruhmann et al., 1987) in weniger als der Hälfte der Fälle rechnen, nach Lozewicz et al. (1987) und nach Moller et al. (1986) in 82%.

Die Wirkung von Isozyanaten auf das bronchopulmonale System ist recht gut erforscht. Zur Sensibilisierung der Haut sind dagegen bisher nur wenige Publikationen erschienen.

In einer Kasuistik berichten die Autoren von einem Fall, in dem sowohl eine allergische Alveolitis als auch Hautreaktionen auftraten. Ein Maschinenschlosser entwickelte nach Exposition gegenüber Farbnebel und Schleifstäuben ein Ekzem am rechten Ober- und Unterarm, das arbeitsabhängig rezidierte. Zudem entwickelte er eine histologisch gesicherte allergische Alveolitis.

Die siebenstündige Exposition mit den verdächtigen Farbnebel führte 6 h nach Exposition zu einer zunehmenden respiratorischen Partialinsuffizienz. 12 h nach Expositionsende zeigte sich am rechten Oberarm ein Ekzem mit einem Höhepunkt nach 24 h und einem Abklingen nach 48 h. Eine Epikutantestung mit (Di-)Isocyanaten wurde nicht durchgeführt.

In der Diskussion schließen die Autoren von der Lokalisation her ein aerogenes oder auch ein inhalativ ausgelöstes hämatogenes (?) Kontaktekzem aus und vermuten einen Pathomechanismus analog dem fixen Arzneiexanthem, da Isocyanate wie derartige Reaktionen auslösende Pharmaka niedermolekulare Verbindungen sind.

Leider wurden weder epikutane Testungen am Rücken noch an der rezidivierend betroffenen Lokalisation durchgeführt, so dass die Interpretation der Autoren spekulativ bleiben muss (Sack et al., 1994).

Die Untersuchungen der Einwirkungen von TDI auf das Vollblut von Normalprobanden zeigt, dass TDI unter nicht-zytotoxischen Bedingungen die Reaktivität der isolierten Granulozyten und der LMB-Zellsuspension (bestehend aus Lymphozyten, Monozyten und Basophilen) verändert. Abweichend von unbehandelten Kontrollzellpopulationen zeigen TDI-behandelte Zellsuspensionen quantitative Unterschiede in der generierten Leukotrienmenge (LTB₄ und omega-Oxidationsprodukte). Die isolierten Zellen von Isocyanat-exponierten Patienten verglichen mit nicht-exponierten Kontrollprobanden weisen ebenfalls ein verändertes Leukotrienprofil nach Stimulation auf.

Die Untersuchungen weisen darauf hin, dass auch zelluläre Funktionen, wie die Mediatorenausschüttung, unter der Einwirkung von Isocyanaten verändert werden können (Rauff et al., 1991).

Es sei am Rande erwähnt, dass im Dezember 1984 bei dem Akutunfall in Bhopal/Indien mit Methylisocyanat 3000 Menschen sofort an den Folgen des Unfalls verstarben und ca. 300.000 Personen Spätfolgen toxischer und allergischer Art erlitten.

Weitere Daten über die potentiellen Gefahren von Isocyanaten implizieren sowohl immunologische als auch nicht immunologische Mechanismen hinter der biologischen Aktion. Da Isocyanate sehr reaktiv sind, können neue Verbindungen gebildet werden, die dann andere Strukturen bzw. Antigenität aufweisen und den Stoffwechselprozessen unterliegen.

Toxizität

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass hohe Isocyanatkonzentrationen zu einer schweren, akuten Tracheitis und obstruierenden Bronchitis führen. Inhalative Belastungstests mit TDI-Konzentrationen bis 0,02 ppm wiesen auf die Möglichkeit einer nicht-immunologisch vermittelten Bronchialobstruktion hin. Den zugrundeliegenden Pathomechanismus stellt möglicherweise die durch Isocyanate hervorgerufene Hemmung der Acetylcholinesterase dar, welche zu einem verminderten Abbau des Bronchokonstriktors Acetylcholin in der Lunge führen dürfte. In-vitro-Experimente zeigten, dass u.a. aliphatische Isocyanate eine starke, lang anhaltende Inhibition dieses Enzyms bewirken (Bauer et al., 1986)

Diisocyanate wirken sowohl toxisch-irritativ als auch sensibilisierend. Daraus resultiert ein ganzes Spektrum verschiedener Krankheitsbilder am Respirationstrakt. Ein chronisches Reizsyndrom kann infolge wiederholter mäßiger Überschreitung der 20 ppb Konzentration auftreten: Die Betroffenen klagen dann über Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung, die Lungenfunktion ist reduziert. Subchronisches und chronisches Reizsyndrom können sich bei rechtzeitigem Expositionsstopp zurückbilden, andernfalls droht chronische Bronchitis. Wenn sich eine spezifische Diisocyanatüberempfindlichkeit der Atemwege einmal ausgebildet hat, dann genügen schon sehr niedrige Konzentrationen von 10–20 ppb, in Einzelfällen schon 1 ppb, um bestimmte Krankheitserscheinungen auszulösen. Das Krankheitsbild ist nicht einheitlich, aber es liegt immer eine bronchiale Obstruktion vor. Im Anfangsstadium treten oft nur Kurzatmigkeit, Atembeklemmungen und Hustenreiz bei entsprechender Reexposition auf. Daraus können sich bei fortgesetzter Reexposition entweder typische Asthma-Anfälle entwickeln, oder es entwickelt sich das Bild der chronisch-obstruktiven Bronchitis (Diller, 1985).

Die wichtigsten Folgen des Umgangs mit Diisocyanaten – und hierbei kommt dem Toluylendiisocyanat (TDI) eine überragende Bedeutung zu – sind Erkrankungen der Atemwege. Insbesondere das Diisocyanat-Asthma beschäftigt zur Zeit mehrere Forschungsgruppen.

Da die Diisocyanate Inhalationsgifte darstellen, müssen sie in ausreichender Konzentration in der Atemluft vorhanden sein, um zur Wirkung zu gelangen. Die Polyurethan-Bildung ist eine exotherme Reaktion, so dass bei der Härtung diisocyanathaltige Dämpfe frei werden. Die äußerst reaktiven NCO-Gruppen der Diisocyanate können mit allen organischen Verbindungen in Reaktion treten, die reaktive Wasserstoffatome enthalten, so auch mit organischen Substraten der den Bronchialbaum auskleidenden Schleimhaut. Die sich daraus entwickelnde Schädigung vermag bis zu einer Art »Härtung« der oberflächlichen Zellschichten der Bronchialschleimhaut und zur Gewebsnekrose zu führen. TDI hat eine β -Rezeptoren-blockierende Wirkung, ähnlich dem Propanolol (Prügger, 1980).

Aufgrund bisheriger klinischer und tierexperimenteller Befunde steht die schädigende Wirkung der Isocyanate für den Atemtrakt außer Zweifel. Auch TDI-Konzentrationen, die unter 0,02 ppm liegen, führen zu einer nachweisbaren Beeinträchtigung der Lungenfunktion (Lubach, 1978). Bereits 1951 wurden Gesundheitsschäden durch TDI in Frankreich beschrieben (Wallenstein et al., 1977, zit. Ganz, 1954).

Die Aktivität der Acetylcholinesterase im menschlichen Blut wird dosisabhängig durch Toluylendiisocyanat (TDI), Hexamethylen-diisocyanat (HDI) und Diphenylmethan-diisocyanat (MDI) und Naphthylen-1,5-diisocyanat (NDI) bis zu etwa 90% gehemmt. Es handelt sich nach bisherigen Erkenntnissen wahrscheinlich um eine irreversible Enzyminaktivierung.

In den letzten 20 Jahren erschienen mehr als 250 Artikel über Auswirkungen nach Isocyanatexposition. 1978 empfahl das NIOSH (Nat. Inst. USA zum Gesundheitsschutz der Arbeiter), die Isocyanatexposition auf 5 ppb = 0,005 ppm zu begrenzen. Neurologische Effekte wurden beschrieben bei einer TDI-Exposition eines Feuerwehrmannes wie Bewusstseinsverlust, Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche. In einigen Fällen wurde eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion bei regelmäßiger TDI-Exposition bei Konzentrationen unter 20 ppb = 0,020 ppm festgestellt (Karol, 1986).

Es gibt ausreichend Kenntnisse darüber, TDI als hochtoxische Verbindung bei Inhalation einzuordnen, und TDI sollte als potenzielles Carcinogen für den Menschen und als bekanntes Carcinogen für Tiere betrachtet werden (United Nat. Env. Progr., 1989). Als eindeutig krebserregend gilt das Reaktionsprodukt 2,4-Toluylendiamin, das

feuchtigkeitsabhängig aus 2,4-TDI gebildet wird.

Diisocyanate hydrolysieren in Gegenwart von Feuchtigkeit zu den entsprechenden Diaminen. Dies ist insofern bedenklich, weil in der Stoffgruppe der aromatischen Amine und Diamine viele Vertreter kanzerogen oder kanzerogenverdächtig sind. So bildet sich aus dem häufig bei der Spanplattenverleimung verwendeten Diphenylmethan-4,4-Diisocyanat in Gegenwart von Feuchtigkeit das 4,4-Diaminodiphenylmethan, das wegen des Verdachts auf kanzerogene Eigenschaften in Anhang III B der MAK-Liste eingeordnet ist (Luftverunreinigungen, 1987).

Bei den Diisocyanaten in der Spanplattenverleimung kommt der Aspekt dazu, dass Diisocyanate, verglichen mit anderen Holzklebstoffen, im nicht umgesetzten Zustand als gesundheitlich wesentlich problematischer einzustufen sind (Marutzky, 1984).

Als zusätzliche weitere Komponente des Vergiftungsbildes kommen die Lösemittel in Frage.

Toxizität von TDI bei Einatmung (Woolrich, 1982):

- 1 Stunde; 1,6 g/m³: keine Todesfälle unter Ratten
- 8 Stunden; 0,047 ppm: keine Wirkung auf Ratten
- 30 Minuten/Tag; 5 Tage/Woche; 2 Wochen; 0,34–7,447 ppm: keine Wirkung auf Ratten
- 6 Stunden; 4–13,5 ppm (V/V): Todesfälle bei Ratten
- 30 Tage; 0,1 bis 0,3 ppm (V/V): keine Wirkung auf Ratten
- LC₅₀ (Ratte): 66 ppm (V/V)/1 Stunde
- LC₅₀ (Ratte): 14 ppm (V/V)/4 Stunden
- LC₅₀ (Maus): 10 ppm (V/V)/4 Stunden
- LC₅₀ (Kaninchen): 11 ppm (V/V)/4 Stunden
- LC₅₀ (Meerschweinchen): 13 ppm (V/V)/4 Stunden

Toxizität von MDI bei Einatmung (Woolrich, 1982):

- LC₅₀ (Ratte): 11,4 ppm (V/V)

Im Folgenden zum Vergleich die entsprechenden toxikologischen Daten (Sax, 1979) anderer bekannter starker Atemgifte, wenn sie mit der Luft eingeatmet werden:

Gift	Toxizität
Chlor	LC ₅₀ (Ratte): 293 ppm (V/V)/1 Stunde
Formaldehyd	Letalkonzentration (Ratte): 250 ppm (V/V)/4 Stunden
Kohlenmonoxid	LC ₅₀ (Ratte): 1807 ppm (V/V)/4 Stunden LC ₅₀ (Maus): 5718 ppm (V/V)/4 Stunden
Fluorwasserstoff	LC ₅₀ (Ratte): 1276 ppm (V/V)/1 Stunde

So ist z.B. TDI eingeatmet ca. 4mal so giftig wie Chlor, das im 1. Weltkrieg als tödliches Kampfgas eingesetzt wurde (um 50% der Ratten zu töten, braucht man nur ca. 1/4 der Konzentration von Chlor (Chlor LC₅₀ (Ratte): 293 ppm (V/V)/1 Stunde und TDI LC₅₀ (Ratte): 66 ppm (V/V)/1 Stunde). Aus der gleichen Betrachtung ergibt sich, dass TDI ca. 20mal so giftig wie Fluorwasserstoff und mehr als 100mal so giftig wie Kohlenmonoxid ist.

Eingeatmete Ausdünstungen von PUR-Wärmeisolationsschaum verursachten bei Mäusen und Ratten z.B. Störungen in der Blutzusammensetzung (Lidberg et al., 1984).

Bei TDI weisen Tierversuche außerdem darauf hin, dass es auch für den Menschen ein Krebsrisiko darstellt (Rampy et al., 1983).

Beim Menschen treten bereits unterhalb 0,0030 und 0,0015 ppm (V/V) TDI Veränderungen in der Lungenfunktion auf (Peters, 1970). Über die Gefährlichkeit dieser Symptome ist noch zu wenige bekannt. Bei MDI ist eine ähnliche Wirkung zu erwarten.

Einatmen von Isocyanat enthaltender Luft kann beim Menschen zu Asthma führen. Hierbei wirkt das Isocyanat sensibilisierend, das heißt, es können Isocyanat-Allergien entstehen. Bei Menschen mit solchen Allergien sind asthmatische Beschwerden schon bei Konzentrationen von 0,0001 ppm Isocyanat (TDI) bekannt (Zwi, 1985; O'Brien, 1979). Für isocyanatbedingtes Asthma gibt es zur Zeit noch keine befriedigende Behandlungsmöglichkeit (Butcher, 1982).

Desweiteren gibt es Hinweise, dass Isocyanate das Zentralnervensystem schädigen könnte (Zwi, 1985).

Die Befunde zur Toxizität von MDA sind insbesondere krebserregende (National Toxicology Program, 1983) und erbgutschädigende (Tanaka et al., 1985) Wirkungen.

MDI, PMDI und Phenylisocyanat haben eine maximale Arbeitsplatzkonzentration von 0,005ppm, die anderen Isocyanate haben eine maximale Arbeitsplatzkonzentration von 0,01ppm.

Die Auslösung einer Autoimmunkrankheit ist möglich.

Symptome:

Das sogenannte »IC-Asthma«:

Dieses Krankheitsbild ist nicht einheitlich, aber es liegt immer eine bronchiale Obstruktion vor. Im Anfangsstadium treten oft nur Kurzatmigkeit, Atembeklemmungen und Hustenreiz bei entsprechender Reexposition auf. Daraus können sich bei fortgesetzter Reexposition entweder typische Asthma-Anfälle entwickeln (ziemlich gleichmäßig verteilt auf Soforttyp, dualen Typ und verzögerten Typ), oder es entwickelt sich das Bild der chronisch-obstruktiven Bronchitis. Es gibt Hinweise sowohl auf pharmakologische Pathomechanismen dieses Krankheitsbildes (Hemmung der Cholinesterase, Hemmung der CAMP-Stimulierbarkeit; Brown, Butcher) als auch auf immunologische Mechanismen (Bildung von IgE und IgG, Lymphozytentransformation; Karol, Baur, Bruckner, Gallagher).

Eine nosologische Differenzierung des »IC-Asthas« erscheint derzeit nicht sinnvoll: Weder eine Unterteilung in Fälle mit pharmakologischem Pathomechanismus und in solche mit immunologischem Pathomechanismus – noch eine Unterteilung entsprechend dem positiven Ausfall von immunologischen Tests wie RAST, LIF, Hauttest usw. Auch findet sich in der Literatur keine genügende Korrelation zwischen der Sofortreaktion im PIC (provocative inhalative challenge) und dem Nachweis von IgE (entsprechend dem Typ I von Gell und Coombs). Es gibt auch keine Korrelation zwischen der verzögerten Reaktion im PIC und dem Nachweis von präzipitierenden Antikörpern (entsprechend dem Typ III, und es gibt keine Korrelation zwischen dem Bild der chronisch-asthmoiden Bronchitis und zellulären Mediatoren (entsprechend dem Typ IV). Die Ursache für das Dilemma beruht am ehesten auf der z.Z. noch ungenügenden Spezifität der immunologischen Tests.

Die Differentialdiagnose muss das spezifische IC-Asthma abgrenzen sowohl vom subchronischen und chronischen Reizsyndrom als auch von obstruktiven Lungenerkrankungen anderer Genese. Hierbei ist zunächst eine subtile Anamnese von größter Bedeutung. Praxisnahe Messung der IC-Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz ist anzustreben. Selbstmessung des peak flows durch den Patienten über mehrere Wochen kann weiterhelfen. PF, VC und FEV₁ sind anfangs nur während der akuten Phase reduziert (Markham, Smith et al.); der Acetylcholinest fällt vorwiegend in schweren Fällen positiv aus (Smith et al., O'Brien). Immunologische Tests (RAST, Hauttests mit IC-HSA-Konjugaten, LIF) können als beweisend gelten, wenn sie positiv ausfallen, was nur bei 10–50% der Fall ist (Baur, Gallagher). Gesamt-IgE und Hauttests mit Inhalationsallergenen helfen kaum weiter. Wichtigstes differenzialdiagnostisches Kriterium ist der PIC mit dem verdächtigsten IC (was allerdings speziellen Zentren vorbehalten ist). Über die Rückbildungsfähigkeit des IC-Asthas gehen die Meinungen auseinander. Frühzeitiger Expositionsstopp (noch im Stadium des unkomplizierten Asthas) scheint i.a. zur

Ausheilung zu führen. Lediglich schwere, fortgeschrittene Fälle scheinen in ein CURS einzumünden (Innocenti, McKerrow).

Allergische Alveolitis:

Die zweite Erscheinungsform der spezifischen IC-Überempfindlichkeit ist die allergische Alveolitis («Überempfindlichkeitspneumonitis»). Bisher sind 12 einigermaßen überzeugende Fälle beschrieben worden, davon die Hälfte MDI-bedingt (Friedman, Blake, Malo, Fink, Lob, Charles, Zeiss, Baur). Das Krankheitsbild ist vergleichbar mit der Farmer- oder Drescherkrankheit: Jahrelange Antigen-Exposition führt zur allmählichen Sensibilisierung; dann kann die Reexposition ein Krankheitsbild vom Typ III auslösen. Es ähnelt einer Influenza: 4–8 Std. nach der Reexposition (10 ppb beim PIC; Baur) kommt es zu Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Brustbeklemmung, Dyspnoe, evtl. Übelkeit und Erbrechen. Auskultatorisch sind oft fein- bis mittelblasige RGs zu hören. Lungenfunktionsveränderungen sind überwiegend vom restriktiven Typ, evtl. mit Verminderung der CO-Diffusion. Im Röntgenbild sind mitunter infiltrative Lungenveränderungen erkennbar. Eine mäßige Leukozytose ist obligat, eine Eosinophilie eher selten. Spezifische präzipitierende IgG sind im Blut oft nachzuweisen. Kombinationen mit asthmatischen Reaktionen sind in 2 Fällen beschrieben worden (Baur, Malo). Die Rückbildung erfolgt meist innerhalb 12 Std. bis 1 Woche. Der Übergang in eine Fibrose ist bisher zweimal beobachtet worden (Friedman, Charles). Die schleichende Entwicklung einer chronischen Fibrose über diesen immunologischen Mechanismus ist jedoch bei den IC bisher noch nicht nachgewiesen worden.

Das Isocyanat-Fieber:

Über Auftreten von Fieberattacken nach Inhalation von Dämpfen bei der Herstellung und Verarbeitung von Kunststoffen wird gelegentlich berichtet. Dieses ist in etwa dem sog. Teflon-Fieber vergleichbar, das nach Einatmung von Zersetzungsprodukten aus Teflon durch gesunde Personen auftreten kann. Ebenso kann die Inhalation von Trimellithinsäure-Anhydrid beim sog. »TMA-flu« zu Fieber, verbunden mit Atemnot, führen.

Lob (1972) beschrieb einen Fall, wo durch Lötarbeiten an mit Polyurethan isolierten Spulen MDI frei wurde. Die Inhalation dieser Dämpfe führte bei dem Arbeiter zu allgemeinem Unwohlsein, Hustenattacken, Nausea, Blutbeimengungen im Sputum und Fieber bis zu 39,8 °C. Durch einen Expositionsversuch konnte bei dem Betroffenen das Fieber erneut ausgelöst werden. Schüttelfrost, Fieber und Leukozytose, verbunden mit dyspnoischen Zuständen, traten 5–12 h nach der Exposition auf. Über eine ähnliche Beobachtung berichtete Seidel schon im Jahre 1960. Auch hier war hohes Fieber nach Umgang mit Vulkollan, das Naphthalin-1,5-diisocyanat enthält, mehrmals aufgetreten. Auch dieses Fieber wurde von asthmatischen Zuständen begleitet (Lubach, 1978).

Nachweis

Tab. 4: Nachweis von Isocyanaten (Schiwara et al., 1995)

Untersuchungsparameter	Probenmaterial		Methode	Nachweisgrenze	
Erfasst werden freie Isocyanate, keine Polymerprodukte: Toluylendiisocyanat (2,2- u. 2,6-TDI), Hexamethyldiisocyanat (1,6-HDI), Methyldiphenyldiisocyanat (4,4'-MDI)	Luft (Aktivmessung) Feststoffe	1 g	HPLC	0,2 ppb 1 mg/kg	MAK: BRD 10 ppb, (MDI 5 ppb), USA 5 ppb
IgE-Antikörper	Serum	2 ml	RAST		
Metaboliten: 2,4- u. 2,6 Toluylendiamin 4,4-Diaminodiphenylmethan in Vorbereitung	Harn	10 ml	GC/MS	1 µg/l	

Die Raumluft wird mittels einer Gasprobenahmeapparatur über einen Glasfaserfilter geleitet, der mit 1-(2-Methoxyphenyl)-Piperazin imprägniert ist. Die an dieser Schicht vorhandenen Isocyanate werden zu den Harnstoffderivaten umgesetzt. Die analytische Auswertung erfolgt mittels High Performance Liquid Chromatography HPLC mit UV-Detektor.

Zum Allergienachweis dient der Epikutantest, der LTT-Test und der RAST-Test. Es kann gelegentlich eine chronisch obstruktive Bronchitis ohne typische arbeitsplatzabhängige Atemnotzustände isocyanatbedingt sein. Im Gegensatz zur allgemeinen Erfahrung bei Atemwegsallergien sind Augenbrennen, Augentränen und Gesichtsrötung bei der Isocyanat-Sensibilisierung eher selten; diese Symptome werden häufiger bei Reizzuständen durch akute Isocyanat-Überexposition beobachtet.

Die Lungenfunktionsprüfungen lassen bei der Frühdiagnose des Isocyanat-Asthmas oft im Stich. Viele Betroffene klagen schon über Leistungseinschränkungen und Atembeschwerden, wenn die Ergebnisse der Routine-Lungenfunktionsprüfung noch im Norm- oder Sollbereich liegen. Dabei ist allerdings kritisch anzumerken, dass die Lungenfunktionsprüfungen bei arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen (G 27) meist frühmorgens vor Arbeitsbeginn durchgeführt werden, also evtl. nach dem Abklingen einer arbeitsplatzbedingten Bronchialobstruktion. Außerdem wird nicht immer auf entsprechende Therapiekarenz vor einer solchen Untersuchung geachtet. (Im Grunde sollte jede Lungenfunktionsprüfung einen Vermerk über laufende bronchialwirksame Therapie bzw. den zeitlichen Abstand hiervon enthalten.) Angaben des zuständigen Betriebsarztes über die Ergebnisse früherer Lungenfunktionsprüfungen (und deren Verlauf) können hilfreich sein.

Das Gesamt-IgE (PRIST) ist für die Diagnostik des IC-Asthmas weitgehend bedeutungslos. Das Gesamt-IgE gibt eher Aufschluß über das Vorliegen einer atopischen Diathese oder einer polyvalenten Sensibilisierung. Im IC-Gutachtenfall kann der Gesamt-IgE-Wert jedoch Konsequenzen für die differenzialdiagnostischen Erwägungen haben. Analoges gilt für die Blut-Eosinophilie.

Auch die sog. »IC-spezifischen Antikörper« (vorwiegend IgE im IC-RAST, seltener IgG) haben nur eine beschränkte Aussagefähigkeit bei der Diagnostik des IC-Asthmas. Zunächst zeigen nur 15–41% der (weitgehend) gesicherten Fälle einen positiven RAST. Sog. »falsch-negative« RAST-Ergebnisse können mehrere Ursachen haben, z.B. liegt wohl nur einem Teil der Fälle eine spezifische IgE-Vermehrung zugrunde.

Risikobewertung

Isocyanate nehmen unter den Asthma-auslösenden niedermolekularen Chemikalien den ersten Rang ein. In England stellen sie bereits die häufigste Ursache des Berufsasthmas dar. Der Kontakt mit einer Reihe niedermolekularer Inhalationsnoxen wie Isocyanate kann akute oder chronische Gesundheitsstörungen, insbesondere von Seiten des Atemtraktes, hervorrufen. Erinnert sei an den Massenunfall durch die Freisetzung von 24 t Methylisocyanat in Bhopal.

Aber auch niedrige Konzentrationen derartiger Inhalationsnoxen sind in der Lage, Krankheitssymptome auszulösen. Mittels arbeitsplatzbezogener Expositionstests wurden beispielsweise gelegentlich asthmatische Reaktionen nach Belastung mit Isocyanatkonzentrationen gesehen, die weniger als 1/10 des derzeit gültigen MAK-Wertes betragen.

Wir müssen annehmen, dass es nach Einatmung größerer Mengen von Isocyanaten aufgrund dieses inhibitorischen Effektes zu einer Anhäufung des endogenen Bronchokonstriktors Acetylcholin im Bereich des Bronchialsystems kommt (Baur et al., 1981).

Die Wirkung von freigesetzten Isocyanaten wird am Beispiel des TDI demonstriert. TDI reizt die Haut und Schleimhäute, auf der äußeren Haut löst es Nekrosen aus. Inhalation führt zu Vergiftungserscheinungen der Atemwege. Schon geringe Konzentrationen können ein mit Bronchialasthma ähnliches Krankheitsbild auslösen (Süssmann, 1987).

Nach wiederholter Inhalation überhöhter Konzentrationen kann es zur Sensibilisierung des Bronchialsystems kommen (Isocyanatasthma entweder durch immunologische oder pharmakologische Mechanismen) und/oder zur Verschlechterung der Lungenfunktion (Henschler, 1988; Roth/Dauderer, 1988). Es sei bemerkt, dass am 5.12.1984 der Verfasser auf Wunsch der indischen Regierung im Auftrag des Auswärtigen Amtes als einziger ausländischer beratender Arzt bei dem Akutunfall in Bhopal mit Methylisocyanat tätig war. Damals starben 3000 Personen sofort an den Folgen des Unfalls und ca. 300.000 erlitten Spätfolgen toxischer und allergischer Natur (Strubelt, 1989).

Inzwischen werden monomere Isocyanate nur noch in der Kunststoffindustrie verwendet, in der Lack- und Klebstoffindustrie werden ausschließlich ungefährliche Isocyanate eingesetzt. Aus chemischen Gründen müssen die Polymere immer noch gewisse Konzentrationen der gefährlichen Monomeren enthalten.

Es stehen aber heute Verfahren zur Verfügung, mit denen der Monomerenanteil auf unter 0,2% der Gesamt-Isocyanatkonzentration heruntergedrückt werden kann (Schüler, 1987).

Bei Wohngiften muss man besonders das toxikologische Gesetz berücksichtigen: Je länger die Einwirkungszeit, desto kleinere Giftkonzentrationen rufen die gleiche Giftwirkung hervor. LC₅₀ (Ratte) ist bei einer Einwirkungszeit von 1 Stunde 66 ppm, hingegen 14 ppm bei einer Einwirkungszeit von 4 Stunden.

Bei noch größeren Einwirkungszeiten, von z.B. Wochen oder Monaten, sind die notwendigen Giftkonzentrationen weitaus geringer (Weber, 1987).

Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen:

Diese haben folgende Ziele:

1. Ausschluß gefährdeter Personen von jeglichem Isocyanat-Kontakt. Hierzu gehören Personen mit bronchialer Übererregbarkeit (Asthmatiker, chronische Bronchitiker) und auch sog. Atopiker (Personen mit erblicher Disposition für Allergien).
2. Vorübergehende Isocyanat-Karenz für ca. 3 Monate nach schweren Überexpositionen, nach denen vorübergehende Bildung spezifischer Antikörper im RAST nachgewiesen werden kann (latente Sensibilisierung; Karol).
3. Frühzeitige Erkennung von Erkrankungen. Nach unserer Erfahrung sind hierbei die anamnestischen Angaben der Betroffenen aufschlussreicher, weil sensibler als alle Lungenfunktionsprüfungen.

Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen bei Isocyanat-Beschäftigten sind in der Bundesrepublik Deutschland nach dem Grundsatz G 27 der Berufsgenossenschaften vor Aufnahme jeglicher Isocyanat-

Beschäftigung und danach alle 3–24 Monate vorgeschrieben.

Prophylaxe:

Aus neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen über die Atemwegserkrankungen durch Isocyanate (Schwellenwerte für Sensibilisierung; Hautresorption; Biomonitoring; Bedeutung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität usw.) werden Strategien zur Verhütung abgeleitet:

1. Vermeidung von Überexposition: Der Kurzzeitwert ist bei Isocyanaten identisch mit dem doppelten MAK-Wert: 0,005ppm.
2. Arbeitsmedizinische Voruntersuchung nach G 26: Ausschluss gefährdeter Personen, vorübergehende Isocyanat-Karenz nach schwerer Überexposition, frühzeitige Aufdeckung von Erkrankungen.
3. Information: umfassende Kennzeichnung der Produkte, Merkblätter für den Anwender über Gesundheitsgefährdung und Arbeitsschutz, Hinweise in Sicherheitsdatenblättern auf arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Informationsveranstaltungen für Anwender. Notfallübungen; Abklärung von Erkrankungsfällen mit Schlussfolgerungen für die Verhütung (Diller).
 - a. Konsequente Produktkennzeichnung (»Enthält Isocyanate«) einschließlich Warnsätzen.
 - b. Merkblätter über Gesundheitsgefährdung und Arbeitsschutz müssen jeden Anwender erreichen.
 - c. Informationsveranstaltungen für jeden Anwender über Gesundheitsgefährdung und Arbeitsschutz beim Umgang mit Isocyanaten, einschließlich Training des normalen Umgangs und Schulung für Störfälle. Sie können entweder von den Produktherstellern oder von Berufsgenossenschaften durchgeführt werden. In den USA beteiligen sich die Gewerkschaften daran und verleihen ein entsprechendes Diplom. Um Wettbewerbsverzerrungen zu vermeiden, können solche Schulungen unter ein größeres Rahmenthema gestellt werden, z.B. »Spritzlackieren«.
 - d. Die Sicherheitsdatenblätter sollten Hinweise auf arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen enthalten.
 - e. Aus jedem Erkrankungsfall müssen Maßnahmen zur Prophylaxe gezogen werden.
 - f. Auf jedem Fachkongress über chemisch-technische Aspekte der Isocyanate oder Polyurethane sollten auch Fragen der Arbeitssicherheit, des Arbeitsschutzes und der Arbeitsmedizin behandelt werden, um das Problembewusstsein zu schärfen (Diller).

Kasuistik:

1. Fall:

N. G., 44 Jahre, w.

Anamnese:

Am 6.6.88 Schnellversiegelung eines Holzfußbodens (Pitch-pine Langriemen) in Wohnraum, Schlafzimmer, Flur sowie eines Korkplattenbodens in der Küche mit LOBADUR MULTIGRUND 2x und LOBA 6020 RAPID (Lack). Lüftung bis zum Einzug am 15.06.88, dennoch sehr starker Geruch in der Wohnung. Seit Ende 8/88 werden diese Räume nicht mehr genutzt.

Symptome:

Neu aufgetretene Beschwerden seit 6/88: sehr starke Atembeschwerden, sehr starker Hustenreiz, sehr starke körperliche Leistungsschwäche, Nervosität, unregelmäßig starke Periode, sehr starkes nächtliches Schwitzen, Trockenheitsgefühl an Haut und Schleimhäuten von Augen, Mund, Nase, sehr starke Augenreizungen, sehr starke Augenentzündungen, sehr starke Benommenheit, Blähungen, starkes Brennen im Hals-Nasen-Rachenraum, starker Druck auf der Brust, starke Durchblutungsstörungen, starker Durchfall, starke Ekzeme, Empfindungsstörungen: sehr starke Taubheit der Hände u. Füße, ebenso sehr starkes Kribbeln, Entzündungen der Munschleimhäute, sehr starker Brechreiz und Erbrechen.

Selbsthilfegruppe:

Selbsthilfegruppe Isocyanatgeschädigte Nelly Gruber

Brüelstraße 15, 78462 Konstanz

Literatur

Adams, W.F.G. (a): Brit. J. Industr. Med. 32: 72 (1975)

Adams, W.F.G. et al. (b): Lancet, June 17, 1978

Allard, C., Cartier, A., Ghezzi, H., Malo, J.L.: Occupational asthma due to Various Agents. Chest 96: 1046-1049 (1989)

Bader, E.W.: E. Holstein, Arbeitsmed. Tagung Dresden 1955 »Berufliche Erkrankungen durch Lösemittel«. A. Barth, Leipzig (1955)

Ball, G.W., Redman, R.P.: Spanplatten - Heute Morgen (Int. Spanplatten-Symp., publ. 1979) 121-126 (1978)

Baur, X., et al.: Berufsbedingtes Asthma bronchiale durch Isocyanate, Phatalsäureanhydrid u.a. niedermolekulare Chemikalien. Frauen in der Arbeitswelt, 26. Jahrestagung der Dt. Ges. für Arbeitsmedizin e.V., Gentner-Verlag Stuttgart, 235-238, (1986)

Baur, X. et al.: Untersuchungen über Toluylendiisocyanat (TDI) als Antigen und klinisch relevanter Enzyminhibitor, Epid. Ansätze im Bereich Arbeitsmedizin; Bericht über die 21. Jahrestagung der Dt. Ges. für Arbeitsmedizin e.V., ED Schäcke, G., Stollenz E., Gentner-Verlag Stuttgart 209-215 (1981)

Baur, X. et al.: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin, 369 (1980)

Baur, X. et al.: Zbl. Arbeitsmedizin 4, 104 (1980)

Baur, X., Fruhman, G. (b): Proc. Conf. German Soc. Occup. Health, S. 81, Gentner-Verlag, Stuttgart (1983)

Baur, X. et al. (c): Proc. Conf. German Soc. Occup. Health, S. 369, Gentner-Verlag, Stuttgart (1980)

Belin, L. et al. (c): Brit. J. Industr. Med. 40: 251 (1983)

Bernstein, I.L.: J. Allergy Clin. Immunol. 70: 24 (1982)

Berzins, V.: Aktual Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Prom-sti. Sel'sk Khoz. 134-136 (1984)

Blake, B.L. et al.: J. Coll. Radiol. Austr. 9: 45 (1965)

Brochhagen, F.K., Hauptmann, G.: Zbl. Arbeitsmed., 35, 70 (1985)

Brooks, S.M.: J. Allergy Clin. Immunol. 70, 56 (1982)

Brown, W. et al.: Tox. appl. Pharmacol. 63: 45 (1982)

Bruckner, H. et al.: Arch. Environ. Health 16: 619 (1968)

Brugsch, H.G., Elkins, H. B.: Toluene diisocyanate (TDI) toxicity, New England J. Med. 268, 353-357 (1963)

Bundesregierung, Unterrichtung, Drucksache 11/613, Sachgebiet 2129: Luftverunreinigung in Innenräumen, Sondergutachten des Rates von Sachverständigen für Umweltfragen v. Mai 1987, Verlag Dr. Huber, Bonn. S.

25/26.

Butcher, B. T. et al.: Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: Immunologic and inhalation challenge studies, *J. Allergy clin. Immunol.* 58, 89-100 (1976)

Butcher, B.T. et al.: Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate (TDI) - sensitive workers. *J. Allergy clin. Immunol.* 64, 146-152 (1977)

Butcher, B.T. et al.: *J. Allergy clin. Immunol.* 59, 223 (1977)

Butcher, B.T. et al.: Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am. rev. resp., Dis.* 411-421 (1977)

Butcher, B.T. (a): *J. Allergy Clin. Immunol.* 59: 223 (1977)

Butcher, B.T. et al. (b): *Allergy Clin. Immunol.* 70: 231 (1982)

Butcher, B.T. et al. (c): *J. Allergy Clin. Immunol.* 64: 146 (1979)

Butcher, B.T.: *Eur. J. Despir., Dis.* 63(Suppl. 123): 78-81 (1982)

Butcher, B.T., Salvaggio, J.E., O'Neil, C.E., Weil, H., Garg, O.: *J. Allergy Clin. Immunol.* 59: 223 (1977)

Butcher, B.T., Jones, R.N., O'Neil, C.E., Glindmayer, H.W., Diem, J.E., Dharmarajen, V., Weill, H., Salvaggio, J.E.: Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am. Rev. Resp. Dis.* 116: 411-421 (1977)

Butcher, B.T., Karr, R.M., O'Neil, C.E., Wilson, M.R., Dharmarajan, V., Salvaggio, J.E., Weill, H.: Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate (TDI) - sensitive workers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64: 146-152 (1979)

Butcher, B.T., Salvaggio, J.E., Weill, H., Ziskind, M.M.: Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: Immunologic and inhalation challenge studies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58: 89-100 (1976)

Carroll, K.B., Secombe, C.J.P., Pepys, J.: Asthma due to non-occupational exposure to toluene di-isocyanate. *Clinical Allergy* 6: 99-104 (1976)

Catenacci, G. et al.: *Lav. Umato* 24: 73 (1972)

Charles, J. et al.: *Thorax* 31: 127 (1976)

Chester, E. et al.: *Chest* 75: Suppl. 230 (1979)

Cibulas, W. et al.: *Am. Rev. Resp. Dis.* 129: A 159 (1981)

Cockcroft, D.W.: Acquired persistent increase in nonspecific bronchial reactivity associated with isocyanate exposure. *Ann. Allergy* 48: 93-95 (1982)

Dauderer, M.: Lösungsmittelvergiftungen, Ecomed, München-Zürich (1989).

Davies, R.J.: Allergic lung disease. *Br. J. Hosp. Med.* 22, 136-150 (1979)

Davies, R.J.: *Allergy Clin. Immunol.* 60: 223 (1978)

Decoufle, J.: Protection of the sensitive individual, ACGIH Symposium Series, Vol. 3, 1982

Diem, J.E. et al.: *Am. Rev. Resp. Dis.* 126: 420 (1982)

Diller, W.F.: Das Spektrum der Diisocyanat-bedingten Broncheo-Pneumopathien, *Zentralblatt Arbeitsmedizin* 35 Nr. 3, 66-69 (1985)

- Diller, W.F.: Strategien zur Verhütung von Isocyanat-Erkrankungen: 12. Intern. Kolloquium f. die Verhütung von Arbeitsunfällen u. Berufskrankheiten in der chem. Industrie, Frankfurt, 6.-8. Juni 1988.
- Diller, W.F. (a): Proc. 8 Internat. Conf. Occup. Health Chemical Ind., (Medichem) Tokyo (1980)
- Diller, W.F., Herbert, E. (b): Zbl. Arbeitsmed. 32: 128 (1982)
- Diller, W.F. et al. (c): Arch. Toxicol. (im Druck)
- Duncan, B.L. et al.: Americ. Industr. Hyg. Ass. J. 23: 447 (1962)
- Dundurs, J., Audere, A.: Aktual. Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Prom-sti. Sel'sk. Khoz 52-54 (1984)
- Ehrlicher, H. (a): Pneumologie 150: 155 (1974)
- Ehrlicher, H., Brochhagen, F.K. (b): Proc. Plastic Rubber Inst. Conf. London (1976)
- Elkins, H.B. et al.: Amer. industr. Hyg Ass.J. 23, 447 (1962)
- Elkins, H.B. et al.: Am. Ind. Hyg. Ass. J. 23: 265 (1962)
- Fink, J.N., Schlueter, D.P.: Am. Rev. Resp. Dis. 118: 955 (1978)
- Franzinelli, A. et al.: Med. Lavoro 69: 163 (1978)
- Friebel, H., Luechtrath, H.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 227: 93 (1955)
- Friedmann, S.A.: Am. Rev. Resp. Dis. 125: 759 (1982)
- Fuchs, S., Valade, P.: Arch. Mal. Prof. 12: 191 (1951)
- Gandevia, B.: Brit. J. Industr. Med. 20, 204-209 (1963)
- Ganz, H., Mayer, E.: Zbl. Arbeitsmedizin u. Arbeitsschutz 4, 42-44 (1954)
- Henschler, D. et al.: Arch. Toxikol. 19: 364 (1962)
- Henschler, D.: Gesundheitsschäd. Arbeitsstoffe (Toluylendiisocyanat), Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlags GmbH, Weinheim Band Nr. 2, 1972/1988
- Johns, W.E.: Proceedings of Washington State. University International Symposium on Particleboard 14: 177-184 (1980)
- Karol, M.H.: Occup. Med., 23, 741 (1981). Tox. Appl Pharmakol., 58 (1981). Tox. Appl. Pharmakol. 68, 229 (1963)
- Karol, M.H.: Respiratory Effects of inhaled isocyanates, Critical reviews in toxicology, Vol. 16, 4, Pittsburgh, 349-379 (1986)
- Keller, J.: Zbl. Arbeitsmed. 35, 74 (1985)
- Kühn, R., Birett, K.: Gefährliche Arbeitsstoffe, Band Nr. 6, Ecomed München-Zürich (1988)
- Lagier F., Malo, J.L., Cartier, A.: L'asthme professeonnel au Quebec. Rev. Mal. respir., 6. Suppl. 2: 90 (1989)
- Lee, H.S., Wang, Y.T., Phoon, W.H., Poh, S.C.: Occupational Asthma due to Isocyanates in Singapore. Singapore Med. J. 31: 434-438 (1990)
- Lidberg, Z.Y., Komina, A.A.: Aktual Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Prom-sti. Sel'sk Khoz. 161-166 (1984)

Lob, M.: Schweiz. med. Wschr. 102: 647 (1972)

Lozewicz, S., Assoufi, B.K., Hawkins, R., Newman Taylor, A.J.: Outcome of asthma induced by isocyanates. Brit. J. Dis. Chest 81, 14-22 (1987)

Lubach, D.: Erkrankung durch Diisocyanate, Dermatosen 26, Nr. 6, 184-187 (1978)

Luo, J.C., Nelsen, K.G., Fischbein, A.: Persistent reactive airway dysfunction syndrome after exposure to toluene diisocyanate. Brit. J. ind. Med. 47: 239-141 (1990)

Mapp, C.E., Corona, P.C., De Marzo, N., Fabbri, L.: Persistent asthma due to isocyanates. Amer. Rev. respir. Dis. 137, 1326-1329 (1988)

Marutzky, R.: Holzklebstoffe u. Formaldehyd, Adhäsion 12/84, Mitteilung 392 (1985)

Marutzky, R.: Adhaesion 28(12): 10-15 (1984)

McKerrow, C.B. et al.: Proc. roy. Soc. Med. 63: 376 (1970)

Moeschlin, S.: Klinik u. Therapie der Vergiftungen, Thieme-Verlag Stuttgart, 256 (1986)

Moller, D.R., Mc Kay, R.K.T., Bernstein, J.L., Brooks, S.M.: Persistent airways disease caused by toluene diisocyanate. Amer. Rev. respir. Dis. 134: 175-176 (1986)

Moller, D.R., Mc Kay, R.K.T., Bernstein, J.L., Rooks, S.: Longterm follow-up of workers with TDI-asthma. Amer. Rev. respir. Dis. 129. Suppl: A 159 (1984)

National Toxicology Program: NIH Publ., NIH-83-2504: 182 (1983)

Nielsen, J., Sangö, C., Winroth, G., Hallberg, T., Skerfving, S.: Systemic reactions associated with polyisocyanate exposure. Scand. J. Work Environm. Health 11: 51-54 (1985)

Niewenhuis, R. et al.: Amer. industr. Hyg. Ass. J. 26: 143 (1965)

O'Brien, I.M., Harries, M.G., Burge, P.S., Papys, J.: Clin. Allergy 9: 1-6 (1979)

O'Brien, M. et al.: Clin. Allergy 9: 7 (1979)

O'Mara, M.M., Ernes, D.A., Hanshumaker, D.T.: Prog. Biomed. Eng. 1(Polyurethanes Biomed. Eng.): 83-92 (1984)

Omae, K. et al.: Proc. Conf. Epidem. Occup. Health, Singapore (1983)

Paggiaro, P.L., Loi, A.M., Rosso, O., Ferrante, B., Pardi, F., Roselli, M.G., Baschieri, L.: Follow-up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate (TDI). Clin. Allergy 14, 463-4196 (1984)

Perdrix, A.: Pathologie des isocyanates. Arch. mal. prof. 49: 546-554 (1988)

Peters, J.M. et al.: Arch. Environ. Health 20: 346 (1970)

Peters, J.M. et al.: Brit. J. Industr. Med. 26: 115 (1969)

Peters, J.M. et al.: Environ. Health Perspect. 11: 97 (1975)

Peters, J.M. et al.: Arch. Environ. Health 16: 642 (1968)

Peters, J.M., Murphy, R.L.H.: Hazards to health: do-it-yourself polyurethane foam. Am. Rev. Resp. Dis. 104: 432-433 (1971)

Peters, J.M., Murphy, R.L., Pagnotto, L. et al.: Arch. Environ. Health 20: 364-367 (1970)

- Pitzalis, G. et al.: Proc. Congr. naz. med. Lavoro. Sorrent (1980)
- Poddubnaya, L.T., Naumova, L.S.: Gig. Sanit. (4): 73-74 (1983)
- Porter, C.V. et al.: Am. Industr. Hyg. Ass. J. 36: 159 (1975)
- Prügger, F.: Erkrankungen durch Diisocyanate, Sichere Arbeit Nr. 2, 23-25 (1980)
- Rakow, A.B., Baier, E.J.: HSMHA Health Rep. 86: 663 (1971)
- Rampy, L.W., Loeser, E., Lyon, J.P., Carney, I.: Polyurethane: New Paths Prog., Mark., Technol., Proc. SPI Int. Techn./Mark. Conf., 6th: 413-415 (1983)
- Raulf, M., Marek, W., Borowitzki, G., Baur, X.: Untersuchungen zur Wirkung von Diisocyanat-(TDI) auf die Reaktivität von peripheren Blutzellen. 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin 1991. Berlin, 11.-14. März 1991
- Reinl, W., Schnellbacher, F.: Zbl. Arbeitsmed. 24: 106 (1974)
- Reinl, W.: Zbl. Arbeitsmed. 3, 103 (1953)
- Rosenberg, C.: Analyst 111, 1069 (1986)
- Rosenberg, N., Garnier, R., Rousselin, X., Mertz, R., Gervais, P.: Clinical and socio-professional fate of isocyanate-induced asthma. Clin. Allergy 17, 55-61 (1987)
- Roth, L., Dauderer, M.: Giftliste Band Nr. 1-4, ecomed Verlagsgesellschaft (1990)
- Saak, A., Stresemann, E.: Isozyanat-bedingte exogen-allergische Alveolitis und ungewöhnliche Ekzem-Manifestation. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 29, 256-259 (1994)
- Sakurai, H. et al.: Summary Report to III, Project FE-A-14, Nov. 15, 1987/Jan. 15, 1988.
- Sangha, G.K., Alarie, Y.: Toxicol. appl. Pharmacol. 50: 533 (1979)
- Sax, N.I.: Dangerous properties of industrial materials. Fifth Edition. Von Nostrand Reinhold Company, London, Toronto, Melbourne (1979)
- Schäcke, G. et al.: Gesundheitl. Gefährdung in der Holz- u. Möbelindustrie durch Lösemittel u. andere Arbeitsstoffe, Zbl. Arbeitsmed. 34, 200-207 (1984)
- Scheel, L.D. et al.: Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 25: 179 (1964)
- Schiwara, H.-W., von Winterfeld, I., Pflanzelt, R., Kunz, J., Köster, H.D.: Umweltmedizinische Analysen. Bremen
- Schriever, E.: Diisocyanat- und Polyurethanklebstoffe für Holz und Holzwerkstoffe. WKI-Bericht Nr. 14: 66, März 1982. Fraunhofer-Institut für Holzforschung (Wilhelm-Klauditz-Institut)
- Schüler, D.: Gesundheit u. Isocyanat, Farbe u. Lack 93. Jahrgang 1, 21 (1987)
- Schürmann, D.: Dtsch. med. Wschr. 80: 1661 (1955)
- Seidel, H., Pohle, H.: Tuberk. Arzt 14: 675 (1960)
- Shusterman D.J.: Clinical smoke inhalation injury: Systemic effects. Occup. Med. St. Art Rev. 8: 469-503 (1993)
- Smith, A.B. et al.: J. Occup. Med. 22: 327 (1980)
- Smith, d.B., Henderson, R.: J. Occup. Med. 17: 413 (1975)

Stevenson: quoted from Elkins

Süssmann, A., Kruse, H.: Gesundheitsrisiken durch thermische Zersetzungsprodukte von Kunststoffen (ISSN 0720-1761, 1982), Schriftenreihe der Untersuchungsstelle für Umwelttoxikologie des Landes Schleswig-Holstein, Kiel, 67-68 (1987)

Stevens, M.A., Palmer, R.: Proc. rev. Soc. Med. 63: 22 + 380 (1970)

Strubelt, O.: Gifte in unserer Umwelt, DVA-Verlag, Stuttgart, 80-86 (1989)

Tanaka, K., Ino, T., Sawahata, T., Mariu, S., Igaki, H., Yashima, H.: Mutat. Res. 143(1-2): 11-15 (1985)

Trenchard, H.J., Harris, W.C.: Lancet I: 404 (1963)

United Nat. Envir. Progr.: IRPTC Bulletin Vol. 9, no. 2, 35, (1989)

Vandenplas O., Cartier, A., Lesage, J., Perrault, G., Grammer, L., Malo, J.L.: Occupational asthma caused by a prepolymer but not the monomer of toluene diisocyanate (TDI). J. Allergy Clin. Immunol., June 89: 1183-1189 (1992)

Vandenplas O., Malo, J.L., Saetta, M., Mapp, C.E., Fabbri, L.M.: Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives. Brit. J. Ind. Med. 50: 213-228 (1993)

Vourmard P.A., Savolainen, H.: Séquelles neurologiques après exposition à une dégradation thermooxydative de composés de polyuréthane. Med. Wochenschr. 125: 1367-1368 (1995)

Wallenstein, G. et al.: Zur Diagnostik u. Begutachtung v. Atemtrakterkrankungen d. Isocyanate, Med. ges. Hygiene u. ihre Grenzgebiete Nr. 3, 142-145 (1977)

Wegman, D.H. et al.: J. Occup. Med. 16: 258 (1974)

Wegman, D.H. et al.: Brit. J. Industr. Med. 34: 196 (1977)

Wegman, D.H. et al.: Am. J. Industr. Med. 3: 209 (1982)

Weill, H. et al.: NIOSH Final Report 210-75-006 (1979)

Woodbury, J.W.: Industr. Med. Surg. 25: 540 (1957)

Woolrich, P.F.: Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 43: 89-97 (1982)

Zammit-Tabona, M. et al.: Am. Rev. Resp. Dis. 128: 226 (1983)

Zapp, J.A.: Arch. Industr. Hlth. 15: 324 (1957)

Zeiss, C.R.: J. Allergy Clin. Immunol. 65: 346 (1980)

Zwi, A.B.: SAMJ 67(6): 209-211 (1985)