

Toluylendiisocyanate – Addendum zur Ableitung eines BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

G. Leng¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

Toluylendiisocyanate;
2,4-Toluylendiisocyanat;
2,6-Toluylendiisocyanat; ;
Toluylendiamin; Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranzwert;
BAT-Wert

¹ *Currenta GmbH & Co. OHG, CUR-SER-GS-BLM – Institut für Biomonitoring, Kaiser-Wilhelm-Allee 80, 51368 Leverkusen*

² *Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*

³ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

⁴ *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated 2,4-toluene diisocyanate (2,4-TDI) [584-84-9], 2,6-toluene diisocyanate (2,6-TDI) [91-08-7] and toluene diisocyanates, mixture [26471-62-5] and derived a biological tolerance value (BAT value) for the combined urinary concentration of the two metabolites 2,4-toluenediamine (2,4-TDA) and 2,6-toluenediamine (2,6-TDA) to characterise the internal exposure at the workplace.

The evaluation of the BAT value was based on the relationship between 2,4-/2,6-TDI uptake by inhalation at the level of the MAK value and the corresponding urinary excretion rate of 2,4-/2,6-TDA. Biomonitoring field studies were applied in which the excretion of 2,4- and 2,6-TDA in urine of persons occupationally exposed to 2,4-/2,6-TDI was examined as well as the concentration of TDI in the air. An eight-hour exposure to the present MAK value of 0.001 ml 2,4-/2,6-TDI/m³ (7 µg 2,4-/2,6-TDI/m³) correlated with a mean urinary sum of 2,4- and 2,6-TDA concentration (after hydrolysis) of approximately 5 µg/g creatinine. Therefore, a BAT value of 5 µg Σ2,4- and 2,6-TDA (after hydrolysis)/g creatinine was evaluated. Sampling time is at the end of exposure or the end of the working shift.

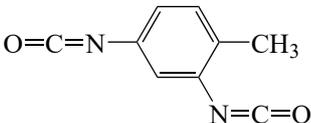
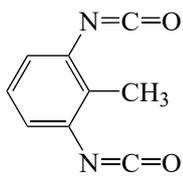
Leng G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission.
Toluylendiisocyanate – Addendum zur Ableitung eines BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Jun;6(2):Doc038.
DOI: https://doi.org/10.34865/bb58484d6_2ad

Manuskript abgeschlossen:
24 Sep 2019

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



BAT-Wert (2020)	5 µg Σ2,4- und 2,6-TDA (nach Hydrolyse)/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (2020)	0,001 ml/m³ (ppm) ≅ 0,007 mg/m³
Krebserzeugende Wirkung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2014)	Sah
Fruchtschädigende Wirkung (2020)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
Synonyme 2,4-Tolylendiisocyanat	2,4-Diisocyanato-1-methylbenzol 2,4-Diisocyanattoluol 4-Methyl-m-phenylendiisocyanat Toluol-2,4-diisocyanat
Synonyme 2,6-Tolylendiisocyanat	1,3-Diisocyanato-2-methylbenzol 2,6-Diisocyanattoluol 2-Methyl-m-phenylendiisocyanat Toluol-2,6-diisocyanat
CAS-Nummern	2,4-TDI: 584-84-9 2,6-TDI: 91-08-7 TDI, Gemisch: 26471-62-5
Formel	  $C_9H_6N_2O_2$

Tolylendiisocyanat (TDI) ist eines der weltweit wichtigsten Isocyanate. Es wird in großen Mengen in der Polyurethan-Weichschaumproduktion eingesetzt. TDI wird in der Regel als technisches Isomerengemisch eingesetzt. Hauptkomponenten sind 2,4- und 2,6-TDI. Das Verhältnis von 2,4- zu 2,6-TDI beträgt im Isomeren-Gemisch in der Regel entweder 80:20 % oder 65:35 %.

Angaben zur Bildung von Tolylendiamin (TDA) aus 2,4- und 2,6-TDI in der Luft: In einer Untersuchung zur Entstehung von TDA aus 2,4- und 2,6-TDI in der Luft wurde in einem Konzentrationsbereich von 0,36 mg/m³ bis 4,3 mg/m³ (Temperatur 27 °C, Luftfeuchtigkeit 7 bis 70 %) kein 2,4- + 2,6-TDA in der Luft nachgewiesen (Holdren et al. 1984). Bei der Generierung von Luftkonzentrationen von 2,4- und 2,6-TDI wurde auch die Konzentration von 2,4- + 2,6-TDA in der Luft bestimmt. In einem Konzentrationsbereich von 20 bis 50 µg 2,4- + 2,6-TDI/m³ wurde kein 2,4- + 2,6-TDA in der Luft nachgewiesen. Die Nachweisgrenze betrug 0,2 bis 0,5 µg 2,4- + 2,6-TDA/m³ (Brorson et al. 1989). Ebenso wurde in einem Probandenversuch nach Exposition gegen 40 µg 2,4- + 2,6-TDI/m³ kein 2,4- + 2,6-TDA (Nachweisgrenze 0,5 µg/m³) in der Luft nachgewiesen (Skarping et al. 1991).

1 Metabolismus und Toxikokinetik

TDI bildet bevorzugt Addukte mit NH_2 -, OH- und SH-Gruppen von Proteinen. Aus Isocyanaten können durch Hydrolyse zunächst die korrespondierenden Amine oder Carbaminsäureester entstehen, die über eine Abfolge weiterer Reaktionsschritte mit noch vorhandenem Isocyanat (und Feuchtigkeit) zu komplexen Polyharnstoff-Gemischen reagieren. Solch polymerisiertes, meist präzipitiertes Material hoher Molmasse wird durch mukoziliäre Clearance und verschlucken über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Die Bildung von TDA ist pH-Wert-abhängig. In der Lunge wird bei einem pH-Wert von 7 wenig TDA gebildet. Im Magen entsteht aufgrund des niedrigen pH-Werts im Bereich von 2 vergleichsweise deutlich mehr TDA. Untersuchungen deuten auf eine insgesamt geringe dermale Resorbierbarkeit von TDI hin. Die systemische Verfügbarkeit der Substanz bzw. von deren aktivem Metaboliten TDA scheint durch die hohe Reaktivität von TDI und dessen Affinität zu Strukturkomponenten der Haut erheblich gemindert. Zu beachten ist dabei aber, dass eine hohe oder längerfristige dermale Exposition möglicherweise zu einer Atemwegs-sensibilisierung führen oder dazu beitragen kann (Hartwig und MAK Commission 2021).

Neben der Bindung von TDI an Makromoleküle im Blutplasma findet bei Säugetieren auch eine Bindung an Hämoglobin statt (Mhike et al. 2016).

Bei einem Freiwilligen, der 90 Minuten lang gegen durchschnittlich $78 \mu\text{l}$ 2,4-TDI/ m^3 exponiert wurde, wurde aus einer gereinigten Hämoglobinfraction nach Hydrolyse auch noch 45 Tage nach Exposition TDA freigesetzt. Der höchste Wert wurde 14 Tage nach Beendigung der Exposition gemessen (Wilson 1995).

Metabolismus und Toxikokinetik sind ausführlich in der MAK-Begründung von 1999 dargestellt (Greim 1999), neuere Studien in der MAK-Begründung von 2021 (Hartwig und MAK Commission 2021).

2 Kritische Toxizität

Am Arbeitsplatz kann TDI sowohl inhalativ als auch dermal aufgenommen werden. Aus arbeitsmedizinischer Sicht steht die Wirkung von TDI auf den Atemtrakt im Vordergrund. Nach inhalativer Exposition wird von Husten, Bronchospasmus, Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis obliterans, Bronchopneumonie und Lungenödem berichtet. Es ist bekannt, dass eine Exposition gegen TDI zu einer spezifischen Überempfindlichkeit des Bronchialsystems führen kann („Isocyanat-Asthma“, Frühtyp, Spättyp oder dualer Typ) (Moller et al. 1986). Hierfür werden sowohl spezifische, IgE-vermittelte, als auch unspezifische Mechanismen verantwortlich gemacht. Gelegentlich wurde auch eine isolierte Überempfindlichkeit nach einmaliger hoher Exposition beschrieben und als „reactive airways dysfunction syndrome“ (RADS) klassifiziert (Shakeri et al. 2008). Die Induktion der Sensibilisierung ist individuell dosisabhängig. An TDI-sensibilisierten Probanden wurde unter Verwendung verschiedenster Expositionsmuster (Variation der Konzentration und der Dauer) gezeigt, dass für die Auslösung einer asthmatischen Reaktion die Gesamtdosis und nicht allein die Konzentration oder die Dauer von entscheidender Bedeutung ist (Vandenplas et al. 1999). Es wurde auch beschrieben, dass ein massiver großflächiger Hautkontakt mit Isocyanaten ein Isocyanat-Asthma zur Folge haben kann (Bello et al. 2007).

Aus den drei vorliegenden Kohortenstudien lassen sich keine belastbaren Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung beim Menschen ableiten (Mikoczy et al. 2004; Pinkerton et al. 2016; Sorahan und Nichols 2002). Zudem traten nach inhalativer Exposition gegen TDI keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen bei Ratte und Maus auf. Insgesamt hängt ein mögliches kanzerogenes Potential von TDI entscheidend vom Ausmaß der TDA-Bildung in vivo ab. Aus dem Tierversuch (Timchalk et al. 1994) lässt sich ableiten, dass 1,3 % des TDI nach Inhalation zu TDA metabolisiert werden. Wenn man diese Metabolisierungsrate auch für den Menschen annimmt, ist die gebildete Menge an TDA nach Exposition in Höhe des MAK-Wertes in Höhe von $7 \mu\text{g}$ TDI/ m^3 ($0,001 \text{ ml}/\text{m}^3$) um ein Vielfaches niedriger als nach oraler Gabe der kanzerogenen Dosis von $60 \text{ mg}/\text{kg}$ KG, weshalb auch keine Einstufung als Kanzerogen erfolgte (Hartwig und MAK Commission 2021). Eine ausführliche Darstellung der Toxizität von TDI findet sich in den MAK-Begründungen (Greim 1999; Hartwig und MAK Commission 2021).

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

Es liegen mehrere Studien mit Angaben sowohl zur äußeren Belastung gegen TDI als auch zur inneren Belastung mit 2,4-/2,6-TDA im Urin vor (s. [Tabelle 1](#)).

Bei neun Männern (Alter 35–45 Jahre) aus der TDI-Monomerproduktion wurde während der 8-Stunden-Schicht TDI in der Luft und TDA nach Schicht im Urin untersucht. Die TDI-Luftwerte lagen zwischen 9,5 und 94 μg 2,4-/2,6-TDI/ m^3 , wobei der Anteil an 2,6-TDI 42–87 % betrug. 20 % der aufgenommenen Menge wurde zu TDA metabolisiert, wobei auch von einer Aufnahme über die Haut ausgegangen wurde. Im Urin wurden nach einer 8-Stunden-Schicht zwischen 6,5 und 31,7 μg TDA/g Kreatinin gemessen. Dabei lag eine lineare Korrelation zwischen TDI in der Luft und TDA im Urin vor (Maitre et al. 1993).

In einem Kollektiv von 81 Beschäftigten, Alter 18–63 Jahre, 66 Männer, 15 Frauen, lag der Median der TDI-Exposition bei 4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für 2,4- und 2,6-TDI (personenbezogene Messung). Eine nicht-exponierte Kontrollgruppe von 121 Personen wurde mitgeführt. Die Urinproben wurden innerhalb der letzten vier Stunden an dem Arbeitstag gesammelt, an dem auch die Luftkonzentrationen gemessen wurden. Der Median der Messwerte im Urin betrug 9,7 μg TDA/l, wobei ein linearer Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung gefunden wurde (Sennbro et al. 2004).

In einem Kollektiv von 18 männlichen Fabrikarbeitern wurden 2,4-/2,6-TDI-Konzentrationen personenbezogen gemessen und mit den Konzentrationen von 2,4- und 2,6-TDA im Urin korreliert. Dabei wurden die Daten für Vor- und Nachschicht, sowie für 2,4- und 2,6-TDA getrennt ausgewertet. In einer mitgeführten Kontrollgruppe von 20 nicht gegen TDI exponierten Personen wurde kein 2,4- oder 2,6-TDA im Urin nachgewiesen. Eine Angabe der einzelnen gemessenen Luft- und der Urinkonzentrationen erfolgte nicht, auch Mittelwerte wurden nicht angegeben. Die Auswertung der Daten erfolgte unter verschiedenen Korrekturen (Kreatiningehalt, spezifisches Gewicht). Ein linearer Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung wurde sowohl für die Vorschicht- als auch für die Nachschichtwerte beobachtet (Sakai et al. 2005).

Bei der Untersuchung von 400 Arbeitern in fünf Polyurethanfabriken im Iran, die gegen bis zu 81 μg TDI/ m^3 exponiert waren, wurden in 100 Proben mittlere TDA-Konzentrationen im Urin (Nachschicht) von 2,95 bis 3,2 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Kreatinin gemessen. Als Kontrollgruppe dienten 100 Büroangestellte. Die Autoren gaben an, dass die gemessenen Luftkonzentrationen linear mit den Konzentrationen von TDA im Urin korrelierten. Einzelangaben der Werte erfolgten nicht (Mirmohammadi et al. 2009).

In einer Fabrik, in der Polyurethanschaum-Blöcke produziert wurden, waren von 16 Fabrikarbeitern (Alter 25–53 Jahre), die kurzzeitig auch Atemschutz und Handschuhe verwendeten, im Bereich der Schaumproduktion acht Personen gegen im Mittel 20 μg TDI/ m^3 (Messung personenbezogen) exponiert. Die Summe der 2,4- und 2,6-TDA-Konzentrationen im Urin wurde zu Beginn der Arbeitswoche und nach vier Arbeitstagen vor und nach der Schicht bestimmt. Zu Beginn der Woche betrug die TDA-Konzentrationen bei elf Personen im Urin im Mittel $2,65 \pm 1,96$ μg TDA/g Kreatinin, nach vier Tagen war der Vorschichtwert $4,32 \pm 3,12$ μg TDA/g Kreatinin und der Nachschichtwert $9,19 \pm 6,09$ $\mu\text{g}/\text{g}$. Es zeigte sich damit über die Arbeitswoche eine Akkumulation von TDA im Urin. Die Luftkonzentrationen aus der Summe von 2,4- und 2,6-TDI korrelierten linear mit den TDA-Urinkonzentrationen am Ende der Schicht (De Palma et al. 2012).

Bei neun Fabrikarbeitern wurden personenbezogene 2,4-/2,6-TDI-Konzentrationen am Freitag von im Mittel 39,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bestimmt. Urinproben wurden in vier repräsentativen Schichten an zwei aufeinander folgenden Freitagen, sowohl vor als auch nach der Schicht, und zusätzlich nach dem expositionsfreien Wochenende am jeweiligen Montag vor und nach der Schicht gesammelt. Die TDA-Konzentrationen im Urin (Nachschicht) betrug im Mittel 37,46 $\mu\text{g}/\text{l}$. Nach doppelt logarithmischer Auftragung der Luftkonzentration von TDI während der Schicht gegen die Differenz aus dem TDA-Urin-Nachschicht-Wert und dem TDA-Vorschicht-Wert, ergab sich eine lineare Korrelation ($r = 0,816$) (Geens et al. 2012).

In den folgenden Studien wurden keine Regressionsgleichungen angegeben, sie werden aber der Vollständigkeit halber hier kurz erwähnt:

Bei 17 Beschäftigten in der Weichschaum-Produktion wurden insgesamt 133 TDI-Konzentrationen in der Luft am zweiten und dritten Tag einer Arbeitswoche 5 bis 250 Minuten personenbezogen und stationär gemessen. Die Urinproben wurden zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Schicht gesammelt. Eine gute Korrelation zwischen den TDI-Konzentrationen in der Arbeitsplatzluft und den TDA-Konzentrationen im Nachschicht-Urin ergab sich, nachdem die Probenahmezeiten mit den beobachteten Konzentrationen multipliziert worden waren (Kääriä et al. 2001).

Bei unterschiedlichen Prozessen der Polyurethanbearbeitung waren 21 Beschäftigte gegen <1,75 bis maximal 14 µg TDI/m³ exponiert. Die Messungen erfolgten personenbezogen und auch stationär. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen, meistens am zweiten und dritten Tag der Arbeitswoche, wurden die Luftkonzentrationen gemessen und die Konzentrationen an TDA im Urin am Montagmorgen, sowie vor und nach der Schicht bestimmt. Die TDA-Konzentrationen lagen insgesamt über alle Schichtwerte im Bereich von <0,02 bis 0,76 nmol/mmol Kreatinin (Rosenberg et al. 2002).

Die 136 Beschäftigten aus insgesamt elf Polyurethanschaum-produzierenden Betrieben waren im Durchschnitt gegen bis zu 18,2 µg 2,4-TDI/m³ und 0,07 bis 25,2 µg 2,6-TDI/m³ exponiert (personenbezogene Messung). Für die Summe aus beiden Isomeren wurde ein Konzentrationsbereich von 0,028 bis 36,4 µg/m³ angegeben (personenbezogen, acht Stunden). Im Urin wurden Konzentrationen von bis zu 623 nmol 2,4-TDA/l (Detektionsgrenze: 0,41 nmol/l) und bis zu 353 nmol 2,6-TDA/l, sowie im Plasma bis zu 254 nmol 2,4-TDA/l und bis zu 509 nmol 2,6-TDA/l bestimmt. Die Autoren gaben an, dass die personenbezogenen TDI-Luftkonzentrationen gut mit den TDA-Konzentrationen im Urin und im Plasma korrelierten (Littorin et al. 2007).

In Polyurethanschaum-produzierenden Fabriken wurden 24 Beschäftigte untersucht. Sechs von den Arbeitern waren nur gegen TDI im Bereich von 0,4 bis 29 µg 2,4-TDI/m³ und 3,6 bis 58 µg 2,6-TDI/m³ exponiert (personenbezogene Messung). Urin- und Blutproben wurden am Montagmorgen vor der Arbeitswoche gesammelt. Die TDA-Konzentrationen im Urin lagen bei diesen Beschäftigten im Bereich von 0,5 bis 1,0 µg 2,4-TDA/l und 0,8 bis 4,7 µg 2,6-TDA/l Urin. Die Plasmaproben lagen in einem Bereich von 0,5 bis 2,0 µg 2,4-TDA/l Plasma und 2,0 bis 12 µg 2,6-TDA/l Plasma. Es wurde eine gute Korrelation zwischen den TDA-Plasmaspiegeln und den TDA-Urinspiegeln beobachtet (Tinnerberg et al. 2014).

Keine Korrelation zwischen den TDI-Konzentrationen in der Arbeitsplatzluft und den TDA-Werten im Urin wurden bei 20 Beschäftigten (Alter 23–58) in einer Polyurethanschaum-Fabrik beobachtet. Die TDA-Konzentrationen im Urin wurden vor und nach der Schicht gemessen. Die Autoren vermuteten, dass aufgrund des verwendeten Atemschutzes keine Korrelation zu beobachten war (Świerczyńska-Machura et al. 2015).

Tab. 1 TDA-Konzentrationen im Urin von beruflich gegen TDI exponierten Personen

Personen (n)	TDI in der Luft [µg/m ³]		TDA im Urin		Regressionsgleichung	TDA im Urin bei 7 µg/m ³ [µg/g Krea]	Literatur
	Bereich	Mittelwert	Bereich	Mittelwert			
9	9,5–94	k.A.	6,5–31,7 µg/g Krea	15,7 ± 8,3 µg/g Krea	$\log Y [\mu\text{g/g Krea}] = 0,5795 \log X [\mu\text{g/m}^3] + 0,3278; r = 0,91$	6,57	Maitre et al. 1993
81	<0,02–44	Median: 4	0,1–162 µg/l	Median: 9,7 µg/l, 6,9 µg/g Krea	$Y_{\text{TDA}} [\mu\text{g/l}] = 2,2 X [\mu\text{g/m}^3] + 0,1$	12,9	Sennbro et al. 2004
18	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	$Y_{2,4\text{-TDA}} [\mu\text{g/g Krea}] = 3,2 X [\text{ppb}] + 0,39; r = 0,64$ $Y_{2,6\text{-TDA}} [\mu\text{g/g Krea}] = 6,6 X [\text{ppb}] - 1,43; r = 0,91$	2,4-TDA: 3,59 2,6-TDA: 5,17 Summe: 8,76	Sakai et al. 2005
100 ^{a)}	53–81	67	k.A.	2,95–3,20 µmol/mol Krea	$Y_{\text{TDA}} [\mu\text{mol/mol Krea}] = 0,028 X [\mu\text{g/m}^3] + 1,666; r = 0,88$	2,01	Mirmohammadi et al. 2009

Tab. 1 (Fortsetzung)

Per- sonen (n)	TDI in der Luft [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		TDA im Urin		Regressionsgleichung	TDA im Urin bei $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [$\mu\text{g}/\text{g}$ Krea]	Literatur
	Bereich	Mittelwert	Bereich	Mittelwert			
16	9,04–64,96 ^{b)}	20,22 ^{b)}	k. A.	9,19 \pm 6,09 $\mu\text{g}/\text{g}$ Krea ^{c)}	$Y_{2,4+2,6 \text{ TDA}} [\mu\text{g}/\text{g Krea}] =$ $0,314 X_{2,4+2,6 \text{ TDI}} [\mu\text{g}/\text{m}^3]$ $+ 2,185; r^2 = 0,829$	4,4	De Palma et al. 2012
9	10,40–141,90	39,45	Vorsicht: 3,6–19,5 $\mu\text{g}/\text{l}$ Nachschicht: 10–142,6 $\mu\text{g}/\text{l}$	Vorsicht: 10,95 $\mu\text{g}/\text{l}$ Nachschicht: 37,46 $\mu\text{g}/\text{l}$	$Y_{\text{TDA}} [\mu\text{g}/\text{g Krea}] =$ $0,547 X [\mu\text{g}/\text{m}^3] - 1,636$	2,19	Geens et al. 2012
136	2,4-TDI: < 18,2 2,6-TDI: 0,07–25,2 Summe: 0,028–36,4	k. A.	2,4-TDA: 0,41 nmol/l (NWG)– 623 nmol/l 2,6-TDA: 0,41 nmol/l (NWG)–353 nmol/l	k. A.	Korrelation qualitativ angegeben		Littorin et al. 2007
17	Fabrik 1: < 0,2–230 Fabrik 2: < 0,2–41	1,6–76 1,7–16	Fabrik 1: 0,11–39 nmol/ mmol Krea Fabrik 2: < 0,05–7,1 nmol/ mmol Krea	k. A. k. A.	gute Korrelation nach Multiplikation der Probenahmezeiten mit den beobachteten Konzentrationen		Kääriä et al. 2001
21	< 1,75–14	k. A.	< 0,02–0,76 nmol/ mmol Krea	0,23 nmol/mmol Krea	k. A.		Rosenberg et al. 2002
6 ^{d)}	2,4-TDI: 0,4–29 2,6-TDI: 3,6–58	k. A.	2,4-TDA: 0,5–1,0 $\mu\text{g}/\text{l}$ 2,6-TDA: 0,8–4,7 $\mu\text{g}/\text{l}$	Median 2,4-TDA: 0,5 $\mu\text{g}/\text{l}$ Median: 2,6-TDA: 1,7 $\mu\text{g}/\text{l}$	gute Korrelation zwischen den TDA- Plasmaspiegeln und den TDA-Urinspiegeln		Tinnerberg et al. 2014
20	n = 10: 0,6–11,3 n = 3: 0,2–6,5 n = 2: 9,9–41,5 n = 5: 0,3–58,7	3,7 3,6 25,7 26,3	< NWG–1,9 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea 0,6–2,1 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea 1,7–3,9 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea 0,2–2,9 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea	0,6 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea 1,1 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea 3,0 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea 1,0 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ Krea	keine Korrelation, vermutlich wegen Verwendung von Atemschutz		Świerczyńska- Machura et al. 2015

a) 400 Arbeiter untersucht, Proben von 100 Arbeitern; b) n = 8; c) n = 11; d) 24 Arbeiter in der Studie, 6 nur gegen TDI exponiert
k. A.: keine Angabe; Krea: Kreatinin; NWG: Nachweisgrenze

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Es ist nicht möglich, für die Konzentration an TDA im Urin eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufzustellen. Der Nachweis von 2,4-/2,6-TDA im Urin ist als reiner Belastungsmarker zu sehen. Als Effektmarker kann der Nachweis von TDI-spezifischem IgE gesehen werden, auch wenn bisher keine Korrelation zur Expositionshöhe oder zur Beanspruchung (Symptome wie Nasenlaufen, Husten, Asthma bronchiale) hergestellt werden konnte.

4 Auswahl der Indikatoren

Der Nachweis von TDA (2,4-/2,6-TDA) nach Hydrolyse im Urin hat sich zum Nachweis einer TDI-Belastung bewährt (Brorson et al. 1991; Geens et al. 2012; Leng et al. 2015; Lind et al. 1996; Rosenberg et al. 2002; Sennbro et al. 2004). Auf Basis des Markers TDA ist es allerdings nicht möglich, zwischen einer zeitgleichen Exposition durch TDI und TDA zu unterscheiden.

Ein weiterer Marker einer TDI-Belastung ist das entsprechende Hämoglobinaddukt im Blut (Mhike et al. 2016; Wilson 1995). Hiermit lässt sich die Belastung der letzten drei Monate nachweisen. Die wenigen Daten reichen derzeit allerdings für eine Grenzwertableitung nicht aus.

5 Untersuchungsmethoden

Für die Bestimmung von 2,4-/2,6-TDA im Urin liegen geprüfte Methoden der Arbeitsgruppe „Biomonitoring“ vor (Cocker et al. 2017; Lewalter et al. 1994, 2000). In Anlehnung an diese Methoden wurden GC-MS-Methoden entwickelt (Sennbro et al. 2003). Urin wird mit konzentrierter Salzsäure oder Natriumhydroxid hydrolysiert, um 2,4-TDA sowie 2,6-TDA zu erzeugen. Die Diamine werden mit Toluol extrahiert und anschließend derivatisiert (z. B. mit Heptafluorbuttersäureanhydrid). TDA wird mit einer Nachweisgrenze von 0,1 µg/l im Urin erfasst.

6 Hintergrundbelastung

Ein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) wurde bisher weder für 2,4-TDI (Nasterlack 2010 a) noch für 2,4-TDA (Nasterlack 2010 b) festgelegt. Bei einem nicht exponierten Kollektiv von 120 Personen fanden Sennbro et al. (2005) TDA-Werte, deren Median unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l lag und die ein Maximum von 0,4 µg/l aufwiesen.

7 Evaluierung

In einigen der vorliegenden Studien sind Gleichungen zur Korrelation zwischen den TDI-Konzentrationen in der Luft und den 2,4-/2,6-TDA-Konzentrationen im Urin angegeben:

In der Studie von Maître et al. (1993) zeigte sich eine gute Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung ($r = 0,91$). Die Gleichung wurde mit $\log Y = 0,5795 \log X + 0,3278$ angegeben. Legt man den MAK-Wert von 7 µg TDI/m³ zugrunde, errechnet sich ein TDA-Wert im Urin von 6,57 µg TDA/g Kreatinin.

In der Studie von Sennbro et al. (2004) wurde die Gleichung für die Korrelation zwischen TDI-Werten in der Luft und TDA-Werten im Urin mit $Y_{\text{TDA}} [\mu\text{g/l}] = 2,2X + 0,1$ angegeben. Für eine Belastung in Höhe des MAK-Wertes von 7 µg TDI/m³ ergibt sich ein TDA-Wert im Urin von 15,5 µg/l Urin. Bei einem angenommenen medianen Kreatiningehalt von 1,2 g/l und einem Konversionsfaktor von 0,83 (Bader et al. 2020) ergibt sich hieraus ein TDA-Wert von 12,9 µg TDA/g Kreatinin.

In der Studie von Sakai et al. (2005) wurden zwei Gleichungen für die beiden Isomeren angegeben: $Y_{2,4\text{-TDA}} [\mu\text{g/g Kreatinin}] = 3,2X [\text{ppb}] + 0,39$ und $Y_{2,6\text{-TDA}} [\mu\text{g/g Kreatinin}] = 6,6X [\text{ppb}] - 1,43$. Unter Annahme einer TDI-Belastung in Höhe von 7 µg/m³ (≈ 1 ppb) erhält man Werte für 2,4-TDA von 3,59 µg/g Kreatinin und für 2,6-TDA von 5,17 µg/g Kreatinin, aus denen sich ein Summenwert von 8,76 µg TDA/g Kreatinin ergibt.

In der Studie von Mirmohammadi et al. (2009) wurde eine Korrelationsgleichung mit $Y_{\text{TDA}} [\mu\text{mol/mol Kreatinin}] = 0,028X + 1,666$ angegeben. Bei einer TDI-Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 7 µg/m³ erhält man durch die Regressionsgleichung einen Wert von 1,862 µmol TDA/mol Kreatinin. Bei einer Molmasse für TDA von 122,17 g/mol und für Kreatinin von 113,12 g/mol entspricht dies 2,01 µg TDA/g Kreatinin.

De Palma et al. (2012) gaben in ihrer Studie folgende Gleichung für die Korrelation zwischen äußerer TDI- und innerer TDA-Exposition an: $Y_{2,4+2,6 \text{ TDA}} [\mu\text{g/g Kreatinin}] = 0,314 X_{2,4+2,6 \text{ TDI}} [\mu\text{g/m}^3] + 2,185$. Für eine Luftbelastung in Höhe des MAK-Wertes von $7 \mu\text{g/m}^3$ ergibt sich ein Wert von $4,4 \mu\text{g/g Kreatinin}$.

Geens et al. (2012) gaben in ihrer Studie folgende Korrelationsgleichung an: $Y_{\text{TDA}} [\mu\text{g/g Kreatinin}] = 0,547 X [\mu\text{g/m}^3] - 1,636$. Aus dieser Korrelation ergibt sich bei einer Luftbelastung in Höhe des MAK-Wertes von $7 \mu\text{g/m}^3$ ($\approx 1 \text{ ppb}$) ein TDA-Wert im Urin von $2,19 \mu\text{g TDA/g Kreatinin}$.

Die Ergebnisse dieser Studien führen im Mittel zu einem Wert von $6,13 \mu\text{g } 2,4/2,6\text{-TDA/g Kreatinin}$. Dieser Wert liegt in derselben Größenordnung wie der Biological Exposure Index (BEI) von $5 \mu\text{g/g Kreatinin}$ der American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 2016) und wie der Biological Monitoring Guidance Value (BMGV) von $1 \mu\text{mol Isocyanat-Diamin/mol Kreatinin}$ (entsprechend $4 \mu\text{g/g Kreatinin}$) des HSE's Health & Safety Laboratory (Cocker 2011).

Auf dieser Basis wird in Korrelation zum MAK-Wert in Höhe von $7 \mu\text{g TDI/m}^3$ ein

BAT-Wert von $5 \mu\text{g } \Sigma 2,4\text{- und } 2,6\text{-TDA (nach Hydrolyse)/g Kreatinin}$

abgeleitet. Die Probenahme erfolgt am Expositions- bzw. Schichtende.

TDI wurden der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da der BAT-Wert in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde, ist bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von $5 \mu\text{g } \Sigma 2,4\text{- und } 2,6\text{-TDA (nach Hydrolyse)/g Kreatinin}$ keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.

8 Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von $0,3$ bis 3 g/l liegen sollte (Bader und Ochsmann 2010). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2016) Toluene diisocyanate-2,4 or 2,6- or mixture of isomers. In: Documentation of TLVs and BEIs. ACGIH, Cincinnati, OH
- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Bader M, Jäger T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2020) Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin – Addendum zur Konversion von volumen- bzw. kreatininbezogenen Analyseergebnissen. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 5(4): Doc085. DOI: <https://doi.org/10.34865/bbgeneral05d0017>
- Bello D, Herrick CA, Smith TJ, Woskie SR, Streicher RP, Cullen MR, Liu Y, Redlich CA (2007) Skin exposure to isocyanates: reasons for concern. Environ Health Perspect 115(3): 328–335. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.9557>

- Brorson T, Skarping G, Renman L, Sangö C (1989) Test atmospheres of diisocyanates with special reference to controlled exposure of humans. *Int Arch Occup Environ Health* 61(8): 495–501. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00683118>
- Brorson T, Skarping G, Sangö C (1991) Biological monitoring of isocyanates and related amines. IV. 2,4- and 2,6-toluediamine in hydrolysed plasma and urine after test-chamber exposure of humans to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 63(4): 253–259. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00386374>
- Cocker J (2011) Biological monitoring for isocyanates. *Ann Occup Hyg* 55(2): 127–131. DOI: <https://doi.org/10.1093/annhyg/meq083>
- Cocker J, Jones K, Leng G, Gries W, Budnik LT, Müller J, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2017) Hexamethylendiisocyanat, 2,4-Toluylendiisocyanat, 2,6-Toluylendiisocyanat, Isophorondiisocyanat und Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat – Bestimmung von Hexamethyldiamin, 2,4-Toluyldiamin, 2,6-Toluyldiamin, Isophorondiamin und 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Urin mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie. *MAK Collect Occup Health Saf* 2(3): 1436–1458. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi82206d0022>
- De Palma G, Cortesi I, Ghitti R, Festa D, Bergonzi R, Apostoli P (2012) Biological monitoring as a valid tool to assess occupational exposure to mixtures of 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Med Lav* 103(5): 361–371
- Geens T, Dugardin S, Schockaert A, De Cooman G, van Sprundel M (2012) Air exposure assessment of TDI and biological monitoring of TDA in urine in workers in polyurethane foam industry. *Occup Environ Med* 69(2): 93–98. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.2011.064840>
- Greim H (Hrsg) (1999) Toluylendiisocyanate. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 28. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb58484ismd0028>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Toluylendiisocyanate. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(2): Doc029. DOI: https://doi.org/10.34865/mb58484ismd6_2ad
- Holdren MW, Spicer CW, Riggin RM (1984) Gas phase reaction of toluene diisocyanate with water vapor. *AIHA J* 45(9): 626–633. DOI: <https://doi.org/10.1080/15298668491400377>
- Kääriä K, Hirvonen A, Norppa H, Piirilä P, Vainio H, Rosenberg C (2001) Exposure to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate (TDI) during production of flexible foam: determination of airborne TDI and urinary 2,4- and 2,6-toluediamine (TDA). *Analyst* 126(7): 1025–1031. DOI: <https://doi.org/10.1039/b102022f>
- Leng G, Rühl R, Heine V, Kersting K (2015) Isocyanatmonitoring bei Parkettlegern. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 50: 508–514
- Lewalter J, Biedermann P, Angerer J, Müller G, Schaller KH (1994) Aromatische Amine (Anilin, o-, m-, p-Toluidin, 4-Chlor-o-toluidin, 2,4- und 2,6-Toluyldiamin, 4-Aminodiphenyl, 4,4'-Diaminodiphenylmethan). In: Angerer J, Schaller KH, Greim H (Hrsg) *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe*, Bd 2: Analysen in biologischem Material, 11. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi6253d0011>
- Lewalter J, Gries W, Angerer J, Sabbioni G (2000) Hämoglobinaddukte aromatischer Amine: Anilin, o-, m- und p-Toluidin, o-Anisidin, p-Chloranilin, α - und β -Naphthylamin, 4-Aminodiphenyl, Benzidin, 4,4'-Diaminodiphenylmethan, 3,3'-Dichlorbenzidin. In: Angerer J, Schaller KH, Greim H (Hrsg) *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe*, Bd 2: Analysen in biologischem Material, 14. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi6253d0014>
- Lind P, Dalene M, Skarping G, Hagmar L (1996) Toxicokinetics of 2,4- and 2,6-toluediamine in hydrolysed urine and plasma after occupational exposure to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Occup Environ Med* 53(2): 94–99. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.53.2.94>
- Littorin M, Axmon A, Broberg K, Sennbro C-J, Tinnerberg H (2007) Eye and airway symptoms in low occupational exposure to toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 33(4): 280–285. DOI: <https://doi.org/10.5271/sjweh.1144>
- Maitre A, Berode M, Perdrix A, Romazini S, Savolainen H (1993) Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 65(2): 97–100. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00405726>
- Mhike M, Hettick JM, Chipinda I, Law BF, Bledsoe TA, Lemons AR, Nayak AP, Green BJ, Beezhold DH, Simoyi RH, Siegel PD (2016) Characterization and comparative analysis of 2,4-toluene diisocyanate and 1,6-hexamethylene diisocyanate haptenated human serum albumin and hemoglobin. *J Immunol Methods* 431: 38–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.02.005>
- Mikoczy Z, Welinder H, Tinnerberg H, Hagmar L (2004) Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry: updated findings 1959–98. *Occup Environ Med* 61(5): 432–437. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.2003.009712>
- Mirmohammadi M, Hakimi Ibrahim M, Ahmad A, AlKarkhi AFM, Esa N, Kadir MOA, Mohammadyan M, Mirashrafi SB (2009) Indoor air pollution study on toluene diisocyanate (TDI) and biological assessment of toluene diamine (TDA) in the polyurethane industries. *World Appl Sci J* 6(2): 242–247
- Moller DR, Brooks SM, McKay RT, Cassidy K, Kopp S, Bernstein IL (1986) Chronic asthma due to toluene diisocyanate. *Chest* 90(4): 494–499. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.90.4.494>
- Nasterlack M (2010 a) 2,4-Toluylendiisocyanat. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*, 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb58484d0017>
- Nasterlack M (2010 b) Addendum zu 2,4-Toluyldiamin. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*, 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb9580d0017>

- Pinkerton LE, Yiin JH, Daniels RD, Fent KW (2016) Mortality among workers exposed to toluene diisocyanate in the US polyurethane foam industry: Update and exposure-response analyses. *Am J Ind Med* 59(8): 630–643. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.22622>
- Rosenberg C, Nikkilä K, Henriks-Eckerman M-L, Peltonen K, Engström K (2002) Biological monitoring of aromatic diisocyanates in workers exposed to thermal degradation products of polyurethanes. *J Environ Monit* 4(5): 711–716. DOI: <https://doi.org/10.1039/b206340a>
- Sakai T, Morita Y, Roh J, Kim H, Kim Y (2005) Improvement in the GC-MS method for determining urinary toluene-diamine and its application to the biological monitoring of workers exposed to toluene-diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 78(6): 459–466. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0571-9>
- Sennbro CJ, Lindh CH, Tinnerberg H, Gustavsson C, Littorin M, Welinder H, Jönsson BAG (2003) Development, validation and characterization of an analytical method for the quantification of hydrolysable urinary metabolites and plasma protein adducts of 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate, 1,5-naphthalene diisocyanate and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Biomarkers* 8(3–4): 204–217. DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750031000090660>
- Sennbro CJ, Lindh CH, Tinnerberg H, Welinder H, Littorin M, Jönsson BAG (2004) Biological monitoring of exposure to toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 30(5): 371–378. DOI: <https://doi.org/10.5271/sjweh.825>
- Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jönsson BAG (2005) Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health* 78(7): 541–546. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0619-5>
- Shakeri MS, Dick FD, Ayres JG (2008) Which agents cause reactive airways dysfunction syndrome (RADS)? A systematic review. *Occup Med (Lond)* 58(3): 205–211. DOI: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqn013>
- Skarping G, Brorson T, Sangö C (1991) Biological monitoring of isocyanates and related amines. III. Test chamber exposure of humans to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 63(2): 83–88. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00379069>
- Sorahan T, Nichols L (2002) Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1958–98. *Occup Environ Med* 59(11): 751–758. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.59.11.751>
- Świerczyńska-Machura D, Brzeźnicki S, Nowakowska-Świrta E, Walusiak-Skorupa J, Wittczak T, Dudek W, Bonczarowska M, Wesolowski W, Czerczak S, Pałczyński C (2015) Occupational exposure to diisocyanates in polyurethane foam factory workers. *Int J Occup Med Environ Health* 28(6): 985–998. DOI: <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00284>
- Timchalk C, Smith FA, Bartels MJ (1994) Route-dependent comparative metabolism of [14C]toluene 2,4-diisocyanate and [14C]toluene 2,4-diamine in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 124(2): 181–190. DOI: <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1022>
- Tinnerberg H, Broberg K, Lindh CH, Jönsson BAG (2014) Biomarkers of exposure in Monday morning urine samples as a long-term measure of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health* 87(4): 365–372. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0872-y>
- Vandenplas O, Delwiche JP, Staquet P, Jamart J, Bernard A, Boulanger J, Delaunois L, Sibille Y (1999) Pulmonary effects of short-term exposure to low levels of toluene diisocyanate in asymptomatic subjects. *Eur Respir J* 13(5): 1144–1150. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13e34.x>
- Wilson PM (1995) Comparison of hemoglobin and DNA adduct formation with isomers of diaminotoluene, dinitrotoluene and toluene diisocyanate. Dissertation, University of California, Los Angeles, CA