

nederlands instituut voor praeventieve geneeskunde tno leiden

# CAPITA SELECTA UIT DE INDUSTRIELE TOXICOLOGIE

CARCINOGENITEIT VAN MINERALE OLIE

OLIEMIST; EPIDEMIOLOGISCHE EN TOXICOLOGISCHE ASPECTEN

CARCINOGENITEIT VAN AROMATISCHE AMINEN

W.F. TORDOIR

afdeling onderwijs

PM.U  
T 38

1973

INHOUD

blz.

CARCINOGENITEIT VAN MINERALE OLIE

Samenvatting . . . . .	6
Literatuur . . . . .	6

OLIEMIST; EPIDEMIOLOGISCHE EN TOXICOLOGISCHE ASPECTEN

1. Inleiding . . . . .	7
2. Voorkomen van oliemist . . . . .	8
3. De effecten van oliemist . . . . .	9
3.1. Oliemist en scrotumcarcinoom . . . . .	10
3.2. Oliemist en longafwijkingen . . . . .	12
3.3. Oliemist en andere carcinomen . . . . .	14
4. De M.A.C.-waarde . . . . .	15
Samenvatting . . . . .	16
Literatuur . . . . .	16

CARCINOGENITEIT VAN AROMATISCHE AMINEN

1. Inleiding . . . . .	18
2. Industriële genese van blaastumoren . . . . .	18
3. Klinische aspecten van blaastumoren . . . . .	22
4. Medisch-juridische aspecten . . . . .	23
5. De carcinogeniteit en het metabolisme van ANA en BNA . . . . .	25
5.1. $\alpha$ -naphthylamine (ANA) . . . . .	25
5.2. $\beta$ -naphthylamine (BNA) . . . . .	26
Samenvatting . . . . .	31
Literatuur . . . . .	32
Bijlage	

De literatuur-documentatie werd  
verzorgd door Mevrouw E. Snethlage

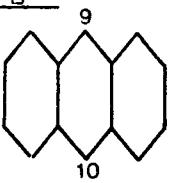
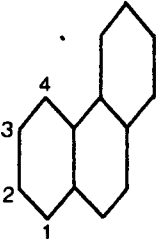
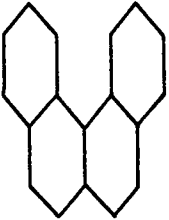
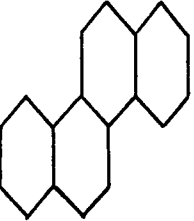
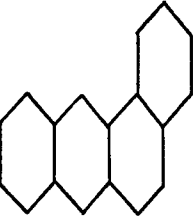
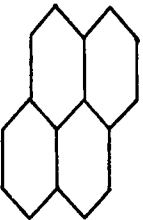
## CARCINOGENITEIT VAN MINERALE OLIE

Nadat Percivall Pott in 1775 beschreven had dat schoorsteenvegers vaak een scrotumcarcinoom ontwikkelden en dit toeschreef aan hun contact met roet, duurde het tot 1930 voordat de eerste aromatische koolwaterstof met carcinogene werking werd beschreven. Dit was het dibenzanthraceen. Enkele jaren later bleek het benzpyreen (de stof die in het roet zit) ook een krachtige carcinogene werking te hebben. Hierna begon men intensief en systematisch te zoeken naar andere carcinogene koolwaterstoffen. De eerste fase van dit onderzoek kon men in 1950 als afgesloten beschouwen.

Bij deze onderzoeken testte men de carcinogeniteit door het te onderzoeken koolwaterstof op de huid te penselen van muizen of subcutaan in te spuiten. Na verloop van tijd kon men lijsten opstellen van carcinogene aromatische koolwaterstoffen (zie Hueper, 1964).

Men onderscheidt de carcinogene eigenschappen in de volgende classificatie: sterk, matig, zwak. Sterk refereert aan de werking, zoals van 20-methyl-cholantreen, benzpyreen en 7.14 dimethylbenzanthraceen, terwijl zwakke carcinogenen worden vergeleken met stoffen als 9.10 dimethylantracene of 1.2.3.4 tetramethylphenantreen.

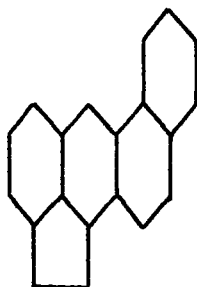
De carcinogene koolwaterstoffen zijn voornamelijk 3, 4 of 5 ringen. Hieronder volgt een overzicht.

<u>Ongesubstitueerd</u>	<u>Derivaten</u>	
<p><u>3 ringen</u></p> 	<p>anthraceen, niet carcinogeen</p>	<p>Verschillende methylderivaten zijn zwak carcinogeen, met name 9.10 dimethyl</p>
	<p>phenantreen, niet carcinogeen</p>	<p>Idem, met name 1.2.3.4 tetramethyl</p>
<p><u>4 ringen</u> Van de 6 mogelijke 4-ringen hebben de volgende een carcinogene werking</p>		
	<p>3.4 benzphenantreen, zwak-matig carcinogeen</p>	<p>5 van de 6 monomethylderivaten zijn zwak tot matig carcinogeen</p>
	<p>chryseen, mogelijk zwak carcinogeen</p>	<p>Enkele monomethylderivaten zijn carcinogeen</p>
	<p>1.2 benzanthraceen, mogelijk zwak carcinogeen</p>	<p>Monomethylderivaten zijn alle 12 carcinogeen Verschillende dimethylderivaten zijn carcinogeen</p>
	<p>pyreen, niet carcinogeen?</p>	<p>Nog betrekkelijk weinig onderzoek gedaan naar methylderivaten; lijken niet carcinogeen</p>

Ungesubstitueerd

Derivaten

4 ringen met dimethyl brug

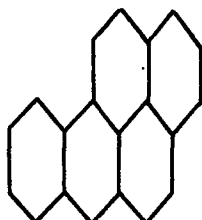


cholantreen, sterk  
carcinogeen

Vele derivaten ervan zijn  
sterk tot matig carcino-  
geen

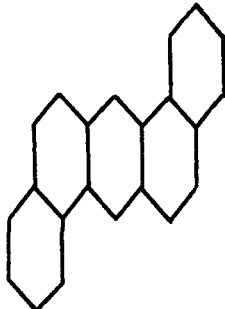
5 ringen

Van de 15 mogelijke 5-ringen  
zijn er 5 carcinogeen



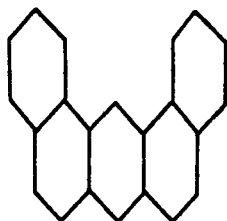
3.4 benzpyreen, sterk  
carcinogeen

Van de 12 monomethylderivi-  
vaten zijn er 7 carcino-  
geen



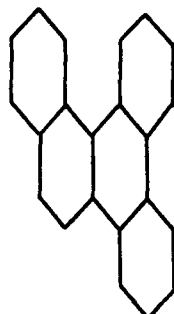
dibenz-a-h-anthraceen,  
matig carcinogeen

Van de 7 monomethylderivi-  
vaten zijn er 4 getest  
en carcinogeen



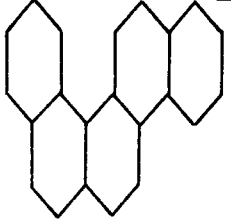
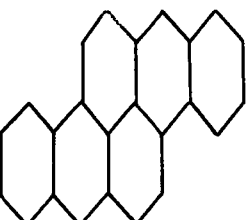
dibenz-a-j-anthraceen,  
matig carcinogeen

Van de monomethylderiva-  
ten zijn er nog weinig  
getest; enkele zijn zwak  
carcinogeen



benzo (g) chryseen,  
matig carcinogeen

Nog maar weinig benzo-  
chryseenderivaten zijn  
getest; nog geen carci-  
nogenen gevonden

<u>Ongesubstitueerd</u>	<u>Derivaten</u>
 <p data-bbox="539 360 900 447">benzo (c) chryseen, matig carcinogeen</p>	
<p data-bbox="192 524 331 556"><u>6 ringen</u></p> <p data-bbox="408 524 931 600">Van de 6-ringen zijn er 10 ge- test, 3 daarvan zijn carcinogeen</p>  <p data-bbox="546 687 900 764">dibenzo-a-h-pyreen, sterk carcinogeen</p>	<p data-bbox="962 687 1355 906">Het 7-14 dihydrodibenz- a-h-pyreen is matig car- cinogeen; het 7 methyl- derivaat is zwak carci- nogeen</p>

Voorts zijn dibenzo-a-l-pyreen en enkele derivaten onderzocht en actief bevonden, evenals het dibenzo-a-i-pyreen.

Van de aromatische koolwaterstoffen met meer dan 6 ringen zijn er nog geen carcinogeen-werkende gevonden.

In de literatuur worden uitvoerige beschouwingen gewijd aan de invloed die de aanwezigheid van een of meer methylgroepen in relatie tot hun plaats aan de ring blijken uit te oefenen met betrekking tot de carcinogene eigenschappen van de stof.

Van de andere aromatische koolwaterstoffen wil ik hier nog vermelden dat fluoreen tot dusverre niet carcinogeen is gebleken, terwijl het dibenzofluoreen mogelijk wel actief is. Fluoranteen is ook niet carcinogeen in tegenstelling tot de benzo-derivaten die sterk carcinogeen zijn. Deze laatste komen voor in sigarettenrook.

Zoals reeds vermeld werd, beschouwt men de periode tot 1950 als de eerste fase in het onderzoek naar carcinogene stoffen. De meeste stoffen die ons nu bekend zijn, werden in die periode gevonden en het is niet verwonderlijk dat juist in die tijd de Britse Medical Research Council een commissie instelde die de opdracht kreeg om chemisch en biologisch onderzoek te (laten) doen naar de carcinogene werking van mine-

rale oliën. Directe aanleiding voor dit besluit was het toenemende aantal van huidcarcinomen, die werden vastgesteld bij mensen die beroepsmatig met minerale olie in contact kwamen.

Het onderzoek werd in verschillende Engelse universiteiten verricht en in 1968 verscheen de commissie met haar rapport (M.R.C. 1968).

Ruwe olie uit Kuwait, Oklahoma en Venezuela werd onderzocht nadat de olie met stoom-destillatie in 4 fracties gescheiden was. Bij biologische proefnemingen bleek de 4e fractie, met een kookpuntertraject van 300-400<sup>0</sup> C, de meest carcinogene werking te hebben. Verdere fractionering volgde en door extractie met oplosmiddelen konden de aromatische koolwaterstoffen gescheiden worden van de parafinen en verder onderzocht worden.

Met behulp van chromatografie en andere methoden was het mogelijk ongeveer 50 zuivere stoffen te isoleren en te identificeren als derivaten van polycyclische en heterocyclische aromatische koolwaterstoffen.

Er werd geen enkel krachtig werkend carcinogeen gevonden. Wel werden enkele methylderivaten van 1.2 benzanthraceen geïsoleerd, hetgeen als een belangrijke vondst werd beschouwd daar deze derivaten bekend staan als zwak carcinogeen.

Voorts bleken bij biologische tests enkele van de gevonden stoffen, zoals chryseen en 1 methylchryseen zwak carcinogeen. De meeste van de gevonden verbindingen bleken nauw verwant met de bekende carcinogenen.

Biologisch onderzoek wees uit dat de carcinogene stoffen die in de oliefracties aanwezig zijn in de aromatische fracties zitten en dat deze met aceton of andere oplosmiddelen geëxtraheerd kunnen worden. Dit is van groot belang voor de zuivering van de minerale olie.

Naast het onderzoek dat gedaan werd vanwege de Medical Research Council was ook het Institute of Petroleum bezig op dit gebied en wel sinds 1943.

In het kader van dit onderzoek trachtten Catchpole c.s. (1971) een eenvoudige analytische procedure te vinden, die als routinebepaling gebruikt zou kunnen worden om bepaalde (bekende) carcinogenen in verschillende oliemonsters op te sporen. Evenmin als de Medical Research Council zijn zij erin geslaagd om een eenvoudige test te vinden.

De infra-rood spectrografie geeft weliswaar een aanwijzing over het



totaal percentage aromatische koolwaterstoffen, maar biedt geen identificatie van de afzonderlijke koolwaterstoffen. Extractie-technieken, die eerst de polycyclische aromatische koolwaterstoffen isoleren, geven nog de beste perspectieven.

Overigens is nog van belang te vermelden dat koolwaterstoffen, die zelf niet carcinogeen zijn, de carcinogeniteit van de carcinogenen zouden kunnen wijzigen (Catchpole c.s., 1971).

Russel Tye c.s. (1966) beschrijven hun onderzoek naar de carcinogenen in katalytisch gekraakte oliefracties. Hun bevindingen komen overeen met die van de M.R.C. De hoger kokende fracties (438-455<sup>0</sup> C) bevatten voornamelijk 4- en 5-ringen, in de fracties van 404-438<sup>0</sup> zaten veel niet-gesubstitueerde 4-ringen met hun derivaten, terwijl in de lager kokende fracties vooral 3-ringen aanwezig waren.

Zij geven op dat zij in deze olie de volgende stoffen vonden:

- benz (a) pyreen 0.4% w
- benz (a) anthraceen en alkyl homologen 0.4% w
- benzo (c) phenantreen 0.01% w.

### Samenvatting

De resultaten van het onderzoek naar de carcinogene componenten in minerale olie worden in het kort besproken. De carcinogene aromatische koolwaterstoffen worden in een schema weergegeven.

### Literatuur

- CATCHPOLE, W.M., E. MACMILLAN & H. POWELL. Specifications for cutting oils with special reference to carcinogenicity. Ann.occup.Hyg. 14 (1971) 171-9
- HUEPER, W.C., & W.D. CONWAY. Chemical carcinogenesis and cancers. Springfield, Thomas, 1964
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL. The carcinogenic action of mineral oils; a chemical and biological study. London, H.M.S.O., 1968. (Special report series, 306)
- TYE, R., M.J. BURTON, E. BINGHAM; Z. BELL & A.W. HORTON. Carcinogens in a cracked petroleum residuum. Arch.enviro.n.Hlth 13 (1969) 202-7

## OLIEMIST; EPIDEMIOLOGISCHE EN TOXICOLOGISCHE ASPECTEN

### 1. Inleiding

De epidemiologische problematiek van de oliemist staat de laatste jaren volop in de belangstelling, getuige het grote aantal publicaties.

Reeds lang houdt men zich bezig met het door minerale olie veroorzaakte scrotumcarcinoom, waarvan in Engeland rond 1880 een epidemie begon bij spinners (mule spinners). In het begin van deze eeuw kon de relatie minerale olie - huidcarcinoom met zekerheid worden aangetoond. De spinners moesten tijdens hun werk meermalen over spoelen en klossen leunen die gesmeerd werden met olie. Volgens Henry (1946) geciteerd door Kipling (1969) werden tussen 1920 en 1943 bij spinners 793 gevallen van scrotumcarcinoom geregistreerd.

Uitgebreid onderzoek leidde ertoe dat er in 1953 in Engeland een wettelijke bepaling kwam die het gebruik van smeerolie in de textielindustrie regelde. Alleen dierlijke, plantaardige of gezuiverde minerale olie mocht gebruikt worden. (Zuivering betekent in dit verband extractie van de aromatische koolwaterstoffen m.b.v. oplosmiddelen). In ongezuiverde minerale olie was nl. 3.4. benzpyreen aangetoond.

Evenals bij de spinners was er bij de schoorsteenvegers een direct contact aanwijsbaar tussen het agens en de plaats waar het huidcarcinoom ontstond. De schoorsteenvegers waren roetzwart en spinners droegen kleding die op sommige plaatsen doordrenkt was met olie.

Bij de tweede epidemie van scrotumcarcinoom die tussen 1940 en 1950 bij werknemers in de metaalindustrie in Engeland begon, was dat contact tussen agens en lichaam wat minder duidelijk, al zullen velen van hen wel met een dot vette poetskatoen in de zak hebben rondgelopen. Toen men zich realiseerde dat de werknemers in de metaalindustrie die werken met koel-, snij- en smeeroliën continu geëxponeerd zijn aan olie die als een aerosol in de lucht aanwezig is, werd niet alleen het verband tussen olie en allerlei door olie veroorzaakte

huidaandoeningen duidelijk, maar drong zich ook de vraag op wat de effecten zouden zijn op de tractus respiratorius.

## 2. Voorkomen van oliemist

In de industrie kan door het gebruik van olie bij een aantal werkzaamheden een nevel van kleine oliedruppeltjes in de lucht ontstaan. In de angelsaksische literatuur spreekt men van oilmist. Meestal wordt de olie op bewegende delen gespoten of gedruppeld en weer opgevangen om opnieuw gebruikt te worden.

Een andere mogelijkheid voor het ontstaan van oliemist is het vrijkomen van olie in dampvorm uit het product (bijv. rubber). De oliedamp condenseert in de lucht en hecht zich aan stofdeeltjes.

Het zijn voornamelijk de minerale oliën die in de metaalindustrie gebruikt worden als snij-olie, koel-olie of smeerolie. Behalve minerale oliën worden in enkele gevallen ook wel dierlijke of plantaardige oliën gebruikt. Wanneer we in het vervolg over olie spreken bedoelen we steeds de minerale oliesoorten.

Hendricks (1962) geeft in zijn literatuuroverzicht de volgende tabel betreffende het voorkomen van oliemist.

Tabel 1. Expositie aan oliemist in verschillende industrieën

Type industrie	Gerapporteerde waarnemingen	Expositie aan oliemist grensconcentraties, in mg/m <sup>3</sup>
Koper- en aluminium-productie	5	1.4 - 20.7
Mijnbouw (koper)	7	5.4 - 22.0
Automobiel-industrie	37	1.0 - 56.5
Fabricage van stalen producten	33	0.8 - 50.0
Rotatie-drukkerijen	8	2.0 - 16.6
Fabricage van schroeven	6	1.0 - 14.2

In het algemeen blijft de hoeveelheid olie per  $m^3$  onder de 15 mg, maar hogere waarden komen regelmatig voor. De M.A.C. is  $5 \text{ mg}/m^3$ . Naast de hoeveelheid olie per  $m^3$  is uiteraard de deeltjesgrootte van bijzondere toxicologische betekenis. De grootte van de deeltjes wordt voor een belangrijk deel bepaald door het type van de werkzaamheden. Zo is bekend dat de deeltjesgrootte van de oliemist die ontstaat bij het koelen van machinedelen door er een laagje olie overheen te laten lopen, gemiddeld aanzienlijk groter is dan bij het toepassen van olie als smering. Bij de koelprocedure zou de deeltjesgrootte gemiddeld  $5 \mu$  zijn, bij de smeer-procedures gemiddeld  $1 \mu$ .

Overigens is van belang dat de grootte van de deeltjes kan variëren van 1 tot enkele honderden  $\mu$ 's.

Bij het evalueren van de toxicologische betekenis van een oliemist zal men een onderscheid moeten maken tussen de fractie ervan met deeltjes kleiner dan  $5 \mu$  en de fractie met grotere deeltjes, omdat deze laatste groep de alveolen niet zal bereiken.

### 3. De effecten van oliemist

De effecten van oliemist zijn afhankelijk van en worden bepaald door de eigenschappen van de olie, de stoffen die men eventueel aan de olie heeft toegevoegd (anti-oxydantia, desinfectantia e.d.), de hoeveelheid olie per  $m^3$  lucht, de deeltjesgrootte, de expositieduur, de persoonlijke hygiëne en de zwaarte van de arbeid (pulmonale ventilatie).

Oliemist kan een scala van effecten hebben. Wij noemen hier als huidafwijkingen: oliëfolliculitis door irritatie van de haarfollikel en olie-ecne door afsluiting van de talgklierafvoergangen welke vaak wordt voorafgegaan door comedonen. Wanneer hyperkeratose ontstaat kan men aannemen dat er sprake is van een behoorlijke expositie. De hyperkeratose wordt vaak beschouwd als een voorloper van het huidcarcinoom.

De ingeademde olie kan behalve rhinitis en sinusitis bij voldoende expositie een lipoid pneumonie veroorzaken en aanleiding geven tot longfibrose. Recente onderzoekingen maken een verband tussen oliemist en carcinomen van de tractus respiratorius en het bovenste deel van de tractus digestivus waarschijnlijk.

In het navolgende zal nader ingegaan worden op het verband tussen oliemist en scrotumcarcinoom, oliemist en longafwijkingen en tussen oliemist en tweede primaire tumoren.

### 3.1. Oliemist en scrotumcarcinoom

Zoals reeds eerder werd vermeld, komt de oliemist voornamelijk voor in de metaalindustrie, waar gebruik gemaakt wordt van snijoliën. De machines waarbij deze snijolie gebruikt wordt zijn ontwikkeld na de eerste wereldoorlog.

Volgens Waterhouse (1971) was Cruicksank in 1950 de eerste die het verband aantoonde tussen snijolie en scrotumcarcinoom (bij 12 werknemers). Dat het huidcarcinoom vooral in de scrotaal huid ontstaat laat zich verklaren door de zeer grote penetratie-mogelijkheden van de scrotaal huid.

Een en ander leidde ertoe dat de rechter in Birmingham in 1968 het causale verband tussen olie en huidcarcinoom voldoende bewezen achtte om een weduwe een schadeloosstelling toe te wijzen. Haar man was overleden aan scrotumcarcinoom dat tijdens zijn beroepswerkzaamheden was ontstaan.

Het feit dat er in Engeland in 1950 betrekkelijk weinig scrotumcarcinomen geregistreerd waren als gevolg van snijoliën schreef Cruicksank (1950) toe aan de betrekkelijk korte expositieduur.

Wanneer we aannemen dat rond 1920 de eerste exposities begonnen, dan was er in 1950 30 jaar verstreken.

Bij de spinners bleek het scrotumcarcinoom zich pas te ontwikkelen 40-50 jaar na het begin van de expositie.

Men zou dus een toename mogen verwachten na 1950. In een zeer uitgebreid onderzoek naar de incidence en sterfte van/aan scrotumcarcinoom in het gebied rond Birmingham en de Midlands (samen een populatie van 4,7 miljoen) toonde Waterhouse (1971) de volgende zaken aan:

1. In Birmingham en de Midlands (waar zeer veel metaalbewerking gebeurt) komt viermaal meer scrotumcarcinoom voor (incidence) dan in het gebied van Londen. In 1970 was de incidence van Birmingham 20.
2. De sterfte aan scrotumcarcinoom in Engeland en Wales neemt af vanaf 1940. In 1969 bedroeg de sterfte 20.
3. In de Birmingham regio is een toenemende incidence vanaf 1936.

4. De leeftijd waarop de meeste mensen het carcinoom ontwikkelen ligt tussen de 45-60 jaar met de top rond de 55 jaar.

Voor een uitvoerige beschrijving van de klinische en pathologisch-anatomische ontwikkeling van het scrotumcarcinoom zij verwezen naar Kipling (1969).

Het merkwaardige feit doet zich voor dat het scrotumcarcinoom slechts in bepaalde gebieden voorkomt. In Engeland is dat Birmingham en de Midlands, in Frankrijk voornamelijk in Savoye, in het dal van de rivier de Arves. Kipling (1971) probeerde door een vergelijking van de omstandigheden in deze 2 gebieden tot meer helderheid te komen over de aetiologie. Het is hem niet gelukt. Hoewel de werkzaamheden en het gebruik van snijolie in vele opzichten vergelijkbaar waren, bleken er toch belangrijke verschillen te bestaan tussen degenen die de machines bedienden.

De Engelse werkers zijn in loondienst, hebben een vrij hoge levensstandaard en werken in grote fabrieken. Hun persoonlijke hygiëne is heel behoorlijk. De Franse 'décollecteurs' zijn meestal eigen baas of werken in een klein bedrijfje; hun levensstandaard is lager en hun persoonlijke hygiëne lijkt slecht. Op grond van deze gegevens kon Kipling geen verklaring geven voor het voorkomen van scrotumcarcinoom juist in deze streken.

Hij meent dat de hoge incidence bepaald zou kunnen worden door een co-carcinogeen dat de aanwezige carcinogeniteit van de olie vele malen versterkt. De persoonlijke hygiëne zou dan minder belangrijk zijn.

Mijns inziens moet men ook rekening houden met het begin van de expositie. Misschien zijn juist in deze gebieden de metaalbewerkingsmachines het langst in gebruik.

In dit verband zou het zeer interessant geweest zijn om van Pruy en Reijnierse (1972), die in Nederland een onderzoek deden naar het voorkomen van scrotumcarcinoom, te vernemen hoe lang de exposities bestonden. De auteurs maken slechts een verdeling in expositie langer dan 5 jaar en korter dan 6 jaar.

Het feit dat zij bij de 277 onderzochte werknemers geen carcinoom zagen, zou wellicht volgens deze gedachtengang verklaard kunnen worden. Overigens vonden zij een groot aantal door olie veroorzaakte huidafwijkingen. Een duidelijk verband tussen expositieduur en huidafwijkingen

blijkt overigens niet uit hun onderzoek. De intensiteit van het contact bleek bepalend voor de huidafwijkingen.

Parkes (1970), de medisch directeur van de Health Research Unit van de British Rubber Manufacturers' Association, bespreekt het ontstaan van oliemist bij de fabricage van rubber.

Hij wijst er met nadruk op, dat de arbeidsemstandigheden en het productieproces in de rubberindustrie totaal anders zijn dan in de metaalindustrie. In de metaalindustrie ontstaat de oliemist door verstuiving van olie, in de rubberindustrie kan de gebruikte extenderolie verdampen uit de rubber en condenseren in de lucht tot een aerosol. Op grond van technische overwegingen kan men volgens Parkes wel zeggen dat de hazard minimaal is. Ten overvloede geeft Parkes nog een aantal wenken om de hazards zo klein mogelijk te houden: zolang toepassing van veilige minerale olie niet mogelijk is, zal het accent gelegd moeten worden op de persoonlijke hygiëne (bijv. ook met barrier creams). Hierbij speelt de G.V.O.\*) uiteraard een grote rol.

Routine periodiek geneeskundig onderzoek naar het voorkomen van huidcarcinoom in de rubberindustrie acht hij beslist niet nodig. De opbrengst (als die er al is) acht hij in geen enkele verhouding te staan tot de bestede energie en kosten. Veel beter is het dat de werknemers zodanig worden geïnstrueerd dat zij zelf bij twijfels over huid-aandoeningen het spreekuur bezoeken.

### 3.2. Oliemist en longafwijkingen

De ingeademde olie komt terecht in de alveoli als de deeltjes kleiner zijn dan  $5 \mu$ , de grotere deeltjes worden opgevangen door het bronchiale slijm en komen via secundaire ingestie in de maag terecht samen met de fractie die in de nasopharynx is opgevangen. Bij voldoende ingestie kan een hyperplastische gastritis ontstaan. De oliedeeltjes die in de alveoli terechtkomen worden gefagocyteerd en via de lymfhebanen afgevoerd.

---

\*) Gezondheidsvoorlichting en -opvoeding

Wanneer de hoeveelheid olie die de longen bereikt zo groot is dat de natuurlijke afweer tekortschiet, ontstaat een lipoid pneumonie. De hier bedoelde lipoid pneumonieën zijn steeds ontstaan door ingestie van olie, vooral van olieachtige medicijnen in de trachea. Vooral bij kinderen wordt dit nogal eens gezien (neusdruppelen). Men onderscheidt 2 vormen: de lipoid pneumonie bij kinderen gaat gepaard met een bacteriële infectie en geeft geen aanleiding tot noemenswaardige fibrose, dit in tegenstelling tot die bij de volwassenen waar wel fibrose optreedt.

De lipoid pneumonie als gevolg van industriële expositie is uiterst zeldzaam. Slechts enkele gevallen zijn er beschreven. Proudfit (1950) beschrijft een patient met een chronische lipoid pneumonie als gevolg van 17 jaar expositie aan een zware oliemist. De diagnose werd gesteld op het röntgenbeeld en de aanwezigheid van minerale olie in het sputum.

Graham Jones (1961) vestigde eveneens de aandacht op de effecten van oliemist op de tractus respiratorius. Bij 12 van de 19 werknemers die 9 tot 18 jaar in oliemist hadden gewerkt, vond hij op de röntgenfoto een toegenomen lineaire streping van de longen. Dit zou het begin kunnen zijn van een fibrose. De oliemist varieerde van  $1 \text{ mg/m}^3$  tot  $9 \text{ mg/m}^3$ , terwijl 70% van de deeltjes ongeveer  $1 \mu$  groot was.

De bezwaren die men tegen dit onderzoek kan aanvoeren zijn de volgende: de onderzochten waren vrijwilligers en vormden dus een geselecteerde populatie; er werd geen controlegroep onderzocht en de bepaling van de deeltjesgrootte is niet juist uitgevoerd.

Voor zover mij bekend is er tot nu toe geen publicatie verschenen die deze bevindingen kan bevestigen.

Goldstein c.s. (1970) onderzochten bij  $\pm$  460 drukkers van de New York Times over een periode van 15 jaar de doodsoorzaken en het ziekteverzuim veroorzaakt door respiratoire aandoeningen en vergeleken dit met een controlegroep die samengesteld werd uit werknemers van de afdeling opmaak. Een significant verschil tussen mortaliteit en morbiditeit kon niet worden aangetoond.

De oliemist waaraan de drukkers geëxponeerd zijn, is in feite een inktmist (drukinkt bestaat uit roet opgelost in minerale olie). Het onderzoek naar de kwaliteiten van deze mist stond onder leiding van Lipp-



mann (1970): De respirabele fractie bleek in de verschillende omstandigheden steeds kleiner dan  $5 \text{ mg/m}^3$ . De totale kwantiteiten olie in de lucht wisselden sterk en waren afhankelijk van het productieproces. Als tijd-gewogen gemiddelde werd  $12.2 \text{ mg/m}^3$  opgegeven.

In een zeer uitvoerige epidemiologische studie van de sterfte aan respiratoire aandoeningen bij 3 fabrieken van Kodak te Rochester en naar het voorkomen van respiratoire aandoeningen bij ruim 1700 werknemers van 1 fabriek van Kodak, hebben Ely c.s. (1970) getracht om eventuele klinische effecten van oliemist op te sporen bij de 241 werknemers die aan oliemist waren geëxponeerd. De tijd-gewogen gemiddelde concentratie van de oliemist lag tussen de 1 en  $5 \text{ mg/m}^3$ . De deeltjesgrootte werd niet bepaald.

Het onderzoek naar mortaliteit leverde geen significant verschil op.

Het onderzoek naar de prevalence van respiratoire aandoeningen bestond uit een uitvoerige vragenlijst, biometrie en spirometrie met name de FVC (forced vital capacity) en  $FEV_1$  (one second forced exp. vol.). Na statistische analyse bleek dat de oliemist waaraan men geëxponeerd was geweest geen toename van respiratoire klachten (hoesten, opgeven, dyspnoe) veroorzaakte en ook geen vermindering gaf van de gemeten longfunctie grootheden. Bij het onderzoek werd nauwgezet rekening gehouden met de rookgewoonten.

### 3.3. Oliemist en andere carcinomen

Zeer recent zijn door Holmes c.s. (1970) en door Waterhouse (1971, 1972) mededelingen gedaan over het voorkomen van tweede primaire tumoren bij lijdende aan scrotumcarcinoom. Een en ander kreeg in een editorial in de Lancet (1970) extra aandacht.

Genoemde auteurs vonden dat bij 187 scrotumcarcinoom-patienten waarvan zij de medische gegevens van 1950-1967 analyseerden, significant meer tweede primaire tumoren waren geregistreerd dan op grond van berekeningen zou mogen worden verwacht. Het gaat hierbij voornamelijk om longcarcinoom, maligniteiten van de tractus digestivus (vooral het proximale deel) en huidcarcinoom. Tabel 2 geeft een overzicht. Nader en meer uitgebreid onderzoek van Waterhouse (1972) bevestigde deze bevindingen.

Tabel 2. Tweede primaire tumoren bij mannen met scrotumcarcinoom

	Verwacht	Waargenomen	Waarschijnlijkheid
Alle localisaties	8.26	22	0.00005
Tr. respiratorius	2.52	8	0.004
Tr. digestivus	2.55	7	0.015
Huid	0.81	5	0.001
Overigen	2.38	2	0.574

(Waterhouse, Ann.Occup.Hyg. 14 (1971) 161)

#### 4. De M.A.C.-waarde

Sinds geruime tijd wordt als M.A.C.-waarde  $5 \text{ mg/m}^3$  aangehouden. Toen Hendricks (1962) zijn literatuuroverzicht schreef, was deze waarde nog niet door het American Congress of Governmental Industrial Hygienists vastgesteld en werd naast de  $5 \text{ mg/m}^3$  ook  $10$  en  $15 \text{ mg/m}^3$  als M.A.C. gehanteerd. De M.A.C.-waarde van  $5 \text{ mg/m}^3$  is indertijd op dit niveau gesteld, omdat daar beneden de werkers geen hinder ondervonden van de oliemist. Officieel is de M.A.C. niet gerelateerd aan de deeltjesgrootte, maar officieus bedoelt men wel degelijk de respirabele fractie (Lippmann, 1970), d.w.z. de deeltjes kleiner dan  $5 \mu$ .

Wagner c.s. (1964) hebben getracht om de M.A.C. nader te evalueren. Zij komen op grond van de resultaten van proeven met honden, konijnen, ratten, hamsters en muizen tot de conclusie, dat een concentratie van  $5 \text{ mg/m}^3$ , waaraan de dieren permanent waren blootgesteld gedurende ongeveer 2 jaar, geen aantoonbare nadelige invloed oplevert.

Expositie van  $100 \text{ mg/m}^3$  bij dezelfde diersoorten, gedurende dezelfde tijd, gaf wel aantoonbare afwijkingen. Er was een verhoogde activiteit van het enzym alcalische fosfatase in de longen en in het serum, terwijl morfologische veranderingen in het longweefsel optraden in de vorm van lipoid granulomen en enkele fibrotische strengen. Op grond hiervan vermoedde men dat een langerdurende expositie uiteindelijk een longfibrose zou opleveren. Dit komt overeen met de bevindingen bij volwassenen die een longfibrose kunnen ontwikkelen na een lipoid pneumonie (Proudfit, 1950).

De deeltjesgrootte bij deze dierproeven was gemiddeld 1,3 µ de gebruikte olie was een lichte, sterk geraffineerde minerale olie.

### Samenvatting

In 1880 begon in Engeland een epidemie van scrotumcarcinoom als gevolg van direct contact met minerale olie. De tweede epidemie van scrotumcarcinoom in Engeland is waarschijnlijk voor een belangrijk deel veroorzaakt door expositie aan oliemist.

De verschillende ontstaanswijzen van oliemist in de industrie worden besproken. Van de effecten van oliemist wordt het verband tussen oliemist en scrotumcarcinoom, tussen oliemist en longafwijkingen en tussen oliemist en andere carcinomen uitvoerig besproken. De literatuurstudie wordt afgesloten met een korte beschouwing over de M.A.C.-waarde.

### Literatuur

- AYER, H.E. Sampling methods for oil mist in industry. Amer.industr. Hyg.Ass.J. 25 (1964) 151-7
- CATCHPOLE, W.M., E. MACMILLAN & H. POWELL. Specifications for cutting oils with special reference to carcinogenicity. Ann.occup.Hyg. 14 (1971) 171-9
- CRUICKSHANK, C.N.D., & J.R. SQUIRE. Skin cancer in the engineering industry from the use of mineral oil. Brit.J.industr.Med. 7 (1950) 1-11. Gecit. door J.A.H. Waterhouse (1971)
- ELY, T.S., S.F. PEDLEY, F.T. HEARNE & W.T. STILLE. A study of mortality, symptoms, and respiratory function in humans occupationally exposed to oil mist. J.occup.Med. 12 (1970) 253-61
- GOLDSTEIN, D.H., J.N. BENOIT & H.A. TYROLER. An epidemiological study of an oil mist exposure. Arch.environm.Hlth 21 (1970) 600-3
- HAZARD of mineral-oil mist? (Editorial). Lancet 2 (1970) 967-8
- HENDRICKS, N.V., N.J. LINDEN, G.H. COLLINGS, A.E. DOOLEY, J.T. GARRETT & J.B. RATHER. A review of exposures to oil mist. Arch.environm. Hlth 4 (1962) 139-45
- HENRY, S.A. Cancer of the scrotum in relation to occupation. London, Oxford Univ.Press, 1946. Gecit. door J.A.H. Waterhouse (1971)
- HOLMES, J.G., M.D. KIPLING & J.A.H. WATERHOUSE. Subsequent malignancies in men with scrotal epithelioma. Lancet 2: (1970) 214-5
- JONES, J. GRAHAM. An investigation into the effects of exposure to an oil mist on workers in a mill for the cold reduction of steel strip. Ann.occup.Hyg. 3 (1961) 264-71

- KIPLING, M.D. Oil and carcinoma of the scrotum. Trans.Soc.occup.Med. 19 (1969) 36-40
- LIPPMANN, M., & D.H. GOLDSTEIN. Oil mist studies, environmental evaluation and control. Arch.environment.Hlth 21 (1970) 591-9
- PARKES, H.G. British Rubber Manufacturers Ass. Health Advisory Committee. Bullentin no. 6
- PARKES, H.G. Cancer and exposure to mineral oils. Industr.Med.Surg. 39 (1970) 78-81
- PROUDFIT, J.P., H.S. VAN ORDSTRAND & C.W. MILLER. Chronic lipid pneumonia following occupational exposure. Industr.Hyg.occup.Med. 1 (1950) 105-11
- PRUYN, F.H.A.M., & K. REIJNIERSE. Scrotumcarcinoom door minerale oliën. T.soc.Geneesk. 50 (1972) 182-7
- ROE, F.J., R.L. CARTER & W. TAYLOR. Cancer hazard from mineral oil used in the processing of jute. Brit.J.Cancer 21 (1967) 694-702
- WAGNER, WM.D., P.G. WRIGHT & H.E. STOKINGER. Inhalation toxicology of oil mists. I: Chronic effects of white mineral oil. Amer.industr. Hyg.Ass.J. 25 (1964) 158-68
- WATERHOUSE, J.A.H. Cutting oils and cancer. Ann.occup.Hyg. 14 (1971) 161-70
- WATERHOUSE, J.A.H. Lung cancer and gastro-intestinal cancer in mineral-oil workers. Ann.occup.Hyg. 15 (1972) 43-4

## CARCINOGENITEIT VAN AROMATISCHE AMINEN\*)

### 1. Inleiding

Het is al geruime tijd bekend dat werknemers in bepaalde industrieën een verhoogd risico hebben om een blaastumor te krijgen. Van oudsher is de kleurstofindustrie in dit opzicht berucht. Door systematisch epidemiologisch onderzoek is vooral de laatste decennia naar voren gekomen dat ook in andere industrieën - met name de rubberindustrie, de kabelindustrie en in de wegenbouw - stoffen gebruikt werden die aanleiding kunnen geven tot het ontwikkelen van een blaascarcinoom.

In deze literatuurstudie zal vooral aandacht besteed worden aan  $\alpha$ -naphthylamine en  $\beta$ -naphthylamine.

### 2. De industriële genese van blaastumoren

In 1947 begonnen Case en Hosker een onderzoek naar het voorkomen van blaastumoren in de Britse industrie. De onderzoekers putten hun gegevens voornamelijk uit overlijdensverklaringen en ziekenhuisarchieven. Zij rapporteerden hun bevindingen aan de Rubber Manufacturing Employers' Association (R.M.E.A.). Ofschoon dit onderzoek niet door deze industrie gesubsidieerd was, wist de R.M.E.A. de publicatie van de bevindingen geruime tijd tegen te houden. In een leading article in de Lancet (1965) wordt deze gang van zaken nog eens gememoreerd en ernstig becritiseerd.

Het duurde tot 1954 totdat Case en Hosker hun resultaten publiceerden. Zij toonden aan dat de werknemers in de rubberindustrie ernstig gevaar liepen om een blaastumor te krijgen en eraan te sterven. Zij beschikten over aanwijzingen dat de gebruikte antioxydantia carcinogeen waren. Door toedoen van de R.M.E.A. werd het gebruik van deze oxydantia, waarvan de meeste al 20 jaar toegepast werden, overigens reeds in 1949 gestopt.

---

\*) Bijlage 1 geeft de structuurformules van verschillende aromatische aminen.

Uit de gegevens die Davies (1965) verschaft, maak ik op dat deze antioxydantia ongeveer 2,25%  $\alpha$ -naphthylamine (ANA) bevatten en ongeveer 0,25% (= 2500 ppm)  $\beta$ -naphthylamine (BNA). De carcinogeniteit van BNA is sinds tientallen jaren bekend; over de eventuele carcinogeniteit van ANA wordt nog gediscussieerd.

Een onderzoek bij 2466 arbeiders in de kleurstofindustrie in Engeland toonde aan dat in 1952 10% van deze populatie een blaas-tumor had en dat in de komende jaren een toename te verwachten was. Het illustreert de gevolgen van expositie aan ANA, BNA en benzidine (Davies, 1965).

De verdienste van Davies (1965, 1966) is geweest dat zij is nagegaan hoeveel sterfgevallen ten gevolge van blaascarcinoom waren opgetreden in de periode 1945-1964 bij arbeiders in de rubber- en kabelindustrie in Engeland. Ter toelichting: het isolatiemateriaal van kabels voor stroomgeleiding bestond vooral in die tijd voornamelijk uit rubber.

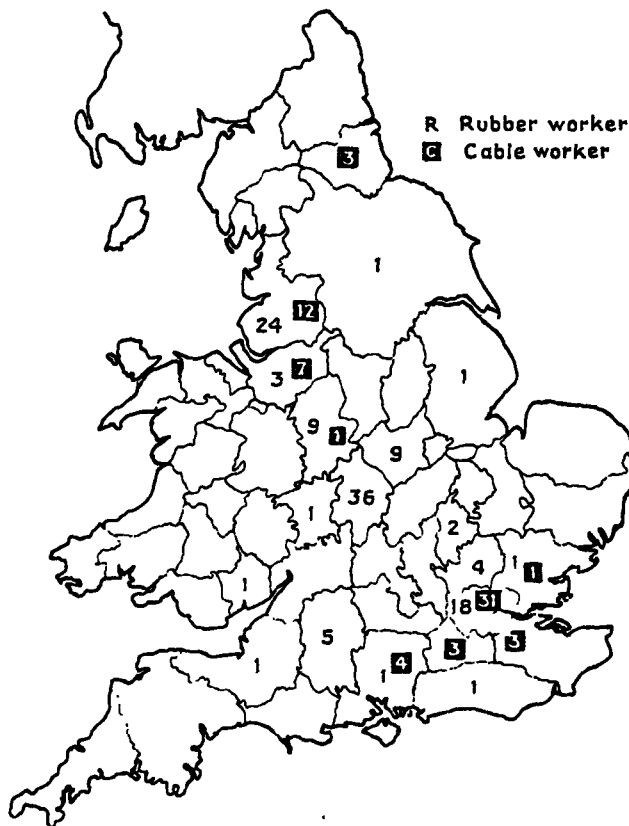
Tabel 3 geeft een overzicht van de sterftcijfers, terwijl fig. 1 een duidelijk beeld geeft van de geografische spreiding.

Tabel 3 Verdeling van het aantal overledenen in de Britse rubber- en kabelindustrie t.g.v. blaastumoren

jaar	aantal overledenen		totaal
	kabelindustrie	rubberindustrie	
1945-49	8	9	17
1950-54	15	30	45
1955-59	20	38	58
1960-64	22	41	63
totaal	65	118	183

(J.M. Davies, Lancet II (1965) 144)

Figuur 1 Geografische verdeling van de overledenen in de Britse rubber- en kabelindustrie t.g.v. blaastumoren in de periode van 1945 - 1964



Distribution of decedents by county of residence.

(J.M. Davies, Lancet II (1965) 144)

Het aantal nieuwe gevallen neemt nog steeds toe, maar men kan zich afvragen of deze allemaal op rekening komen van de gebruikte anti-oxydantia of dat andere agentia ook een rol hebben gespeeld of nog steeds spelen.

Voorts is in dit verband van belang dat het gemiddeld ongeveer 20 jaar duurt, gerekend vanaf het moment van eerste expositie, voordat een blaastumor manifest wordt.

Volgens Scott en Williams (1957) varieert de latentietijd van 1 tot 45 jaar en is in principe een expositieduur van enkele maanden genoeg om na jaren een blaastumor te doen ontstaan.

Wanneer er eenmaal tumorgroei is, is er geen vermindering van deze groei te verwachten als gevolg van het staken van de expositie. Een andere belangrijke eigenschap van blaastumoren met industriële genese is dat ze ook voorkomen bij betrekkelijk jonge mensen, dit in tegenstelling tot de andere blaastumoren.

Een belangrijke stap in de opsporing van blaastumoren was de oprichting van de Health Unit in 1957 door de Britse rubberfabrikanten. Een screeningsprogramma werd opgesteld en aanbevolen werd om alle werknemers die vóór 1949 gedurende 5 jaar of langer in de rubberindustrie hadden gewerkt aan de screening te onderwerpen.

In 1960 werd dit advies herzien. Toen werd aanbevolen om alle werknemers die voor 1949 in de rubberindustrie hadden gewerkt te screenen op blaastumoren. Dit gold ook voor degenen die inmiddels het dienstverband hadden beëindigd.

In het Bulletin no. 9 (1971) bericht de Health Unit van de B.R.M.A.\*) over een epidemiologische studie die verricht wordt bij een groot aantal werknemers die na 1950 in de rubberindustrie zijn gaan werken. Tot nu toe werden slechts enkele gevallen van blaascarcinoom waargenomen. Daar dit aantal overeenkomt met de verwachte incidence aan blaascarcinoom bij een dergelijk grote groep, is er geen verband te leggen met de industriële expositie.

Naar mijn mening zegt dit echter niet zoveel daar de tijd die verstreken is sinds het begin van de expositie nog betrekkelijk kort is.

Theoretisch is het niet onmogelijk dat tumoren met industriële genese juist in de komende jaren gaan optreden.

Behalve in de rubber-, kleurstof- en kabelindustrie bleken in de glasindustrie en bij arbeiders die met sproeibare teer omgaan veel blaastumoren voor te komen.

---

\*) British Rubber Manufacturers Association



Fokkens (1968) kon in zijn publicatie (nog) geen oorzaak aangeven voor het optreden van een niet nader genoemd aantal blaastumoren.

Zorn (1966) deed verslag van de ziektegeschiedenis van een arbeider die 15 jaar bij een teersproeiwagen gewerkt had en op zijn 52e jaar een blaascarcinoom ontwikkelde. Hij vermeldt dat er in de gebruikte teer niet alleen aromatische koolwaterstoffen aanwezig zijn maar ook aromatische aminen. Het gehalte aan BNA zou 2-5% (!) bedragen.

Verderop zal ik nader ingaan op zijn onderzoek naar de expositie aan BNA bij teerarbeiders.

Enigszins buiten het kader van dit betoog, maar belangrijk genoeg om hier te vermelden, zijn de bevindingen van Mancuso en Brennan (1970). In een deels prospectief, deels retrospectief onderzoek bij een groot aantal werkers in de rubberindustrie (vnl. autobandenfabricage) vonden zij opvallend veel zeldzame tumoren, met name maligniteiten van de galblaas, galwegen, papil van Vater en de speekselklieren. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met bij dieren experimenteel gevonden effecten van een aantal chemicaliën die in deze industrie gebruikt worden, met name dimethylanilines, benzidine, diaminodiphenylmethaan, methylquinolines en toluendiamines.

### 3. Klinische aspecten van blaastumoren

Het histologische beeld van de blaastumor met industriële genese verschilt niet van de andere blaastumoren. De expositie moet dus aangetoond kunnen worden wil men van een blaastumor spreken die beroepsmatig is ontstaan. Een abnormale woekering van de cellen van het slijmvlies van de blaas kenmerkt het pathologisch-anatomische beeld van de blaastumor. De term blaascarcinoom wordt volgens afspraak gereserveerd voor een nieuwvorming waarbij microscopische doorbraak van maligne cellen door de basale membraan in de onderliggende structuur plaats vindt. Bij het carcinoma in situ zijn alleen in de mucosa maligne cellen aanwezig. Door papillomateuse woekering van het slijmvlies ontstaat het papilloom dat goedaardig is. Overigens is men algemeen van mening dat poliepen maligne kunnen ontaarden.

De belangrijkste symptomen van de blaastumor zijn de haematurie en de frequente, soms pijnlijke mictie.

Cystoscopie met PA-onderzoek van het verkregen biopt zal de diagnose met zekerheid kunnen geven.

Voor een uitvoerige uiteenzetting over de internationale T.N.M.-classificatie - waarmee men een typering van het type tumor (T), de toestand van de regionale lymfeklieren (N) en het tumorweefsel buiten het kleine bekken (M) geeft - en over de behandelingsmethoden verwijs ik gaarne naar het caput selectum van Van der Werff-Messing (1969).

Met betrekking tot de screening en prophylaxe geeft deze auteur aan dat de samenwerking tussen bedrijfsarts, toxicoloog, clinicus en statisticus van groot belang is. Zij pleit ervoor om elke haematurie zo vroeg mogelijk naar de uroloog te verwijzen en bij contact met "beroeps-carcinogenen" geregeld cytologisch onderzoek van het urine-sediment volgens Papanicolaou te verrichten.

Precarcinomateuze afwijkingen zouden zodoende reeds jaren voordat de tumor klinisch manifest wordt, opgespoord kunnen worden en cystoscopisch verder begeleid kunnen worden.

Melick c.s. (1971) leggen ook de nadruk op de cytologie van het urine-sediment. Behalve voor gewone cystoscopie pleiten zij bij verdachte gevallen ook voor het gebruik van de ultraviolet cystoscopie waarbij men het carcinoma in situ (meestal) ziet fluoresceren.

#### 4. Medisch-juridische aspecten

Toen in 1970 twee werknemers van Dunlop een proces voerden om een schadevergoeding te verkrijgen voor hun blaascarcinoom, bleek de rechter grote waarde te hechten aan de hiervoor besproken adviezen van de Health Unit t.a.v. de screening. Hij veroordeelde Dunlop tot het betalen van een schadevergoeding aan elk van beide patienten van £ 1000,-, omdat Dunlop nagelaten had hen tijdig te laten screenen op symptomen die kunnen wijzen op blaascarcinoom. Hij was van mening dat tijdig onderzoek (i.c. 5 resp. 6 jaar vóór het eerste feitelijke screeningsonderzoek) een eerdere opsporing en daardoor betere prognose zou hebben betekend.

De fabrikant van het antioxydans was I.C.I. Deze maatschappij werd veroordeeld tot het betalen van een schadevergoeding van £ 15.000,- resp. £ 8.000,- aan de patienten. De overweging hierbij was dat I.C.I. pas in 1949 haar afnemers op de hoogte had gesteld van de carcinogene eigenschappen van haar antioxydans terwijl I.C.I. reeds in 1942 bekend was met deze eigenschappen.

Overigens zijn er in de literatuur slechts enkele gevallen bekend van Engelse werknemers die hun blaascarcinoom als beroepsziekte lieten

erkennen en de daarbijbehorende sociale uitkeringen ontvingen. Vermoedelijk zal dit aantal na het proces van de High Court in 1971 wel toenemen.

Op het eerste gezicht lijkt deze rechtszaak niet van belang voor de huidige rubberindustrie. Na 1949 is men immers overgegaan op antioxydantia die "geen" verontreiniging met BNA bevatten en er zijn geen epidemiologische gegevens die erop wijzen dat er blaastumoren zijn ontstaan door het gebruik van de nieuwe antioxydantia (Parkes, 1971). De rechter heeft echter in zijn vonnis gezegd dat een ondernemer zich blootstelt aan juridische acties ("not be beyond the grip of Common Law Action") wanneer hij stoffen gebruikt waarin ook maar de geringste hoeveelheid BNA aanwezig is. Dit betekent dat die ondernemer zelfs bedreigd wordt met vervolging als hij zich houdt aan de officiële Carcinogenic Substances Regulation die in Engeland voorschrijft dat een stof niet meer dan 1% (= 10.000 ppm) BNA mag bevatten.

In de 50-er jaren hebben modernere analyse-technieken aangetoond dat in een aantal vermeend zuivere aminen, die als antioxydants worden gebruikt, nog BNA voorkwam als verontreiniging en wel in de orde van grootte van enkele tientallen tot enkele honderdtallen ppm's. In de 60-er jaren en mede onder invloed van het Engelse proces hebben de fabrikanten de antioxydantia nog zuiverder gemaakt, zodat in PBNA\*) het BNA-gehalte varieert van 3-30 ppm, afhankelijk van de fabrikant. I.C.I. produceert momenteel zelfs PBNA met slechts 1 ppm BNA.

Samenvattend kunnen we zeggen dat het BNA in de antioxydantia vóór 1949 carcinoom veroorzaakte, dat na 1949 dit BNA-gehalte minstens met een factor 10 maar meestal met een factor 50 is afgenomen, dat er tot nu toe geen epidemiologische aanwijzingen zijn voor de carcinogeniteit van de "zuivere" antioxydantia en dat er recent antioxydantia in de handel zijn die een factor 80-100 minder BNA bevatten dan voor 1949.

---

\*) PBNA (phenyl- $\beta$ -naphthylamine) is een in de rubberindustrie veelvuldig gebruikt antioxydant. De literatuurgegevens over deze stof zijn schaars. Op grond van de chemische verwantschap met BNA is het zinvol om na te gaan of deze stof zelf (dus afgezien van de verontreiniging met BNA) niet carcinogeen zou kunnen zijn. Onderzoek verricht door Arène (1968), Shubik c.s. (1957), Gehrmann (1949) en Bourne (1968) wijst niet in de richting van carcinogene effecten.

5. De carcinogeniteit en het metabolisme van ANA en BNA.

Blijkens de literatuur is er overeenstemming over de carcinogeniteit van de volgende aromatische aminen: 4-aminobiphenyl, BNA, 2-acetylaminofluoreen en benzidine. Deze carcinogenen zijn algemeen erkend en staan hier gerangschikt volgens effect; het 4-aminobiphenyl is het sterkst carcinogeen werkzaam. Naast deze carcinogenen zijn er vele andere aromatische aminen waarvan de carcinogeniteit nog in discussie is. De aminen kunnen gemakkelijk in het lichaam opgenomen worden in de vorm van poeder, vloeistof of damp, daar ze ingeslikt of ingeademd kunnen worden en ook de huid kunnen penetreren.

Terecht wijst Zorn (1966) erop dat men zich niet teveel moet verliezen op het vrij hoge kookpunt (300°C) van de aromatische aminen en daaruit concluderen dat er bij lagere temperaturen geen verdamping is. Niet alleen het kookpunt is van belang, maar ook de dampspanning. Bij temperaturen van 100-150°C kan men dus wel degelijk aromatische aminen in dampvorm verwachten.

5.1. α-Naphtylamine (ANA)

Hoewel bekend is dat blaastumoren bij werkers die betrokken zijn bij de productie van ANA 16 maal meer voorkomen dan bij niet-geëxposeerden (bij BNA-werkers 61 maal meer) staat het niet vast of men dit aan de ANA mag toeschrijven, daar bekend is dat de ANA tussen de 4 en de 6% BNA als verontreiniging bevat.

Hueper (1969) noemt verschillende onderzoeken waarbij het niet gelukt is om bij honden blaastumoren op te wekken met een 5 jaar durende opname van ANA per os.

Het zou Bonser c.s. (1951) echter wel gelukt zijn om bij één van de 3 honden die meer dan 8 jaar ANA per os hadden gehad een blaaspapilloom aan te tonen. Het gebruikte ANA was echter niet zuiver!

Nagayo en Kinoshita (1940) (geciteerd door Hueper, 1969) konden blaaspapillomen aantonen bij konijnen na subcutane injectie van ANA.

Omdat, zoals verderop nader wordt vermeld, het BNA-molecuul zelf hoogstwaarschijnlijk niet carcinogeen is, maar enkele metabolieten ervan, ligt het eigenlijk voor de hand om te onderzoeken of het ANA wellicht metabolieten oplevert die overeenkomen met die van het BNA. Dit is een directe aanpak van het probleem en verdient m.i. de voorkeur boven het eindeloos voederen met ANA.

Zowel honden als konijnen blijken nu een orthohydroxyamine (1-amino-2-naphtol) in de urine uit te scheiden na ANA per os.

Van het BNA is bekend dat de lever ook een orthohydrolyse verricht (ortho t.o.v. de amine-groep) waardoor in de urine 2-amino-1-naphtol aanwezig is. Deze orthohydroxylering blijkt bij het BNA te resulteren in een carcinogene stof en men zou dus van het orthohydroxy-metabooliet van het ANA ook carcinogene effecten kunnen verwachten. Deze treden echter niet op. Dit wordt nu toegeschreven aan inhibitoren in de vorm van 1-amino-4-naphtol derivaten, die ook uit ANA door de lever worden gevormd. Deze stoffen zouden verhinderen dat het 1-amino-2-naphtol vrij komt uit de ester-verbindingen waarin het in de urine aanwezig is. Deze esters zijn niet carcinogeen (Clayson en Ashton, 1963, geciteerd door Hueper, 1969). Samenvattend kan men zeggen dat het nog niet geheel duidelijk is waarom het ANA niet carcinogeen zou zijn. Wellicht is de theorie van de stikstof-hydroxylering van belang om tot een definitieve verklaring te komen. Volgens deze theorie, die verderop besproken wordt, zouden er slechts in zeer geringe mate carcinogene metabolieten uit ANA gevormd worden, zodat expositie niet of vrijwel niet tot nieuwvorming leidt.

## 5.2. $\beta$ -Naphtylamine (BNA)

De eerste melding over de carcinogene effecten van BNA stamt uit 1898 (Leichtenstern). Na de eerste wereldoorlog is BNA algemeen erkend als carcinogeen en in 1937 lukte het voor 't eerst om bij honden blaas-tumoren op te wekken door BNA per os te geven.

Opvallend is dat het ondanks vele pogingen niet gelukt is bij andere dieren maligniteiten van de blaas op te wekken, maar hoogstens een papilloom. Kennelijk is het metabolisme van de BNA bij de mens en de hond bepalend voor het optreden van blaascarcinoom.

Bonser en zijn medewerkers hebben in een reeks van publicaties hun onderzoekingen weergegeven en kwamen tot de conclusie (Bonser c.s., 1958) dat alleen die aromatische aminen carcinogeen zijn waarbij de plaats die overeenkomt met de 2-positie van naphtaleen bezet is door een amine-groep (zoals bij BNA), of de metapositie t.o.v. de biphenyl-binding (zoals bij 4-aminobiphenyl). Wanneer nu hydroxylering plaatsvindt, gebeurt dat bij voorkeur op de ortho- of para-plaats t.o.v. de amine-groep. De aldus ontstane aminophenolen worden meestal gekoppeld

aan glucuronzuur of zwavelzuur en als zodanig door de nier uitgescheiden.

De in de urine aanwezige  $\beta$ -glucuronidase, die een zuur milieu nodig heeft, is in staat het glucuronzuur af te koppelen. De theorie is nu, dat dit in de blaas gebeurt waardoor het vrije 2-amino-1-naphthol alle gelegenheid heeft om zijn carcinogene werking uit te oefenen.

De in de urine aanwezige sulfatasen zijn niet in staat om het zwavelzuur af te koppelen. In tegenstelling tot het glucuronide is het zwavelzuur-conjugaat echter wel zelf carcinogeen. Dit werd in 1938 door Hueper aangetoond door het intraperitoneaal in te spuiten bij muizen. Er ontstonden maligniteiten (Hueper en Conway, 1964).

De "glucuronidase theorie" werd door Bonser c.s. (1956) bevestigd door de bevinding dat implantatie van BNA in pellets van was in de blaaswand geen carcinoom opleverde en implantatie van 2-amino-1-naphthol wel. Radomski c.s. (1971b) implanteerden geen BNA maar instilleerden het, opgelost in een organisch oplosmiddel. Ook zij konden geen carcinogeniteit van het BNA zelf aantonen. Zij verrichtten hun onderzoek bij honden. Ze instilleerden 2x per maand 10 mg BNA gedurende 30 maanden.

Tenminste 15 metabolieten van BNA zijn inmiddels geïsoleerd.

Tabel 4 Metabolieten van BNA in de urine van ratten en konijnen

metaboliet (Eng. nomenclatuur)	voorkomen in de urine van	
	RAT	KONIJN
2-naphthylamine	+	+
2-acetamidonaphthalene	+	?
2-amino-1-naphthylsulphuric acid	+	+
2-amino-1-naphthylglucosiduronic acid	+	+
2-amino-6-naphthol	+	-
2-acetamido-6-naphthol	+	+
2-amino-6-naphthylsulphuric acid	+	-
2-acetamido-6-naphthylsulphuric acid	+	+
2-naphthylamine-N-glucosiduronic acid	+	+
2-naphthylsulphamic acid	+	+
2-acetamido-6-naphthylglucosiduronic acid	-	+
2-acetamido-5:6-dihydroxy-5:6-dihydro-naphthalene (?)	+	-
2-amino-1-naphthylsulphuric acid, N-glucosiduronic acid or N-sulphonate or 1-hydroxy-2-naphthylsulphamic acid	+	+

Bij de hond zijn de derivaten van 2-amino-1-naphtol ongeveer 200x meer geconcentreerd in de urine dan in het bloed.

Een belangrijke bevinding is dat het vrije amino-naphtol toeneemt als men de urine enige tijd laat staan (Bonser c.s., 1958).

Uit verschillende dierproeven is gebleken dat ongeveer 65% van de oraal opgenomen BNA binnen 24 uur als metaboliet wordt uitgescheiden via de urine. Ongeveer 10-20% van het opgenomen BNA komt onveranderd in de urine.

Somerville c.s. (1956) vonden dat bij konijnen 90% van de per os toegediende BNA (1 mg radio-actief gemerkt BNA) binnen 24 uur in urine en faeces (gal) wordt uitgescheiden. De excretie in de gal verschilt met de diersoort. Zo hebben honden een lagere excretie in de gal.

Goldblatt c.s. (1960) konden aantonen dat BNA bijzonder snel de huid penetreert bij de rat en de hond. Korte tijd na applicatie op de gave huid konden zij BNA in het bloed aantonen. Zij vonden dat het werken duurt voordat alle BNA is uitgescheiden; het is gebonden aan de cellen in het bloed.

Voorzover mij gebleken is hebben alleen Levitz c.s. (1959) bij mensen het metabolisme van BNA bestudeerd. Een niet nader genoemd aantal patienten met ongeneeslijke kanker hebben zij deels een kleine dosis BNA, deels een grote dosis BNA gegeven (resp. 1 mg en 300-500 mg). Het BNA was radio-actief gemerkt. In de eerste 24 uur werd tussen de 55 en 85% geëlimineerd. De volgende metabolieten werden aangetroffen:

2-amino-1-naphtyl-sulfaat,  
2-amino-6-naphtyl-sulfaat,  
2-acetamido-6-naphtyl-sulfaat,  
2-acetamido-6-naphtyl-glucoronide,  
2-amino-1-naphtyl-glucoronide,  
2-amino-1-naphtol.

De uitscheiding van 2-amino-1-naphtyl-glucoronide was 0,5% van de uitgescheiden radio-actieve stof bij toediening van de kleine dosis. Bij toediening van de grote dosis bleek dit percentage ongeveer 10x hoger te liggen. Hetzelfde werd gevonden voor 2-amino-1-naphtol.

De laatste tijd is gebleken dat in het metabole proces van BNA de stikstof van de NH<sub>2</sub>-groep ook gehydrolyseerd wordt. Deze N-hydroxylatie producten zijn 2-naphtyl-hydroxylamine en 2-nitrosonaphtaleen. Radomski en zijn medewerkers hebben in verschillende artikelen (1970, 1971, 1971) gewezen op het belang van deze N-hydroxylatie.

Bij de bespreking van het ANA is reeds ter sprake gekomen dat deze N-hydroxylatie-theorie wellicht de controverse over de al of niet bestaande carcinogeniteit tot een oplossing kan brengen.

In dit licht is de waarneming van Radomski c.s. (1971a) van belang. Wanneer aan honden een enkele dosis gegeven wordt van 70 mg/kg ANA of BNA, dan blijkt dat in beide gevallen ongeveer evenveel N-hydroxylatie producten worden uitgescheiden.

Wanneer echter een kleine dosis bijv. van 5 mg/kg werd gegeven waren er bij toediening van ANA veel minder N-hydroxylatie producten dan bij BNA.

Een werking waarmee tijdens de proeven steeds rekening moet worden gehouden, willen de dieren niet sterven, is de vorming van methaemoglobine. De auteurs hebben nu getracht om de vorming van methaemoglobine als een parameter te gebruiken voor de mate van N-oxydatie. Het bleek dat 4-aminobiphenyl, de sterkste werkzame carcinogeen, de meeste methaemoglobinaemie veroorzaakt, BNA minder en ANA slechts in geringe mate.

In hun artikel van 1971(b) beschrijven Radomski en zijn medewerkers hun onderzoek naar de carcinogeniteit van N-hydroxy-1-naphtylamine (1-NOH), N-hydroxy-2-naphtylamine (2-NOH) en de amine-nitrosoderivaten. Omdat zij de methode van Bonser, die was-pellets met de te onderzoeken stof implanteerde in de blaaswand, nogal kunstmatig vonden en voor iatrogene effecten vreesden, instilleerden zij 2-NOH rechtstreeks in de blaas van 4 honden. Weliswaar moesten ze daarbij een oplosmiddel (het dimethylsulfoxyde, DMSO) gebruiken maar ze hadden aangetoond dat het DMSO zelf niet carcinogeen is. Het oplosmiddel houdt het 2-NOH niet alleen in oplossing, maar bevordert ook de penetratie in de blaaswand. Bij 3 van de 4 honden werd na 45 maanden blaascarcinoom gevonden. Ze hadden 30 maanden lang 2 instillaties per week ondergaan met 5 mg 2-NOH per instillatie.

Het 1-NOH werd niet bij honden onderzocht maar oraal gegeven aan ratten, evenals het 2-NOH. Het bleek dat 1-NOH ook carcinogeen was; bij ratten zelfs sterker dan het 2-NOH. Bij muizen bleek 2-NOH echter sterker carcinogeen te zijn dan 1-NOH.

Het lijkt er zeer op dat we als gevolg van dit onderzoek kunnen stellen dat zowel ANA, BNA als 4-aminobiphenyl gemetaboliseerd wordt tot stoffen die carcinogeen zijn. De gevonden hoeveelheden van deze metabolieten loopt echter sterk uiteen. Wellicht is dit een verklaring



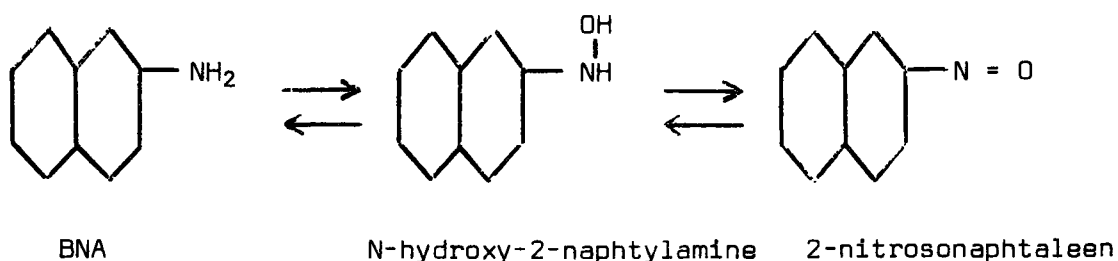
voor het feit dat men van ANA niet of zeer moeizaam bij proeven carcinogene effecten kan aantonen.

Een andere verklaring voor het verschil in carcinogeniteit van ANA en BNA is onlangs voorgesteld door Troll c.s. (1969) en ook door Deichmann en Radomski (1969).

Alleen BNA zou gemetaboliseerd worden tot een fosfaat di-ester, het di (2-amino-1-naphtyl) fosfaat, terwijl ANA gemetaboliseerd wordt tot een mono-fosfaat ester. Bovendien treedt er een N-oxydatie op in de bifosfaat ester afkomstig van het BNA.

Een ander verschil is volgens sommigen (Deichmann & Radomski, 1969) dat BNA uitsluitend tot ortho-hydroxy conjugaten wordt gehydrolyseerd en ANA voornamelijk tot para-hydroxy conjugaten. Bovendien is het ANA stabiel en wordt de stikstof niet verder geoxydeerd dan tot de hydroxyl-component terwijl BNA tot nitrosonaphtaleen wordt geoxydeerd. Als men nu zou kunnen aantonen dat het 2-nitrosonaphtaleen carcinogeen is, dan zijn we weer een stap verder.

Figuur 2 Stikstof oxydatie van BNA



Troll c.s. (1969) suggereren dat het 2-amino-1-naphtol (waarvan Bonser c.s. de carcinogeniteit in de blaaswand aantoonde met hun implantatie-techniek) alleen carcinogeen is als de amino-groep gehydrolyseerd is. Dit zou overeenkomen met de aanwijzingen dat alleen een gehydrolyseerd amino-naphtol een reactie kan aangaan met het DNA van de blaaswandcellen.

Neumann (1970) besteedt zeer veel aandacht aan de voorwaarden die vervuld moeten zijn willen de metabolieten van BNA (de proximale carcinogenen) met de nucleïnezuren en eiwitten van de blaaswandcellen kunnen reageren. In dit verband wordt het BNA een precarcinogeen genoemd en de carcinogene metabolieten van BNA met proximale carcinogenen aangeduid. De bestanddelen van het weefsel waarmee de metabolieten een interactie aangaan heten dan distale carcinogenen.

Het lijkt mij passend dit literatuuroverzicht over de carcinogene effecten van BNA en ANA af te sluiten met de verzuchting van Deichmann en Radomski (1969): na meer dan 30 jaar onderzoek staan we nu nog steeds voor de vraag welke van de metabolieten nu verantwoordelijk gesteld kunnen worden voor de carcinogene effecten.

### Samenvatting

Na de tweede wereldoorlog werd vooral in Engeland op grote schaal epidemiologisch onderzoek verricht naar de industriële genese van blaastumoren. In het kort wordt ingegaan op de bevindingen van dit onderzoek m.b.t. de rubberindustrie - er bleek een duidelijke relatie te bestaan tussen expositie aan  $\beta$ -naphthylamine en het ontstaan van blaastumoren - en wordt enige aandacht geschonken aan de jurisprudentie.

Vervolgens wordt een overzicht van de literatuurgegevens geboden van het  $\alpha$ -naphthylamine en het  $\beta$ -naphthylamine. Deze twee aromatische aminen kunnen voorkomen in antioxydantia die in de rubberindustrie gebruikt worden.

LITERATUUROPGAVE

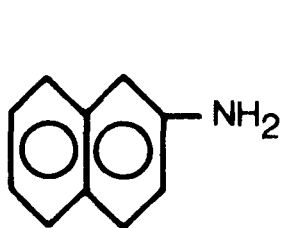
- ALPHEN, J. VAN. Rubber chemicals. Amsterdam, Elsevier, 1956.
- ARÈNE, P. Toxicological incidents at the B.S. rubberplant at Berre since 1960. Proc. S.I.D.M., Amsterdam, 1968.
- BLADDER cancer and occupation. Brit.med.J. 1 (1971) 517-8.
- BLADDER cancer and smoking. Brit.med.J. 1 (1972) 763.
- BONSER, G.M., & J.W. JULL. Experimental cancer of the bladder. Ann. Rep.Brit.EMP.Cancer Camp. 29 (1951) 146-9.  
Gecit. door W.C. HUEPER, 1969.
- BONSER, G.M., D.B. CLAYSON & J.W. JULL. Experimental inquiry into cause of industrial bladder cancer. Lancet 2 (1951) 286-8.
- BONSER, G.M., L. BRADSHAW, D.B. CLAYSON & J.W. JULL. A further study of the carcinogenic properties of orthohydroxy-amines and related compounds by bladder implantation in the mouse. Brit.J. Cancer 10 (1956) 539-46.
- BONSER, G.M., D.B. CLAYSON, J.W. JULL & L.N. PYRAH. The carcinogenic activity of 2-naphthylamine. Brit.J.Cancer 10 (1956) 533-8.
- BONSER, G.M., D.B. CLAYSON & J.W. JULL. Some aspects of the experimental induction of tumours of the bladder. Brit.med.Bull. 14 (1958) 146-52.
- BOURNE, H., H.T. YEE & S. SEFERIAN. The toxicity of rubber additives. Findings from a survey of 140 plants in Ohio. Arch.environm.Hlth. 16 (1968) 700-5.
- BOYLAND, E., & D. MANSON. The biochemistry of aromatic amines. 4. O-Glucosiduronic acid derivatives of 2-naphthylamine. Biochem. J. 67 (1957) 275-9.
- BOYLAND, E. The biochemistry of cancer of the bladder. Brit.med.Bull. 14 (1958) 153-8.
- BRITISH rubber manufactures association. Health Research Unit, Bull. nr 9, 1971.
- BRUIN, A. DE & R.L. ZIELHUIS. Vroege diagnostiek in de bedrijfsge-neeskunde met behulp van biochemische methoden. T.soc.Geneesk. 45 (1967) 128-34; 163-70; 196-8; 286-93.
- CANCER of the bladder induced by aromatic amines. Brit.med.J. 2 (1966) 761-2.
- CASE, R.A.M., & M.E. HOSKER. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. Brit.J.prev.soc.Med. 8 (1954) 38-50.
- CLAYSON, D.B., & M.J. ASHTON. The metabolism of 1-naphthylamine and its bearing on the mode of carcinogenesis of the aromatic amines. Acta Unio 19 (1963) 539-42.  
Gecit. door W.C. HUEPER, 1969.
- COBB, B.G., & J.A. ANSELL. Cigarette smoking and cancer of the bladder. J.Amer.med.Ass. 193 (1965). 329-32.
- COLE, P., R.R. MONSON, H. HANING & G.H. FRIEDEL. Smoking and cancer of the lower urinary tract. New Engl.J.Med. 284 (1971) 129-34.

- COMMISSIE Europese Gemeenschappen. Beroepsaandoeningen, veroorzaakt door aromatische aminen en hydrazinen en hun halogeen-, fenol-, nitroso-, en sulfonderivaten.  
In: Medische notities inzake aandoeningen genoemd in de Europese lijst van beroepsziekten. Luxemburg, 1969.
- CONNOLLY, J.G., & E.P. WHITE. Malignant cells in the urine of men exposed to beta-naphthylamine. *Canad.med.Ass.J.* 100 (1969) 879-82.
- CONZELMAN, G.M., L.E. FLANDERS, K. SPRINGER & D.W. CROUT. Major urinary metabolites of 2-naphthylamine in dogs, monkeys and mice. *Amer.J. vet.Res.* 30 (1969) 2083-90.
- DAMAGES, for rubber workers. *Brit.med.J.* 2 (1971) 412-3.
- DAVIES, J.M. Bladder tumours in the electric-cable industry. *Lancet* 2 (1965) 143-6.
- DAVIES, J.M. Epidemiology of occupational tumours of the bladder. *Proc. roy.Soc.Med.* 59 (1966) 1247-8.
- DEICHMANN, W.B., & J.L. RADOMSKI. Carcinogenicity and metabolism of aromatic amines in the dog. *J.nat.Cancer.Inst.* 43 (1969) 263-9.
- FISCHER, G. Rauchgewohnheiten und Blasentumoren; eine klinische Untersuchung. *Z.Urol.* 64 (1971) 271-4.
- FOKKENS, W. Enige aspecten van de industriële genese van blaastumoren. Het belang van centrale registratie van bedrijfsgeneeskundige waarnemingen inzake de relatie "tumor en beroep". *T.soc.Geneesk.* 46 (1969) 280-4.
- FRERIKS, G.C.Ph., & G.D. BOS. Twee aromatische amines. Beta-naphthylamine en phenyl-beta-naphthylamine. Werkstuk toxicologie. Vervolg-cursus bedrijfsgeneeskunde, NIPG/TNO, 1970.
- GEHRMANN, G.H., J.H. FOULGER & A.J. FLEMING. Occupational tumours of the bladder. *Proc. 9th internat.Congr.Industr.Med.* London, 1949, p. 472-5.
- GOLDBLATT, M.W., A.F. HENSON & A.R. SOMERVILLE. Metabolism of bladder carcinogens. 3. The metabolic path of 2-(8-<sup>14</sup>C)naphthylamine in several animal species. *Biochem.J.* 77 (1960) 511-6.
- HEIDELBERGER, Ch. Chemical carcinogenesis, chemotherapy: cancer's continuing core challenges - G.H.A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res.* 30 (1970) 1549-69.
- HOFFMANN, D., Y. MASUDA & E.L. WIJNDER. Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 221 (1969) 254-6.
- HOSCHEL, R. Nachweis von aromatischen Aminoverbindungen in der Raumluft, in Arbeitsstoffen und in Harn. *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.* 5 (1970) 20-2.
- HUEPER, W.C., & W.D. CONWAY. Chemical carcinogenesis and cancers. Springfield, Thomas, 1964.
- HUEPER, W.C. Occupational and environmental cancer of the urinary system. New Haven, Yale university press, 1969.
- KERR, W.K., M. BARKIN, P.E. LEVERS & Z. MENCZYK. The effect of cigarette smoking on bladder carcinogens in man. *Canad.med.Ass.J.* 93 (1965) 1-7.

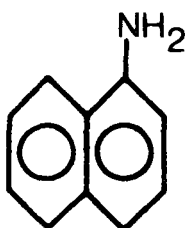
- LEADING article. Occupational bladder tumours and the control of carcinogens. *Lancet* 1 (1965) 306-7.
- LEADING article. Smoking and cancer of the bladder. *Brit.med.J.* 2 (1965) 661-2.
- LEICHTENSTERN, O. Über Halsblasen Entzündung und Harnblasengeschwülste bei Arbeitern in Farbfabriken. *Dtsch.med.Wschr.* 24 (1898) 709.
- LEVITZ, M., L. SEIF & G.H. TWOMBLY. The metabolism of 2-aminonaphthalene -8-C<sup>14</sup> in man. *Proc.Amer.Ass.Cancer Res.* 3 (1959) 36.
- LÜBBERT, C., & H. ZORN. Ausscheidung und Organverteilung des beta-naphthylamin. *Zbl.Arbeitsmed.* 21 (1971) 184-6.
- McDONALD, D.F. Carcinogens and chemical causes. *J.Amer.med.Ass.* 206 (1968) 1774.
- MANCUSO, T.F., & A.A. El-ATTAR. Cohort study of workers exposed to beta-naphthylamine and benzidine. *J.occup.Med.* 9 (1967) 277-85.
- MANCUSO, T.F., & M.J. BRENNAN. Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J.occup.Med.* 12 (1970) 333-41.
- MANSON, D. Isolation of 2-amino-1-naphthyl hydrogen sulphate with cetylpyridinium bromide from metabolic and chemical oxidations of 2-naphthylamine. *Biochem.J.* 119 (1970) 541-6.
- MELICK, W.F., J.J. NARYKA & R.E. KELLY. Bladder cancer due to exposure to para-aminobiphenyl; a 17-year follow-up. *J.Urol.* 106 (1971) 220-6.
- NAGAYO, H., & R. KINOSITA. Some significant features and cancer incidence in Japan. *Yale J.Biol.Med.* 12 (1940) 301-3.  
Gecit. door W.C. HUEPER, 1969.
- NEUMANN, H.G. Über die Aktivierung krebszeugender aromatischer Amine im Stoffwechsel. *Klin.Wschr.* 48 (1970) 959-66.
- OWEN, R. Occupational cancer of the renal tract: recent developments in epidemiology and legislation in Great-Britain. *J.nat.Cancer Inst.* 43 (1969) 253-4.
- PARKES, H.G. British Rubber Manufacturers' Ass. Health Advisory Committee. *Bull. nrs* 6, 8, 9, 1971.
- PEREZ, G., & J.L. RADOMSKI. The mutagenicity of the N-hydroxy naphthylamines in relation to their carcinogenicity. *Industr.Med.Surg.* 34 (1965) 714-6.
- PRESSEL, G. Die Erfassung der Schleimhautveränderungen, des Krebses oder anderer Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine nach Beendigung der Exposition. *Zbl.Arbeitsmed.* 18 (1968) 372-3.
- PROUT, G. Bladder carcinoma. *New Engl.J.Med.* 287 (1972) 86-90.
- RADOMSKI, J.L., & E. BRILL. Bladder cancer induction by aromatic amines: Role of N-hydroxy metabolites. *Science* 167 (1970) 922-3.
- RADOMSKI, J.L., & E. BRILL. The role of N-oxidation products of aromatic amines in the induction of bladder cancer in the dog. *Arch.Toxikol.* 28 (1971) 159-75 (a).

- RADOMSKI, J.L., E. BRILL, W.B. DEICHMANN & E.M. GLASS. Carcinogenicity testing of N-hydroxy and other oxidation and decomposition products of 1- and 2-naphthylamine. *Cancer Res.* 31 (1971) 1461-7 (b).
- REES, H. VAN, & A. WINK. Biologische monsterneming bij aan toxische stoffen geëxponeerde werknemers. *TNO-Nieuws* 23 (1968) 194-7.
- RYSER, H.J.P. Chemical carcinogenesis. *New Engl.J.Med.* 285 (1971) 721-34.
- SCOTT, T.S., & M.H.C. WILLIAMS. The control of industrial bladder tumours. *Brit.J.Industr.Med.* 14 (1957) 150-63.
- SCOTT, T.S. Carcinogenic and chronic toxic hazards of aromatic amines. Amsterdam, Elsevier, 1962. Serie: Industrial toxic agents; ed. by E. Browning.
- SHUBIK, P., & J.L. HARTWELL. Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity. Public Health Service, G.P.O., 1957. Publ. nr 149, suppl. 1.
- SMOKING and cancers of the bladder and kidney. *Lancet* 1 (1971) 635-6.
- SOMERVILLE, A.R., A.F. HENSON, M.E. COOKE, M.W. FARQUHARSON & M.W. GOLDBLATT. Metabolism of bladder carcinogens. 2. The metabolic path of 2-(8-<sup>14</sup>C) naphthylamine in the rabbit and in the rat. *Biochem.* 63 (1956) 290-4.
- TROLL, W., S. BELMAN & F. MUKAI. Studies on the nature of the proximal bladder carcinogens. *J.nat.Cancer Inst.* 43 (1969) 283-6.
- TYE, R., M.J. BURTON, E. BINGHAM, Z. BELL & A.W. HORTON. Carcinogens in a cracked petroleum residuum. The contributions of various polycyclic aromatic hydrocarbons to the carcinogenic potency of a catalytically cracked oil. *Arch.environment.Hlth.* 13 (1966) 202-7.
- VEYS, Ch.A. Aetiology of tumours of the urinary bladder. *Urol.int.* 24 (1969) 276-88.
- VEYS, Ch.A. Aromatic amines: the present status of the problem. *Ann. occup.Hyg.* 15 (1972) 11-5.
- WERF-MESSING, B. VAN DER. Blaaskanker. *Ned.T.Geneesk.* 113 (1969) 936-42.
- WERF-MESSING, B. VAN DER & J.G.A.H. KAALEN. Beroepen en rookgewoonten van Rotterdamse blaascarcinoom-patiënten. *Jb.Kankeronderz.* 19 (1969) 77-85.
- WILLIAMS, R.T. Detoxication mechanisms; 2nd ed. London, Chapman & Hall, 1959.
- WOLF, H., L.V. WAGENKNECHT & P.O. MADSEN. Die Ätiologie und Pathogenese des Blasencarcinoms. *Urologe* 8 (1969) 81-96.
- WOOD, M. Aetiology of tumours of the urinary bladder. Induction to tumours in the urinary tract of the rabbit by aromatic amines. *Industr.Med.Surg.* 39 (1970) 55-61.
- ZIELHUIS, R.L. Blaasgezwollen in de kabelindustrie. Referaat bedrijfs-geneeskunde. *Ned.T.Geneesk.* 110 (1966) 201-2.
- ZORN, H. Karzinom der ableitenden Harnwege bei Teer-Asphalt- und Bitumenarbeitern. *Zbl.Arbeitsmed.* 16 (1966) 366-71.

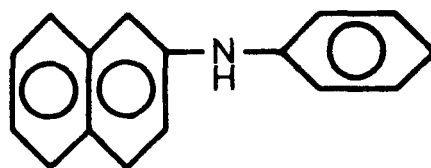
STRUCTUURFORMULES VAN ENKELE AROMATISCHE AMINEN



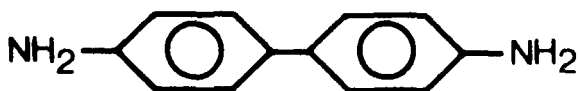
BNA



ANA



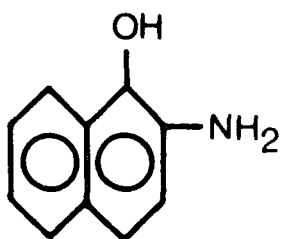
PBNA



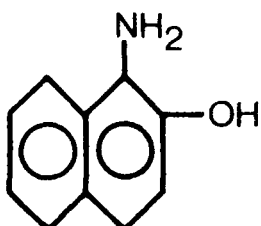
BENZIDINE



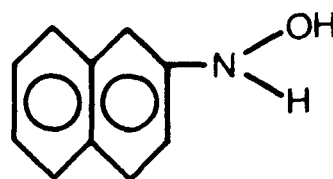
4-AMINOBIIPHENYL



2 AMINO-1-NAPHTOL



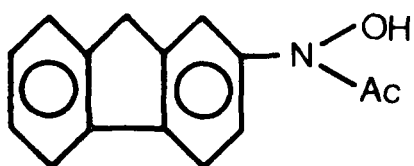
1 AMINO-2-NAPHTOL



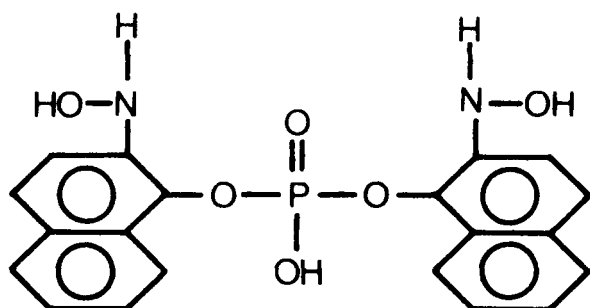
N-HYDROXY-2-NAPHTYLAMINE



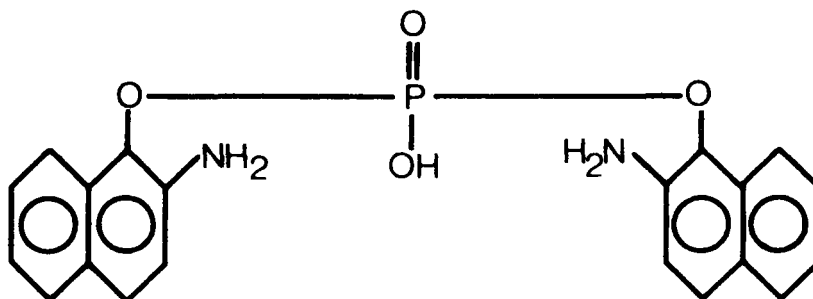
2-NITROSONAPHTALEEN



2 ACETYLAMINO FLUOREEN



DI (2-HYDROXYLAMINO-1-NAPHTYL) FOSFAAT



BIS (2 AMINO-1-NAPHTYL) FOSFAAT