

620.51

Industriële toxicologie, invloed van lawaai en preventie gehoorschade

Gezamenlijk verslag van de werkzaamheden in
1979

Werkplan 1980

Werkplannen 1981—1984

Medisch Biologisch Laboratorium (TNO)
Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek (TNO)
Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek (TNO)
Coronel Laboratorium (UvA)
Farmacologisch Laboratorium (KUN)



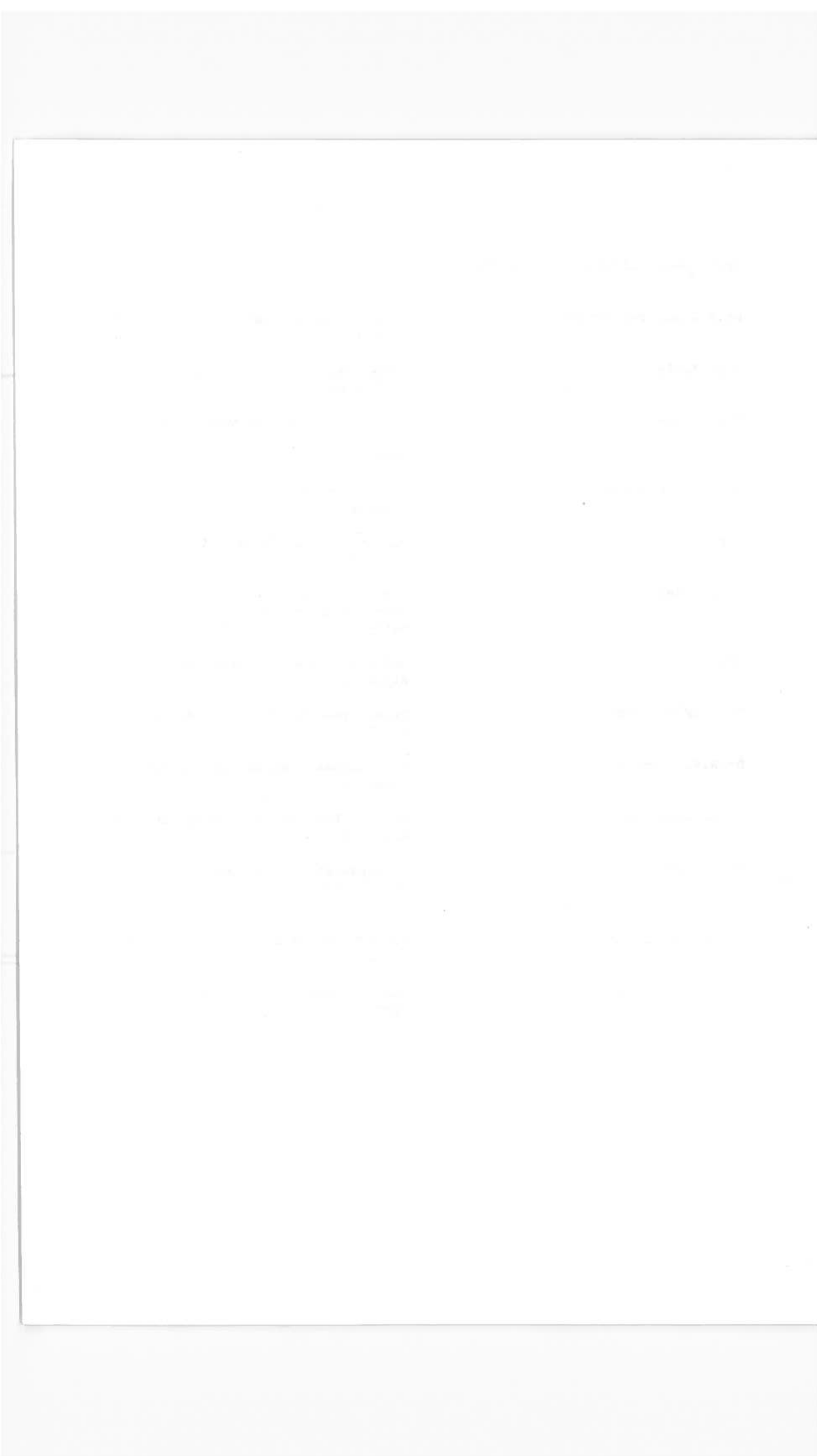
INHOUDSOPGAVE

Inleiding	pag 1
MBL-TNO	3
DITIS (5.1)	3
Literatuurstudies (5.2)	5
Methoden BM (5.3)	6
MB (5.4)	8
Voorbereiding HS (5.5)	11
Uitvoering HS (5.6)	13
Bepalingen HS (5.7)	15
Neurotoxicologie (1.2)	18
Gedragstoxicologie (1.5)	21
Immunotoxicologie (4.1)	25
Farmacologisch Lab (KUN)	28
Detectiemethoden industriële carcinogenen	28
Coronel Lab (UvA)	33
Invloed van lawaai	33
BM	36
IMG-TNO	40



Grote Begeleidingscommissie DGA

Dr.A.Wink, voorzitter	Directoraat Generaal van de Arbeid Voorburg
Dr.M.A.Bleiker	CARGO-TNO 's-Gravenhage
Dr.R.Kroes	Centraal Instituut voor Voedings- onderzoek TNO Zeist
Dr.P.Th.Henderson	Katholieke Universiteit Nijmegen
J.F.Hoiting	Ministerie van Sociale Zaken 's-Gravenhage
H.J.Mendels	Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO Delft
Dr.Ir.G.de Mik	Medisch Biologisch Laboratorium TNO Rijswijk
Drs.H.W.van Neden	Directoraat Generaal van de Arbeid Voorburg
Dr.W.F.R.Notten	Directoraat Generaal van de Arbeid Voorburg
Dr.W.F.Stevens	Medisch Biologisch Laboratorium TNO Rijswijk
Prof.Dr.R.L.Zielhuis	Universiteit van Amsterdam Coronel Laboratorium Amsterdam
Drs.D.M.W.Elskamp	Medisch Biologisch Laboratorium TNO Rijswijk
H.Leertouwer, arts	Districtsarts Arbeidsinspectie Groningen



INLEIDING

Bij werkzaamheden met vluchtige, vloeibare of vaste, chemische stoffen blijken werknemers nogal eens te worden blootgesteld aan niet onaanzienlijke hoeveelheden van de chemische stof. Teneinde het risico hiervan voor de gezondheid van de werknemer beter te kunnen schatten, wordt onder auspiciën van de Medische Dienst van het Directoraat Generaal van de Arbeid onderzoek verricht door TNO en universitaire instituten. Dit verslag geeft een overzicht van deze werkzaamheden in het jaar 1979, alsmede werkplannen voor de toekomst.

Het onderzoek heeft betrekking op het verzamelen van literatuurgegevens over effecten van industriële stoffen op het lichaam van mens en dier en op methoden waarmee blootstelling van de mens aan deze stoffen kan worden vastgesteld (biologische monitoring). Deze bepalingsmethoden worden routinematig in de praktijk toegepast op verzoek van bedrijfsartsen en geneeskundige inspecteurs van de Arbeidsinspectie. Daarnaast worden deze methoden toegepast in onderzoek dat bedrijfstak-gewijs zal worden uitgevoerd in het kader van de z.g. health surveys. Tenslotte wordt in opdracht van het DGA onderzoek verricht, gericht op verbreding van de kennis op het gebied van de arbeidsgeneeskunde en arbeidstoxicologie, en ter voorbereiding van het overheidsbeleid op langere termijn. In dit wetenschappelijk onderzoek wordt getracht methoden uit te werken waarmee schade t.g.v. blootstelling aan toxische stoffen aan het zenuwstelsel, de immunologische afweer en het erfelijk materiaal reeds in het laboratorium of vroegtijdig bij werknemers kan worden vastgesteld, zodat de expositie aan gevaarlijke stoffen tijdig wordt onderkend en voorkomen.

Het onderzoek wordt voor een groot deel uitgevoerd bij TNO, waarbij het Medisch Biologisch Laboratorium (MBL-TNO) in Rijswijk als centrale spil fungeert. De werkzaamheden van dit laboratorium hebben betrekking op biologische monitoring bij de mens, proefdieronderzoek en de medisch-biologische aspecten van de health surveys. Het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek (IMG-TNO) doet onderzoek en metingen in de bedrijfsruimte door middel van omgevingsmetingen en persoonlijke monstername. Het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek (CIVO-TNO) voert toxicologische bepalingen uit t.b.v. de health surveys. In het Farmacologisch Laboratorium van de Universiteit van Nijmegen worden methoden

ontwikkeld waarmee mutagene en/of carcinogene stoffen kunnen worden opgespoord en wordt door urine-onderzoek nagegaan of expositie aan dergelijke stoffen heeft plaatsgehad. Het Coronel Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam voert in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken onderzoek uit naar de effecten van industrie-lawaai en naar de mogelijkheid van biologische monitoring van industriële chemicaliën.

In 1979 werd veel aandacht gegeven aan het verrichten van routinematige bepalingen en het geven van adviezen t.b.v. de geneeskundige inspecteurs van de arbeid en bedrijfsartsen. Het bedrijfstak-gerichte onderzoek in de loodverwerkende industrie kwam op gang, terwijl door het bereiken van overeenstemming met het bestuur van de Vereniging van Verffabrikanten en het uitvoeren van een pilot-onderzoek binnen TNO de basis werd gelegd voor het uit te voeren onderzoek van het gezondheidsrisico in de verfindustrie. Literatuurrecherche en documentatie evenals literatuurstudies kregen de nodige aandacht. Het op de toekomst gericht onderzoek op het gebied van de neurotoxicologie bleef bij de verwachtingen ten achter, terwijl op de terreinen gedragstoxicologie, immunotoxicologie en de detectie van mutagene stoffen goede vooruitgang werd geboekt.

De TNO projecten zijn in 1979 intensief begeleid door de DGA begeleidingscommissie voor het Medisch Biologisch Laboratorium, die hiertoe 9-maal vergaderde. Ten behoeve van de budgetaire bewaking werden per kwartaal financiële overzichten opgesteld. Het hier gepresenteerde jaarverslag en de werkplannen voor 1980-1984 zijn wat het TNO-aandeel betreft door de begeleidingscommissie kritisch beoordeeld en waar nodig bijgesteld, en zijn ter goedkeuring voorgelegd aan de Minister van Sociale Zaken.

Voor het overleg tussen het Directoraat Generaal van de Arbeid en de genoemde TNO-instituten en universitaire laboratoria werd de z.g. grote begeleidingscommissie samengesteld waarin alle betrokkenen zitting hebben, alsmede een vertegenwoordiger van de Financiële Afdeling van het Ministerie van Sociale Zaken en een vertegenwoordiger van de CARGO. Deze grote begeleidingscommissie (GBC) vergaderde in 1979 1-maal. Hierbij werden procedures besproken voor planning, financiëring, begeleiding en rapportage van onderzoek t.b.v. het Directoraat Generaal van de Arbeid.

Rijswijk, oktober 1980

MEDISCH BIOLOGISCH LABORATORIUM TNO

5.1 ONTWERPEN EN OPBOUWEN VAN EEN SYSTEEM VOOR LITERATUUR-
DOCUMENTATIE, HET DUTCH INDUSTRIAL TOXICOLOGY INFORMATION
SYSTEM (DITIS)

Jaarverslag 1979

In 1979 werd na een kritische beoordeling van de proefeditie van de thesaurus van het Dutch Industrial Toxicological Information System (DITIS) de handleiding voor het gebruik van de thesaurus herzien. De numerieke codering alsmede de alfabetische index werden gewijzigd nadat een indeling in 9 i.p.v. 7 secties nodig bleek.

De thesaurus werd in de loop van 1979 overgebracht op de computer van de afdeling automatisering van het Ministerie van Sociale Zaken. Veranderingen in de thesaurus kunnen nu m.b.v. de computer automatisch worden aangebracht zowel in de hierarchische als in de alfabetische lijst. Het opzetten van het computerprogramma voor het in de computer opslaan en weer opvragen van toxicologische literatuur is door de afdeling automatisering ter hand genomen.

Artikelen uit een aantal belangrijke tijdschriften op het gebied van de toxicologie werden gedocumenteerd en op stofnaam en op trefwoorden voor enkele belangrijke toxicologische effecten opgeborgen.

In de afgelopen periode is de recherche en documentatie van toxicologische gegevens hoofdzakelijk gericht geweest op die stoffen of onderwerpen waaraan, in het kader van opdrachten van het DGA, in het MBL wordt gewerkt. Met behulp van een tweemaandelijks computeruitdraai wordt de "handrecherche" gecompleteerd. De MBL-deelnemers aan de Groep voor Bedrijfstoxicologie krijgen regelmatig mappen met literatuur over relevante onderwerpen. Aan hen is bovendien literatuur verstrekt over chemicaliën die blaascarcinoom kunnen veroorzaken, over sperma-onderzoek i.v.m. toxicologie en over ethyleenoxide.

In verband met een accidentele blootstelling aan damp van vloeistof uit een koelinstallatie werden gegevens verzameld over de aard van de damp (zwaveldioxyde) en de mogelijke consequenties van de intensieve expositie. Studie werd gemaakt van de gevolgen van inhalatie van zwavelwaterstof en zwavelkoolstof in verband met problemen bij een waterzuiveringsinstallatie.

Werkplan 1980

1. Documentatie van industrieel toxicologische gegevens volgens de DITIS-thesaurus en opslag van deze gegevens in een conventioneel handsysteem totdat het opslaan van de gegevens in de computer mogelijk wordt.
2. Aanvullen en veranderen van de thesaurus op basis van op- en aanmerkingen van de (toekomstige) gebruikers.
3. Testen in de praktijk van de door de computer geleverde DITIS-thesaurus door een kleine groep gebruikers.
4. In samenwerking met het Centrum voor Technische en Wetenschappelijke Informatie en Documentatie TNO en het Instituut voor Wiskunde, Informatie en Statistiek TNO nagaan of een directe verbinding mogelijk is tussen DITIS en de grote internationale gecomputeriseerde literatuurbestanden.

Werkplan 1981-1984

1. Opstellen van een handleiding voor het gebruik van de DITIS-thesaurus.
2. Overbrengen van de thesaurus in de computer, zodat zowel het aanbrengen van veranderingen en aanvullingen als het uittypen van gereviseerde versies van de trefwoordenlijst automatisch kunnen worden uitgevoerd.

3. Voorbereiden, uitvoeren en begeleiden van de opstelling van een computerprogramma waardoor documenten, die met gebruikmaking van de thesaurus zijn gedocumenteerd, in een computerbestand kunnen worden opgeslagen.

5.2. LITERATUURSTUDIES TEN BEHOEVE VAN HET DIRECTORAAT GENERAAL VAN DE ARBEID

Jaarverslag 1979

In het afgelopen jaar zijn toxicologische gegevens uit de vakliteratuur verzameld en geëvalueerd, die van belang zijn voor het vaststellen van de maximaal aanvaarde concentratie (MAC) in de werkruimte. Deze literatuurgegevens hebben betrekking op de stoffen tolueen, 2 hexanon, cyclohexanon, 1,1-dichloorethaan, 1,2-dichloorethaan en tetrachloorethyleen. Er wordt naar gestreefd de rapportage over deze studies begin 1980 gereed te hebben. Voorts is aan een literatuurstudie over formaldehyde van Prof.R.L. Zielhuis, Coronel Laboratorium, Amsterdam een bijdrage geleverd, die betrekking heeft op de mogelijk mutagene en carcinogene werking van deze stof.

Werkplan 1980

Literatuurstudies zullen worden uitgevoerd in het kader van het vaststellen van MAC-waarden. Welke stoffen dit zullen zijn is thans nog een punt van discussies binnen de Nationale MAC-commissie.

1. De literatuurstudies die in 1979 zijn uitgevoerd, zullen in concept worden aangeboden aan de Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-commissie voor commentaar. Op basis hiervan zullen de studies worden bijgesteld en worden afgesloten.

2. In 1980 zullen maximaal 4 nieuwe stoffen in behandeling worden genomen. Een hiervan is selenium, over de andere 3 wordt nog overleg met het DGA gevoerd.

Werkplan 1981-1984

Literatuurstudies zullen worden uitgevoerd voor stoffen waarvoor de Nationale MAC-commissie voornemens is de MAC-waarde vast te stellen of te herzien. Verwacht wordt dat per jaar 4 tot 6 stoffen in studie kunnen worden genomen.

5.3 ONTWIKKELING VAN METHODEN VOOR BIOLOGISCHE MONITORING EN HET OPSPOREN VAN VROEGE GEZONDHEIDSEFFECTEN

Jaarverslag 1979

Op verzoek van het DGA werd een rapport opgesteld waarin een overzicht wordt gegeven van hetgeen er in de literatuur is gevonden dat van belang is voor het uitwerken van een methode voor biologische monitoring van methylbromide in de mens. Momenteel wordt de mate van bloot stelling aan methylbromide beoordeeld aan de hand van het bromide- gehalte van bloed. In het rapport worden enkele suggesties gedaan voor experimenteel onderzoek om de mate van blootstelling van grondontsmetters aan methylbromide mogelijk beter te kunnen bepalen.

Bestaande en voorgestelde methoden voor biologische monitoring van blootstelling aan hexaan werden bestudeerd. Hiertoe werd de literatuur bestudeerd uitgaande van een Shell-rapport, getiteld "Hexaan", en van het voorlopige rapport van de Subcommissie Biologische Monitoring van de EEG-werkgroep "Arbeidshygiëne in de chemische industrie", getiteld "Non substituted aliphatic hydrocarbons. A review of biochemistry, toxicology and biological monitoring methods". Momenteel lijkt de bepaling van hexaan in de uitademingslucht het enig bruikbare criterium voor de mate van

blootstelling. Over het gebruik van hexaan en het optreden van klachten bij het werken met hexaan in de industrie werd met verschillende bedrijfsartsen overleg gepleegd. Concrete gegevens heeft dit echter nog niet opgeleverd.

Alvorens de mogelijkheden voor biologische monitoring van organofosfaten uitvoerig te bestuderen, werd geïnventariseerd welke organofosfaten in Nederland worden gebruikt en door hoeveel bedrijven. Omdat in eenzelfde bedrijf vaak een groot aantal verschillende verbindingen wordt gebruikt, wordt de biologische monitoring zeer moeilijk. Problemen met organofosfaten moeten waarschijnlijk verwacht worden bij de formuleerders en de wederverkopers en niet bij de grote industrieën die de moederstoffen produceren. De aandacht werd aanvankelijk gericht op parathion. Meer duidelijkheid omtrent het voorkomen van en het soort klachten t.g.v. het werken met deze stof is vereist voor een verdergaande studie over de biologische monitoring.

Werkplan 1980

1. In het kader van het ontwikkelen van methoden voor het vaststellen van blootstelling aan methylbromide zal de activiteit van het enzym glyceraldehydefosfaat dehydrogenase worden bepaald in erythrocyten en in erythrocyten die blootgesteld zijn geweest aan methylbromide. Nagegaan zal worden of de activiteit van dit enzym wellicht bruikbaar is als biologisch criterium voor blootstelling aan methylbromide. Tevens zullen de belangrijkste bio-chemische omzettingen in de erythrocyt onder de loupe worden genomen. Wellicht leveren kwantitatieve bepalingen van deze omzettingen een mogelijkheid voor het vaststellen van vroege effecten van toxische stoffen.

Daarnaast wordt een methode opgezet voor de gaschromatografische bepaling van methylbromide in bloed. Omdat geen gegevens bekend zijn omtrent de verblijftijd van methylbromide in de mens zou hierover enig inzicht kunnen worden

verkregen door, wanneer zich onverhoopt een accidentele beroepsmatige blootstelling aan methylbromide voordoet, het verloop van de concentratie van methylbromide in het bloed te vervolgen.

2. De studie van de literatuur over toxische effecten, die gemeten kunnen worden na blootstelling aan insecticiden van het organofosfaat-type zal worden voortgezet. Getracht zal worden, in samenwerking met een bedrijfsgeneeskundige dienst, eventuele gezondheidsrisico's in een kleine bestrijdingsmiddelenfabriek te inventariseren en te evalueren.
3. Verder onderzoek naar een meetstrategie voor de biologische monitoring van n-hexaan zal worden uitgevoerd zodra hiervoor afspraken gemaakt kunnen worden met een bedrijf waarin expositie aan n-hexaan plaatsvindt.

Werkplan 1981-1984

De activiteiten op het gebied van de biologische monitoring van methylbromide, organofosfaten en hexaan zullen worden voortgezet. Ook aan de studie voor de bruikbaarheid van de erythrocyt voor biologische monitoring zal aandacht worden gegeven. Verwacht mag worden dat de health survey in de verfindustrie aanleiding zal geven tot nieuwe vraagstellingen die in het kader van dit project kunnen worden bewerkt.

5.4 BIOLOGISCHE MONITORING EN HET VROEGTIJDIG OPSPOREN VAN GEZONDHEIDSEFFECTEN

Jaarverslag 1979

In het kader van dit project werden enerzijds bepalingen uitgevoerd op verzoek van bedrijfsartsen en bedrijfsgeneeskundige diensten en anderzijds bepalingen als voorbereiding voor de uit

te voeren health surveys in de loodverwerkende bedrijven en de verfindustrie. Daar de keuze van de bepalingen wordt bepaald door de stof waaraan werknemers zijn of worden blootgesteld, is het onderstaande overzicht van de werkzaamheden ingedeeld per stof.

Lood

Onder de te bepalen metalen neemt lood de belangrijkste plaats in. In het afgelopen jaar werden ca. 1200 bloedmonsters verwerkt, afkomstig van ongeveer 70 bedrijven. Om het aantal loodbepalingen per tijdseenheid te kunnen opvoeren werd de extractiemethode gemodificeerd, die bij de atoomabsorptie-spectrofotometrische vlammethode wordt gebruikt. De apparatuur werd uitgebreid om ook de (veel snellere) vlamloze methode te kunnen uitvoeren. Om de kwaliteit van de loodbepalingen te verifiëren, wordt deelgenomen aan een EEG-ringonderzoek, waarbij bloedmonsters aan ca. 40 laboratoria worden toegezonden ter bepaling van het loodgehalte. De resultaten van het onderzoek waren voor ons laboratorium zeer bevredigend.

Naast het loodgehalte werd in de monsters routinematig het gehalte aan zinkprotoporfyrine gemeten.

Veel aandacht werd besteed aan de standaardisering en kwaliteitsbewaking van de bepaling van de hematocriet, de hemoglobineconcentratie en het aantal rode bloedcellen. Daar er bij vroege gezondheidseffecten veelal slechts minimale veranderingen optreden is het van belang een grote nauwkeurigheid te bereiken.

Cadmium

In de verslagperiode werden in 40 bloed- en urinemonsters het cadmiumgehalte bepaald van werknemers van 6 verschillende bedrijven. De kwaliteit van de bepaling werd getoetst door vergelijking met resultaten van andere laboratoria.

Voor de bewaking van de gezondheid van werknemers aan cadmium wordt ook de nierfunctie beoordeeld door het bepalen van het gehalte aan β_2 -microglobuline en totaal eiwit in de urine. Om enige indruk te krijgen over "normale waarden" werd bij een dertigtal medewerkers van het MBL een onderzoek ingesteld hetgeen resulteerde in de volgende berekende referentiewaarden:

totaal eiwit	58 - 298 mg/g creatinine
β_2 -microglobuline	10 - 274 μ g/g creatinine

Mangaan

In de afgelopen periode werd in 53 bloed- en urinemonsters het gehalte aan mangaan bepaald. Deze monsters waren afkomstig van een tweetal bedrijven.

Kwik

Er werd een aanvang gemaakt met de bepaling van kwik in urine volgens de koude-damp methode.

Fenol

In urinemonsters van werknemers uit drie verschillende bedrijven werd het fenolgehalte bepaald als maat voor de expositie aan fenol.

Hippuurzuur

Van één bedrijf werden urinemonsters ontvangen voor het bepalen van hippuurzuur als maat voor de expositie aan tolueen.

Algemeen

Als voorbereiding voor routinematige bepalingen in het kader van de surveys werd ervaring opgedaan met een aantal "standaard"-bepalingen voor orgaanfuncties zoals lever en nier alsmede electroforese van bloed- en urine-eiwitten.

Werkplan 1980

Biologische monitoring

Bij de bedrijfsgeneeskundige diensten is een toenemende belangstelling te constateren voor het laten uitvoeren van biologische monitoring. Naarmate het MBL meer bekendheid gaat genieten zal deze belangstelling ongetwijfeld nog gaan toenemen. Het gaat daarbij om bepalingen die elders niet of nauwelijks routinematig

worden uitgevoerd. In het komende jaar zal daarom het assortiment aan bepalingen worden uitgebreid. Daarnaast zal ook in eigen behoeften moeten worden voorzien als de survey in de verfindustrie zal worden uitgevoerd. Naast het gangbare routinewerk (lood, zinkprotoporfyrine, cadmium, β_2 -microglobuline en algemeen klinisch-chemische en hematologische bepalingen) zal worden gewerkt aan:

1. Opzetten van een dataverwerkingssysteem voor het bewerken van meetresultaten.
2. Uitwerken van de kwikbepaling met behulp van de atoomabsorptie-spectrofotometer.
3. Uitwerken van methyلكwikbepaling met de gaschromatograaf.
4. Onderzoek van de bruikbaarheid van de anode volt stripper voor het kwantitatief bepalen van verschillende metalen.
5. Uitwerken van een chroombepaling.

Werkplan 1981-1984

Ook in deze jaren zal het meetprogramma op het gebied van de biologische monitoring en de bepaling van vroege gezondheids-effecten worden aangepast aan de dan bestaande behoefte in de bedrijfsgezondheidszorg. Hiervoor zal t.z.t. in de begeleidingscommissie overleg worden gevoerd. Omdat in de regel periodieke controle van geëxponeerde werknemers nodig zal blijven is te verwachten dat het pakket diensten in het kader van dit project voortdurend zal toenemen.

5.5 HET VOORBEREIDEN EN BEGELEIDEN VAN HEALTH SURVEYS

Jaarverslag 1979

Loodverwerkende industrie

In de afgelopen periode werd een plan opgesteld voor een systematisch onderzoek naar de risico's voor de gezondheid van

werknemers in loodverwerkende industrieën. Dit plan omvat een tweetal fasen. In de eerste fase wordt allereerst het gehalte aan zinkprotoporfyrine (ZPP) in bloed vastgesteld. Indien bij een bepaald gering percentage van de werknemers in het bedrijf een zekere ZPP-waarde is overschreden, wordt vervolgens het loodgehalte van het bloed gemeten. Bij hoge loodwaarden wordt in de tweede fase een arbeidshygiënisch onderzoek uitgevoerd teneinde de bronnen van expositie op te sporen en tot voorstellen te kunnen komen voor het verlagen van de expositie. Door het Directoraat Generaal van de Arbeid is voorgesteld de survey voorlopig tot de eerste fase te beperken om, nadat de gegevens van de metingen zijn gerapporteerd, in overleg met de districtarts en het districtshoofd na te gaan hoe een eventueel vervolgonderzoek zal worden uitgevoerd.

Verfindustrie

In de verslagperiode is uitvoerig overleg gevoerd met de Vereniging van Verf- en Drukinktfabrikanten, met een verffabriek en met het DGA, waarbij verschillende onderzoekvoorstellen voor een health survey zijn besproken. Een en ander heeft geresulteerd in een voorstel "Gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling in de verfindustrie". Het belangrijkste element uit het voorstel is een oriënterend medisch/klinisch-chemisch onderzoek bij één of meer bedrijven teneinde die criteria te selecteren die het meest relevant zijn voor het vaststellen van een eventueel gezondheidsrisico. Daarnaast zullen nodig zijn gegevens m.b.t. de gebruikte grondstoffen en de arbeidshygiëne ook de in het bedrijf voorhanden medische gegevens zullen in het onderzoek worden betrokken. Tenslotte dient environmental monitoring in het bedrijf te worden uitgevoerd om een inzicht te verkrijgen in de concentraties waaraan werknemers zijn blootgesteld. Op grond van de verkregen inzichten zal een plan worden opgesteld voor de gehele verfindustrie.

Werkplan 1980

De lood- en verf-surveys zijn in een stadium gekomen waarin zij kunnen worden overgebracht naar de uitvoerende fase, zijnde de projecten 5.6 en 5.7. Op deze wijze ontstaat gelegenheid om een volgende survey te gaan voorbereiden. In dit stadium lijkt het verstandig niet direct te beginnen met een bepaalde bedrijfstak, maar eerst de gegevens af te wachten die de survey in de verf-industrie oplevert. Intussen kan een survey worden voorbereid analoog aan die in de loodverwerkende industrie, dus een bepaalde stof die in de industrieën duidelijk herkenbaar is.

Een onderzoek zal worden uitgevoerd naar de relatie tussen expositie aan lood en nierschade. Er wordt gezocht naar een bedrijf waarin zulk een onderzoek kan worden uitgevoerd.

Werkplan 1981-1984

Als de health surveys in de lood- en verfindustrie zijn afgerond zal er een evaluatie volgen van de dan verkregen kennis en ervaring. Waarschijnlijk zullen de gegevens uit de verfindustrie informatie geven die leidt tot het opstellen van plannen voor periodiek geneeskundig onderzoek.

Inmiddels zal een 3e survey in voorbereiding worden genomen. Gedacht wordt aan een survey die evenals lood, stofgebonden is, bijvoorbeeld cadmium of chroom.

5.6 HEALTH SURVEYS: ONDERZOEK IN DE BEDRIJVEN

Jaarverslag 1979

In het afgelopen jaar werd nog geen onderzoek in bedrijven uitgevoerd. Voor het uitvoeren van een survey in de loodverwerkende bedrijven - zoals aanvankelijk was voorgesteld - bleek meer overleg noodzakelijk te zijn dan was voorzien. Dit betrof met name

de activiteiten op het gebied van de environmental monitoring.

In één der districten van de Arbeidsinspectie heeft het voorbereidend overleg tussen de participanten (het districts-hoofd, de districtsarts, het MBL en het IMG) plaatsgevonden. Hierdoor is het in principe mogelijk geworden in alle loodverwerkende bedrijven in het betreffende district het onderzoek uit te voeren.

De capaciteit beschikbaar voor het uitvoeren van de lood-survey werd gebruikt voor onderzoek in accubedrijven op verzoek van de betreffende bedrijfsartsen. Dit werd verantwoord geacht daar de verkregen gegevens in een later stadium zonder meer bruikbaar zijn om ingebracht te worden in de survey. Op deze wijze werd reeds voor de aanvang van de "officiële" surveys ervaring opgedaan die de voortgang zeer ten goede komt.

Op verzoek van de medisch adviseur DGA werden hematologische bepalingen, uitgevoerd bij werknemers blootgesteld aan benzeen, statistisch geëvalueerd. Relatief veel werk moest worden gedaan aan het verzamelen van de gegevens. In het betreffende bedrijf en bij het laboratorium waar de hematologische bepalingen waren uitgevoerd bleken verschillende codenummers gebruikt te zijn hetgeen zeer belemmerend werkte.

Op verzoek van het districtshoofd van het 7e district werd gezorgd voor een medisch onderzoek bij werknemers van Industrie-water Eerbeek B.V. Door andere TNO laboratoria werden analyses uitgevoerd van lucht en water. de meetresultaten werden toxicologisch geëvalueerd.

Werkplan 1980

Als de plannen naar wens verlopen zal de eerst survey in een loodverwerkend bedrijf in januari 1980 worden uitgevoerd. Volgens schema zal vervolgens elke maand een bedrijf in hetzelfde district worden doorgelicht. Op korte termijn zal met het DGA worden overlegd in welk district daarna (of eventueel gelijktijdig) de loodverwerkende bedrijven kunnen worden bezocht. De ervaring is dat

het overleg voorafgaande aan de survey geruime tijd in beslag kan nemen.

Het oriënterend onderzoek in één of meerdere verffabrieken is thans geprojecteerd voor voorjaar 1980. De uitwerking van de verkregen gegevens, de rapportage en het opstellen van een plan voor de totale verfindustrie zal de rest van het jaar in beslag nemen.

Werkplan 1981-1984

De survey in de loodverwerkende bedrijven zal vermoedelijk worden afgerond in 1982. De survey in de verfindustrie zal waarschijnlijk doorlopen tot in 1983. Het streven zal er op gericht zijn in 1981 een nieuwe survey te starten en vervolgens elk daarop volgend jaar een volgende. Rekening dient te worden gehouden met kleinere surveys waar op korte termijn behoefte aan ontstaat (bijv. Eerbeek).

5.7 LABORATORIUMBEPALINGEN IN HET KADER VAN DE HEALTH SURVEYS

Jaarverslag 1979

Loodverwerkende bedrijven

In het kader van de voorbereiding voor een Health Survey in de loodverwerkende bedrijven werd een groot aantal bloedmonsters onderzocht bij werknemers die aan lood zijn blootgesteld. In deze monsters werden lood, zinkprotoporfyrine en hemoglobine bepaald en werd de hematocriet gemeten. Zolang met de Health Survey lood niet is begonnen, worden deze activiteiten gerapporteerd onder project 5.4.

Daar in de literatuur aanwijzingen zijn te vinden dat lood-expositie aanleiding kan geven tot nierschade werd bij een aantal personen nagegaan of nierschade kon worden aangetoond op grond van het gehalte aan β_2 -microglobuline en totaal-eiwit in de urine.

De onderzochte groep werknemers omvatte een aantal personen met loodconcentraties hoger dan $2,9 \mu\text{mol/l}$ (600 ppb). Bij geen der onderzochte werknemers werd een verhoogd gehalte aan β_2 -microglobuline of totaal-eiwit in de urine vastgesteld.

Het is bekend dat lood op een aantal plaatsen in de heem-synthese inwerkt door binding aan de sulfhydrylgroep van enzymen betrokken bij de synthese. Als gevolg hiervan kan o.a. de uitscheiding van porfyrynes in de urine verhoogd zijn. Een fluorimetrische bepalingmethode voor porfyrynes in de urine werd geïntroduceerd. Voor het vaststellen van referentiewaarden werd het gehalte aan porfyrynes in de urine van een dertigtal MBL-medewerkers bepaald. Voorlopig zijn de referentiewaarden op basis van deze kleine groep vastgesteld op 34-158 $\mu\text{g/g}$ creatinine.

Verf- en drukinktindustrie

Ter voorbereiding van de survey in de verfindustrie werd een klinisch-chemisch onderzoek uitgevoerd bij een aantal TNO-medewerkers in samenwerking met het CIVO-TNO. Het doel hiervan was na te gaan of de verschillende onderdelen van het onderzoek, uit te voeren door verschillende instituten, gecoördineerd konden worden uitgevoerd. De meetuitkomsten werden gebruikt om de verschillende mogelijkheden voor het verwerken van dit soort gegevens te testen. Op welke wijze gegevens die binnen de "referentiewaarden" vallen, geïnterpreteerd moeten worden is nog in discussie. Het onderzoek omvatte de volgende bepalingen:

bloedbeeld; hemoglobine; glucose; ureum; creatinine; urinezuur; totaal-eiwit; calcium; fosfaat; alkalische fosfatase; γ -glutamyl transpeptidase; alanine aminotransferase; aspartaat aminotransferase; lactaat dehydrogenase; isocitroenzuur dehydrogenase; glutamaat dehydrogenase; cholesterol; triglyceriden; de immuunglobulinen IgA, IgG en IgM; het eiwitspectrum bestaande uit albumine, α_1 -globuline, α_2 -globuline, β -globuline en γ -globuline; de vitaminen B_1 , B_6 en foliumzuur en de metalen Mg, Cr, Zn, Co, Cu en Mn.

In de urine werden bepaald: s.g.; creatinine; totaal-eiwit;

β_2 -microglobuline; glucaarzuur en porfyrine.

Op grond van de uitslagen werden - in overleg met de bedrijfs-artsen - van de 40 onderzochte medewerkers 5 personen naar hun huisarts verwezen: 4 op grond van een verhoogd glucosegehalte en 1 op grond van een afwijkend γ -GT-gehalte.

In de verfindustrie worden de mensen aan zeer veel stoffen blootgesteld. Dit betekent dat men iets over de expositie moet kunnen zeggen zonder daarvoor elke stof afzonderlijk te bekijken. In dit kader werd begonnen met de uitvoering van de z.g. glucaarzuurtest en de thioethertest.

In de lever worden diverse chemische stoffen omgezet in een vorm die beter door het lichaam kan worden geëlimineerd. Sommige stoffen zijn in staat het hierbij betrokken enzymstelsel te stimuleren (induceren). De stimulatie beperkt zich daarbij niet tot de enzymen die direkt betrokken zijn bij deze zogenaamde detoxificatieprocessen. Een voorbeeld hiervan is de stimulering van het koolhydraatmetabolisme via het glucuronzuurstelsel. Hierbij ontstaat ondermeer glucaarzuur. In de "glucaarzuurtest" wordt dit bepaald in de urine. Met behulp van urines verkregen van een dertigtal MBL-medewerkers zijn voorlopige referentiewaarden vastgesteld: 25-82 mg per gram creatinine.

Een deel van het detoxificatiemechanisme in de lever verloopt via de conjugatie met glutathion. Veelal betekent dit dat in de urine hierdoor thioethers en wel speciaal mercaptuurzuren worden aangetroffen. De thioethertest is dus in principe bruikbaar als test op expositie aan stoffen die via glutathion-conjugatie worden gemetaboliseerd. De thioethertest is, ondanks alle varianten die werden geprobeerd, nog steeds niet bruikbaar als routinebepaling.

Gezien de belangrijke functie die de nieren vervullen werd gezocht naar bepalingen die in een vroeg stadium nierschade kunnen aantonen. Op grond van literatuurgegevens is besloten onderzoek te verrichten naar N-acetyl- β -glucosaminidase. Dit enzym dat normaliter slechts in zeer geringe concentraties voorkomt in de urine zou een goede indicator kunnen zijn voor het aantonen van een bepaald soort nierschade. De relatief eenvoudige bepalingsmethode maakt dit enzym aantrekkelijk voor onderzoek.

Werkplan 1980

De bepalingen die zullen worden uitgevoerd in het kader van de health surveys zijn beschreven in de ingediende voorstellen. Deze bepalingen zullen worden uitgevoerd in samenwerking met het IMG-TNO en CIVO-TNO.

Werkplan 1981-1984

De laboratoriumbepalingen die moeten worden uitgevoerd in het kader van de surveys zijn voor wat betreft de loodverwerkende bedrijven en de verfindustrie bekend. Of er aanvullingen op het bestaande pakket dienen te komen hangt af van de, te kiezen, derde survey. In ieder pakket wordt apparatuur en mankracht beschikbaar gehouden om, desgewenst, aanvullende analyses te introduceren.

1.2 DETECTIE VAN NEUROTOXISCHE STOFFEN EN VAN NEUROTOXISCHE EFFECTEN (NEUROTOXICOLOGIE)

Jaarverslag 1979

Detectie van neurotoxische stoffen

De-myelinisatie van axonen in het perifere en centrale zenuwstelsel als gevolg van blootstelling aan neurotoxische stoffen is een veel voorkomend probleem. Daarom werd in deze verslagperiode gezocht naar een weefselkweekmodel waarin myelineseheden gevormd worden rond axonen in het perifere en centrale zenuwstelsel. Het bleek dat dunne plakjes gesneden van het ruggemerg van muize-embryo's met de erbij behorende spinale ganglia in kweek onder bepaalde condities na ongeveer 14 dagen grote aantallen gemyeliniseerde axonen vormden. Deze explantaten kunnen gedurende tenminste twee maanden in kweek gehouden worden. Een voorlopige lijst met criteria werd opgesteld om de hoeveelheid en de kwaliteit van de gevormde myeline objectief te meten. Om de waarde

van deze criteria te bepalen werd een aantal experimenten gedaan waarbij aan dergelijke culturen neurotoxische stoffen werden toegevoegd nadat myeline gevormd was. Deze stoffen waren loodacetaat (10^{-3} - 10^{-7} M), tetraethyllood (10^{-6} , 10^{-8} M) en acrylamide (10^{-5} - 10^{-6} M). Gevonden werd dat bij expositie gedurende 7-10 dagen geen effecten te meten waren. Bij langere expositie (gedurende 20 dagen) aan tetraethyllood werd echter duidelijk degeneratie van de myelinedeveloping waargenomen die reeds bij een concentratie van 10^{-8} M optrad.

Het onderzoek van effecten van neurotoxische stoffen op zenuwcellen in weefselkweek ondervindt vertraging t.g.v. spontane degeneratie van deze cellen na 2-4 weken. Pogingen om condities te vinden waaronder deze degeneratie niet optreedt zijn tot nu toe zonder succes geweest.

Electrofysiologische experimenten

Deze experimenten zijn gericht op verbeteringen van de tot nu toe gebruikte technieken, nadat gebleken was uit vroegere metingen dat deze niet toereikend waren. Het belangrijkste doel van de electrofysiologische metingen is veranderingen die neurotoxische stoffen in de synapsfunctie teweegbrengen te detecteren. Gekozen is voor de synaps die in kweek gevormd wordt door cholinergische neuronen met gekweekte dwarsgestreepte spiercellen. Bij de vroegere metingen is gebleken, dat spontane activiteit van dergelijke synapsen geen goede parameter is, voornamelijk als gevolg van de veelvoudige innervatie van de spiercellen. Daarom is getracht om enerzijds het aantal synapsen per spiercel te verkleinen en anderzijds slechts één synaps te stimuleren. Het aantal synapsen per spiervezel kon in 60% van de gevallen tot één worden gereduceerd door in plaats van stukjes ruggemerg, losse ruggemerg-neuronen te voegen bij de spiercellen. Ook is het mogelijk gebleken, door het stukje ruggemerg te kweken op een onderlaag waarop twee platina draadjes zijn gelijmd, bepaalde neuronen in het ruggemerg te stimuleren waardoor in spiercellen, waarmee contact is gemaakt, synaptische potentialen ontstaan. Dit systeem is niet alleen bruikbaar om enkelvoudige potentialen te meten,

maar ook om tijdens de kweekperiode spiercellen te stimuleren. Zo wordt de mogelijkheid geboden om het effect van neurotoxische stoffen op synapsen met een gecontroleerde vuurfrequentie te onderzoeken.

Werkplan 1980

1. Voortzetting van het onderzoek gericht op de verbetering van de methode voor het kweken van afzonderlijke zenuwcellen.
2. Indien de tijd dit toelaat studie van het effect van neurotoxische stoffen op gemyeliniseerde axonen in weefselkweek. Verdere ontwikkeling van een methode om de hoeveelheid myeline kwantitatief te bepalen. Als modelstoffen zullen worden gebruikt loodacetaat, triethyllood, tetraethyllood en triethyltin.
3. Bestudering van het effect van neurotoxische stoffen op enkelvoudig geïnnerveerde spiercellen in weefselkweek.
4. Kwantificering van synaptische verdikkingen in de hippocampus van de rat. Effect van neurotoxische stoffen op de ultrastructuur van deze synapsen.
5. Evaluatie van methoden, waarmee bij de mens vroegtijdig gezondheidsschade aan het zenuwstelsel kan worden aangetoond t.g.v. blootstelling aan neurotoxische stoffen.
Een oriënterend literatuuronderzoek zal worden verricht naar de relevantie van flikker-fusie frequentie, de registratie van de pupilreflex en tremor, onderzoek op kleuronderscheiding, latentietijd en peesreflexen, electroneurografie e.d. voor het vaststellen van schade aan het zenuwstelsel.

Werkplan 1981-1984

De resultaten van het onderzoek m.b.v. gekweekte cellen in 1980 zal van grote invloed zijn op de werkzaamheden in de periode 1981-1984. Indien betrouwbare modelsystemen kunnen worden verkregen zullen hiermee de mogelijkheden voor het detecteren van

neurotoxische stoffen worden voortgezet. Hetzelfde is van toepassing voor het in vivo onderzoek naar de ultrastructuur van de hippocampus. Methoden voor het detecteren van neurotoxische effecten bij de mens zullen van groot belang bij de health surveys in de nederlandse industrie zijn. In samenwerking met de afdeling electronica van het MBL zullen bruikbare methoden worden opgezet c.q. ontwikkeld en in de praktijk worden getoetst.

1.5 INVLOED VAN CHRONISCHE INHALATIE VAN LAGE CONCENTRATIES VAN CHEMISCHE VERBINDINGEN OP HET GEDRAG VAN DIEREN (GEDRAGSTOXICOLOGIE)

Jaarverslag 1979

In het project chronische gedragstoxicologie zal het gedrag van proefdieren worden bestudeerd gedurende langdurige blootstelling aan dampen van industrieel gebruikte oplosmiddelen. De helft van de 16 expositiekabinetten en de 32 zich daarin bevindende skinnerboxes zijn inmiddels gekoppeld aan de PDP 11/03 computer en het voorbereidend gedragsonderzoek is begonnen. Hiervoor zijn 5 computerprogramma's gereed gekomen.

Teneinde te komen tot een verantwoorde keuze van het type rat, dat in de proeven zal worden gebruikt, werd na een literatuuronderzoek en na overleg met een aantal experts op dit gebied besloten om naast de eigen ingeteelde Wistar (WAG) rattestam ook de niet ingeteelde Wistar (WU) stam van het CPB-TNO in het voorbereidend gedragsonderzoek te betrekken. Uit het voorbereidend onderzoek blijkt, dat bij de WU-ratten het persisterende exploratieve gedrag ontbreekt, dat zo essentieel is voor de training in de skinnerbox. Met de tot nu toe gevolgde procedures leren de WU-ratten slecht, in tegenstelling tot de eigen WAG-ratten. Getracht wordt om de procedures en programma's aan te passen aan de eigenschappen van de WU-stam.

In de afgelopen periode is de bouw van de definitieve opstelling voor het genereren van de hexaandamp grotendeels voltooid. Gebleken is dat met de gebruikte procedure in de 16 expositiiekabinetten van 2,4 m³ de gewenste concentratie 10 min na het begin van het genereren van de damp wordt bereikt en daarna binnen 1-2% constant blijft. Na het stoppen van de damptoevoer neemt de concentratie volgens een e-macht af. De opstelling voldoet in alle opzichten aan de verwachtingen. De bepalingmethoden van hexaan en de metabolieten hexanon-2 en 2,5-hexaan-dion in bloed zijn thans vrijwel beschikbaar.

Gebruikmakend van de reeds lang bestaande veel kleinere opstelling voor gedragstoxicologisch onderzoek werd nagegaan of een lichte vergiftiging met de cholinesteraseremmer soman gedragsveranderingen veroorzaakt en welke van de reeds voorhanden zijnde gedragstests hiervoor een gevoelige indicator is. Dit onderzoek was vooral gericht op de detectie van effecten op motorisch gedrag en leergedrag. De gebruikte (eenmalige) doses waren 15, 30, 60 en 90 µg/kg. De hoogste dosis veroorzaakte zichtbare effecten in sommige dieren, de lagere doses niet. Onderzocht werden het leergedrag in de drinktest en in de shuttlebox-opstelling, het vasthouden (retentie) en het uitblussen (extinctie) van het geleerde in een "one trial learning passive avoidance test", het motorisch gedrag in een renbaan en bovendien de activiteit, de emotionaali-teit en de exploratieneiging in een open field opstelling. In deze serie poeven bleken het open field gedrag en de prestatie in de verschillende opstellingen zeer gevoelige indicatoren voor de acute effecten van soman. In de shuttlebox was zelfs bij een dosis soman van 15 µg/kg het aangeleerde vermijdingsgedrag volledig geblokkeerd. Met alle tests werden na 24 uur geen afwijkingen meer gevonden.

In samenwerking met de MRC Toxicology Unit, Carshalton, Engeland, zijn de effecten van trimethyltin (TMT) onderzocht. In Carshalton was gebleken dat deze stof, die o.a. gebruikt wordt bij de fabricage van plastic buizen en plastic folies, zeer specifieke lesies in de hippocampus, de amygdala en de pyriforme cortex te-weegbrengt. Deze lesies zijn irreversibel en gaan gepaard met af-wijkend gedrag, hetgeen ook waargenomen is bij ongelukken met deze stof bij mensen.

Aan 2 groepen ratten werd eenmalig oraal toegediend arachis olie waaraan 0,5 of 10 mg TMT/kg was toegevoegd. In de daarop volgende 70 dagen werd wekelijks het "open field" gedrag gemeten. Aan het eind van deze periode werd het leergedrag zowel in een "active" als in een "passive avoidance test" onderzocht. Het bleek dat de met TMT behandelde dieren een passagère periode van zeer uitgesproken agressief gedrag vertoonden die het noodzakelijk maakte de dieren gedurende 10 dagen te isoleren. Vermoedelijk berust dit op een lesie van de amandelkern (amygdala) waarvan bekend is dat zij ingeschakeld is in de regulatie van agressief gedrag. Gedurende de gehele periode van 70 dagen is bij de ratten een onverminderde hoge motorische activiteit waarneembaar, die ook tot gevolg heeft dat een sterke verbetering van het leergedrag in de "active avoidance test" en verslechtering van het leergedrag in de "passive avoidance test" plaatsvindt. De niet aflatende motorische activiteit van de ratten berust vermoedelijk op de in Carshalton gevonden beschadiging van de korrelcellen in de hippocampus. Een argument hiervoor is dat als men de ontwikkeling van deze cellen - die in een relatief laat stadium plaatsvindt - met röntgenbestraling belemmert, dergelijke ratten gedurende de rest van hun leven hyperactief blijven. Interessant was, dat de met 5 mg TMT/kg behandelde groep in alle tests dezelfde resultaten behaalde als de controlegroep, behalve in de "passive avoidance test". Daar had de dosis van 5 mg TMT/kg een duidelijk effect. Dit betekent dat m.b.v. de passive avoidance test gedragsafwijkingen t.g.v. TMT kunnen worden aangetoond bij een dosis waarbij "op het oog" of met histologische methoden geen afwijkingen worden gevonden.

Werkplan 1980

Het werkplan voor 1980 omvat de volgende onderwerpen:

1. Aansluiting van de 2e serie van 16 skinnerboxen.
2. Voortzetting van het gedragsonderzoek teneinde te komen tot een verantwoorde keuze van de te gebruiken rattestam.
3. In gebruik stellen van de geautomatiseerde open field opstellingen.

4. Aanbouw van een papertape puncher en punch control t.b.v. de statistische bewerking van de resultaten.
5. Uitproberen van nieuwe methoden voor het registreren van motorische coördinatie.
6. Semi-chronisch experiment waarbij proefdieren worden blootgesteld aan 0, 100, 300 en 900 ppm hexaan gedurende 3-6 maanden.
7. Chronisch experiment waarbij dieren worden blootgesteld aan hexaanconcentraties rond de MAC-waarde.
8. Onderzoek naar het effect van trimethyltin op "short term memory" d.m.v. studie van het aanleren van alterneergedrag van proefdieren.
9. Onderzoek van het leergedrag van blootgestelde ratten en controleratten in de skinnerbox, in de open field test en t.a.v. motorische coördinatie.
10. Bepaling van hexaan en hexaanmetaboliëten in bloed, alsook enkele klinisch-chemische en hematologische eigenschappen.
11. Opstarten van een semi-chronische studie met een tweede chemische stof.

Werkplan 1981-1984

1. Voortzetting van de chronische studie met hexaan en andere industriële stoffen.
2. Uitbreiding van het aantal leeropstellingen, en analysemethoden voor de betreffende stoffen.
3. Pathologisch-anatomisch onderzoek van blootgestelde dieren.
4. Fertiliteitsonderzoek en onderzoek naar gezondheidseffecten bij het nageslacht van blootgestelde dieren.

4.1 INVLOED VAN SCHADELIJKE STOFFEN OP HET IMMUNUSYSTEEM (IMMUNOTOXICOLOGIE)

Jaarverslag 1979

Immunologische onderzoeksmethoden voor het toxiciteitsonderzoek

De huidige kennis over de invloed van toxische stoffen op het ontstaan van immunologische afwijkingen is nog zeer fragmentarisch. De ontwikkelingen op het gebied van de tumor-immunologie suggereren dat een verzwakte of veranderde immunologische reactie het ontstaan van bepaalde tumoren kan bevoorluden. Zolang het echter nog niet vaststaat welke veranderingen de weerstand tegen tumorvorming doet afnemen lijkt het niet verantwoord een blootstelling toe te staan aan stoffen die immunologische afwijkingen kunnen veroorzaken. Ook over de veranderingen in infectieweerstand onder invloed van toxische stoffen is nog maar weinig bekend. Er werd daarom in het MBL, in samenwerking met het CIVO, een onderzoek gedaan ter evaluering van de bruikbaarheid van immunotoxologische testmethoden bij proefdieren. Naast het "klassiek" toxicologisch onderzoek door het CIVO werd door het MBL onderzoek verricht naar de invloed van een aantal stoffen op het immuunsysteem van de rat.

Als eerste stof werd di-n-octyltindichloride (DOTC) gekozen. Hier van was bekend dat het in een concentratie van 50 ppm in het voedsel bij de rat een involutie van de thymus veroorzaakt. De resultaten wezen duidelijk op een verandering van bepaalde thymusafhankelijke immuunfuncties. Reeds bij een DOTC concentratie van 30 ppm werd een reductie van bepaalde metabole functies in lymfoide cellen uit het perifere bloed waargenomen. Met de andere gebruikte stoffen benzeen en halothaan waren de resultaten nogal wisselvallig, vermoedelijk omdat ze in niet ingeteelde ratten werden getest. Benzeen bleek bij inhalatie in de hoogste toegepaste concentratie (1250 ppm) een suppressieve invloed te hebben op de antilichaamvorming tegen tetanus, maar niet op de vertraagdtype overgevoeligheid tegen tuberculine. Bij 250 en 1250 ppm werden aanwijzingen gevonden voor functionele veranderingen in de

cellen van de milt en het perifere bloed. Halothaan (2500 ppm, eveneens geïnhaleerd) had alleen een gering effect op de antilichaamvorming. Geen van beide stoffen had een specifieke werking op de lokale antilichaamtiters in de luchtwegen.

Als geheel wekken de verkregen resultaten de verwachting dat het immunologisch onderzoek van perifere bloedcellen - een procedure die ook bij de mens kan worden toegepast - een zinvolle bijdrage kan leveren tot het toxicologisch onderzoek. Het verdient aanbeveling om een groter aantal functionele testsystemen met perifere bloedcellen te beproeven en daarbij met ingeteelde proefdieren te werken.

Onderzocht is of een proefopstelling ontwikkeld kan worden waarin een eventueel immunotoxisch effect van een stof kan worden afgelezen als een verminderde weerstand van ratten tegen een respiratoire infectie met een virulente *Klebsiella pneumoniae* stam. Vooral bij intratracheale besmetting bleek de gebruikte *Klebsiella* stam zeer virulent. De reproduceerbaarheid liet echter nog te wensen over. Ook bij toediening van de bacterie per aerosol trad ziekte en sterfte op. In een pilot experiment werd gevonden dat subletale bestraling van de ratten de intratracheale LD50 van *Klebsiella* duidelijk verlaagt. Om het effect van immunosuppressie invloeden op de overleving na inhalatie van *Klebsiella* te kunnen bestuderen, wordt apparatuur voor bacterie aerosolblootstelling gebouwd die aan de eisen van veiligheid voldoet. Voor de beoordeling van het infectiemodel als screeningstest worden de volgende criteria onderzocht:

Hoe gevoelig is de weerstand tegen *Klebsiella*-infectie voor immunotoxische effecten. Op welke immunologische functies berust de weerstand vooral. Zijn er behalve de overleving nog andere meetparameters (b.v. longcapaciteit, antilichaamvorming) die de gevoeligheid van de test kunnen vergroten.

Werkplan 1980

1. In het komende jaar zal het verband worden onderzocht tussen de inwerking van immunotoxische stoffen en het effect daarvan op de perifere bloedcellen. In eerste instantie zal hierbij

gebruik worden gemaakt van die toxische stoffen waarvan het aangrijpingspunt op het immuunsysteem min of meer bekend is, zoals DOTC, vin blastine en cyclofosfamide. Verder zal onderzocht worden welke functieproeven de meeste informatie opleveren op dit gebied. In 1980 zal de aandacht gefocusseerd zijn op de verbetering van de test die gebruik maakt van stimulatie met mitogene stoffen. Op grond van gegevens uit de vakliteratuur wordt vermoed dat door gebruik te maken van een ander protocol voor de inbouw van radioactief thymidine of van andere criteria zoals celgrootte of eiwitsynthese, de mitogene stimulatie test meer reproduceerbaar kan worden uitgevoerd. Dit zal dan gevolgd worden door een aanpassing van deze testsystemen aan de eisen van routineonderzoek op grotere schaal.

2. Er zal verder worden gewerkt aan de ontwikkeling van het infectiemodel bij de rat. Hiervoor zal in de eerste plaats de reproduceerbaarheid van de aerogene LD50 van *Klebsiella pneumoniae* worden onderzocht. Vervolgens zal het effect van bekende immunotoxische beïnvloeding (bestraling, cortison, DOTC) op de LD50 worden bepaald om de waarde van het infectiemodel als immunotoxiciteitstest te toetsen. Als de test in kwantitatieve zin gevoelig blijkt te zijn, zal tevens de kwalitatieve betekenis (differentiatie van aangetaste immuunfuncties) worden geanalyseerd.

Werkplan 1981-1984

Naast de mitogene stimulering van lymfocyten zullen ook andere functieproeven in het onderzoek worden betrokken. Getracht zal worden het aantal cellen te bepalen in perifeer bloed dat tot het synthetiseren van antilichamen kan worden aangezet. Ook zal de thymusafhankelijke cel, die de antilichaamsvorming stimuleert, op zijn functioneren worden getest.

Het onderzoek zal gericht zijn op de vraag of immunologische functieproeven, waarmee in dierexperimenteel onderzoek afwijkingen in het immuunsysteem kunnen worden gedetecteerd, ook bruikbaar zijn voor het vaststellen van veranderingen in immunologische functies bij werknemers die vermoedelijk worden blootgesteld aan schadelijke stoffen. Daarnaast zullen nieuwe methoden worden uitgewerkt en worden beproefd in dierexperimenteel onderzoek; deze zullen, wanneer daartoe aanleiding is, ook worden toegepast in humaan toxicologisch onderzoek.

INSTITUUT VOOR FARMACOLOGIE EN TOXICOLOGIE K.U. NIJMEGEN

"Detectie-methoden Industriële Carcinogenen"

Jaarverslag 1979

Ontwikkeling en optimalisering van in vitro methoden ter opsporing van carcinogene eigenschappen van chemicaliën.

Het grote probleem bij het testen van carcinogene stoffen door middel van kortdurende in vitro tests is de slechts beperkte voorspellende waarde bij het extrapoleren van de testresultaten naar het risico voor de mens.

Bij de meeste van de thans in gebruik zijnde proefopstellingen onderscheidt men enerzijds een biotransformatie-systeem bestaande uit enzympreparaten van diverse herkomst (waardoor bijv. precarcinogene stoffen kunnen worden geactiveerd) er anderzijds een "target"-systeem, waarin de chemische lesies tengevolge van de tijdens de biotransformatie gevormde reactieve metaboliet(en) kunnen worden gemeten.

In 1979 werd door ons een studie gemaakt van het gebruik van verschillende biotransformatie-systemen op de testresultaten van de Ames-test. Hierbij werden de mutagene activiteiten van enkele bekende carcinogene stoffen (o.a. benzo(a)pyreen, benzidine, 2-aceetaminofluorene) bepaald in aanwezigheid van 9000 g supernatants afkomstig van rattelever en geïsoleerde, intacte levercellen.

Het vermoeden dat toepassing van intacte levercellen, die beschikken over de verschillende enzymatische mogelijkheden om carcinogenen zowel te activeren als wel vervolgens te inactiveren, kan leiden tot geheel andere uitkomsten in deze in vitro mutageniteitsproeven, werd bevestigd.

Daarnaast werden mogelijkheden bestudeerd om geïsoleerde levercellen als zodanig toe te passen voor het screenen van chemicaliën op aanwezigheid van een volledig activerings- en inactiverings-systeem alsook de mogelijkheid om eventueel optredende genotoxische effecten aan te tonen in dezelfde cel.

Voor de meting van deze effecten - met name de toxische beschadiging van het cellulaire DNA - werd een vereenvoudigde methode ontwikkeld, die berust op het kwantificeren van de DNA-reparatie in de levercel.

De uitkomsten van een oriënterende studie met een aantal verschillende chemicaliën suggereren, dat deze gewijzigde repair-test met geïsoleerde levercellen redelijke perspectieven biedt bij het voorspellen van carcinogeniteit, met name voor die stoffen waarvoor de betrouwbaarheid van de Ames-test tekortschiet.

Publikaties

- R.E. Brouns, R.P. Bos, P.J.L. van Gemert, E.W.M. Yih-van de Hurk and P.Th. Henderson.
Mutagenic effect of benzo(a)pyrene after metabolic activation by hepatic 9000 g supernatants of intact hepatocytes.
Mutation Research, 62, 19-26 (1979).
- R.E. Brouns, M. Poot, R. de Vrind, Th. van Hoek-Kon, P.Th. Henderson and Ch.M.A. Kuiper.
Measurement of DNA-excision repair in suspensions of freshly isolated rat hepatocytes after exposure to some carcinogenic compounds.
Its possible use in carcinogenicity screening.
Mutation research, 64, 425-532 (1979).
- R.P. Bos, J.L.G. Theuws and P.Th. Henderson.
Mutagenic activity of 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB).
IRCS Medical Science, 7, 493 (1979).

Plannen voor 1980-1985

1. Verder onderzoek naar de mogelijkheden tot screening van carcinogene eigenschappen van chemicaliën met behulp van de gecombineerde Salmonella/hepatocyten-test en de genoemde DNA-repair-test.
Hierbij zal in eerste instantie gebruik worden gemaakt van cellen bereid uit rattelevers.
2. Daarnaast zullen species-afhankelijke verschillen in carcinogene werkingen van stoffen worden bestudeerd door gebruik te maken van hepatocyten afkomstig van verschillende diersoorten. Tevens kan met genoemde methoden met behulp van cellen geïsoleerd uit verschillende weefsels worden nagegaan, in hoeverre orgaan-specifieke verschillen in gevoeligheid voor carcinogenen zijn terug te voeren tot een specificiteit in het vermogen van bepaalde celtypen tot toxificeren dan wel onvermogen tot detoxificeren.
3. Studie van de mogelijkheden om met behulp van geïsoleerde levercellen inzicht te verwerven in de respectievelijke bijdragen van de verschillende enzymatische activiteiten tot het tot stand komen van een genotoxisch effect. Hiertoe kan o.a. gebruik worden gemaakt van specifieke remming en stimulering van bepaalde metabole wegen.
Een dergelijke benadering kan ongetwijfeld een bijdrage leveren tot het vinden van een passend antwoord op de vraag, of m.b.t. de initiatie van de chemische carcinogenese voor sommige stoffen een niet-werkzame concentratie moet worden aangenomen op grond van stof-specifieke karakteristieken van het metabolisme.

Opmerking:

Het geraamde onderzoek is enerzijds gericht op de opheldering van het werkingsmechanisme van genotoxische verbindingen, anderzijds heeft het tot doel een reële bijdrage te leveren tot een verbetering van de testmogelijkheden op het gebied van de carcinogeniteits-screening. Dit kan van belang zijn mede met het oog op een toekomstige algemene onderzoeks- en meldingsplicht van chemicaliën.

Jaarverslag 1979

Ontwikkeling en evaluatie van methoden om blootstelling aan industriële carcinogenen op te sporen

De ontwikkeling van een algemene test, waarmee kan worden vastgesteld of potentieel alkylerende verbindingen, waartoe ook de mutagene en carcinogene stoffen moeten worden gerekend, in het lichaam zijn opgenomen, werd reeds enkele jaren geleden ter hand genomen.

Deze testmethode die berust op het aantonen van min of meer specifieke uitscheidingsprodukten, die ontstaan bij de koppeling van electrofiële agentia met glutathion, namelijk thioethers of mercaptuursuren, werd in het afgelopen jaar verder geëvalueerd. Een belangrijke eigenschap van deze z.g. thioether-test is de geringe mate van selectiviteit.

Voor een groot aantal personen (o.a. kantoorpersoneel), die op grond van hun arbeidssituatie als "niet-geëxponeerd" kunnen worden beschouwd, werden normale waarden van de thioetherconcentratie in urine en de daarbij behorende procentuele grenzen vastgesteld.

Vervolgens werden de thioether-waarden gemeten in urines van een aantal industriële werknemers, die betrokken zijn bij de verbranding van chemisch afval. Uit dit onderzoek bleek dat expositie op deze wijze aan een zeer gevarieerd mengsel van grotendeels onbekende stoffen en hun pyrolyse-produkten, een duidelijke verhoging van de urinaire thioether-concentratie tot gevolg had. Deze verhogingen vertoonden een duidelijke relatie met de tijden van expositie (werkperioden). In dergelijke gevallen van expositie blijft men in het onzekere of inderdaad een efficiënte, volledige ontgiftiging via de glutathionkoppeling heeft plaatsgevonden. Daarom werd tevens nagegaan of de betreffende urinemonsters nog niet-ontgifte toxisch alkylerende produkten bevatten. Daartoe werden deze urinemonsters onderworpen aan een mutageniteitstest volgens Ames.

Hoewel in incidentele gevallen significante verhogingen van de mutageniteit in urine werd gevonden, was de relatie met de expositie onduidelijk.

Op grond van resultaten van dierexperimenteel onderzoek werd het vermoeden bevestigd, dat het volstrekt ongeoorloofd is om op basis van thioether-concentraties in urine in het algemeen conclusies te trekken aangaande de expositie in kwantitatieve zin. Slechts indien de aard van de toxische stof en de verwerking ervan door het lichaam bekend is, kunnen voorzichtige schattingen worden gemaakt aangaande de belasting van het organisme.

De methode voor bepaling van thioethers in urine werd overgenomen door het MBL te Rijswijk, waar vooral de reproduceerbaarheid van de test zal worden onderzocht. Besloten werd om met name wat betreft een verdere evaluatie van de toepasbaarheid van de thioether-test, nauw met elkaar samen te werken.

Publikaties:

- R. van Doorn, R.P. Bos, Ch.M. Leijdekkers, M.A.P. Wagenaars-Zegers, J.L.G. Theuws and P.Th. Henderson.
Thioether concentration and mutagenicity of urine from cigarette smokers.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 43, 159-166 (1979).
- R. van Doorn en P.Th. Henderson.
Thioethers in urine als biologische parameter van expositie.
Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde, 57, 657-663 (1979).

Plannen voor 1980-1985

1. Bij het gereedkomen van de faciliteiten voor inhalatie-experimenten met proefdieren (in mei-juni 1980) zal een vergelijkende studie worden gemaakt van de verwerking van enkele genotoxische stoffen door het lichaam na opname via de ademhalingsweg, na

orale en na intraperitoneale toediening. Hierbij zal niet zozeer worden gelet op de toxische effecten, alswel op de vorming en eliminatie van toxische metabolieten (bijv. mutagenen in de urine) en de ontgiftigingsprodukten (bijv. thioethers in de urine).

2. Voor verschillende klassen van chemicaliën zullen optimale meetcondities worden gezocht voor het opsporen van mutagenen in urine (enzymatische activering, tijdstip van monstername, etc.).

Voor een groot aantal genotoxische verbindingen zal na toediening aan proefdieren de uitscheiding van thioethers en mutagenen in urine worden vergeleken.

3. Er zal worden bestudeerd of het gecombineerd testen van urine-monsters op aanwezigheid van mutagenen en thioethers een mogelijkheid is voor biologische monitoring van werkers in de rubberindustrie.

4. Ontwikkeling van andere selectieve en niet-selectieve expositie-tests ter opsporing van blootstelling aan risicodragende stoffen.

CORONEL LABORATORIUM UvA

Projectgroep: Invloed van lawaai op menselijk gezond-zijn

Epidemiologisch onderzoek naar de invloed van industrielawaai

De verzameling van gegevens van het onderzoek bij de Rijks-werf in Den Helder werd afgerond. Vergeleken werd de afdeling Scheepsmakerij (n = 162)(lawaainiveau ongeveer 95 dB(A)(Leq)) met de afdeling Bankwerkerij (n = 95)(lawaainiveau ongeveer 85 dB(A)(Leq)) met in het totaal 257 werknemers.

Een groep werkend in een lawaainiveau van ten hoogste 85 dB(A) en verder vergelijkbare arbeidsomstandigheden kon niet worden onderzocht. Grote verschillen bleken te bestaan ten aanzien van het percentage personen dat hinder van lawaai ondervond. Na correctie voor leeftijd en gewicht kon geen verschil in de gemiddelde bloeddruk worden aangetoond.

Doordat de meeste werknemers reeds op jonge leeftijd op de werf zijn begonnen te werken kon geen vergelijking worden gemaakt tussen personen van dezelfde leeftijd die lange tijd en personen die korte tijd aan lawaai waren blootgesteld. De factor leeftijd, die hier als verstorende variabele optreedt, was immers niet te elimineren.

Een voorlopige conclusie ten aanzien van dit onderzoek zou kunnen zijn dat hoewel er een groot verschil in ondervonden lawaaihinder bestaat tussen groepen werknemers die bij 85 en die bij 95 dB(A) werkzaam zijn, die verschillen vooralsnog niet terug te vinden zijn in andere gezondheidsparameters zoals de gemiddelde bloeddruk van de groepen na correctie voor leeftijd en relatief gewicht.

Ook de gegevens van de Hoogovens werden geanalyseerd. Om praktische redenen was een aselechte steekproef echter niet mogelijk. De onderzochte groep (n = 159) die alle werknemers omvatte die toevallig gedurende twee weken voor audiometrische controle werden opgeroepen, bleek een weinig realistische afspiegeling te zijn van de totale werknemerspopulatie bij Hoogovens.

Uit deze onderzoeksgegevens bleek niet dat de bloeddruk, gecorrigeerd voor leeftijd en relatief gewicht, toenam met het aantal in lawaai gewerkte jaren. Ook andere gezondheidsparameters, met uitzondering van lawaaidoofheid, vertoonden geen toe- of afname met het aantal in lawaai gewerkte jaren.

Bij het formeren van groepjes werknemers die aan meerdere arbeidsbelastingen tegelijk blootstonden bleken er wel, zij het geringe, verschillen te bestaan wat betreft de gezondheidsparameters.

Planning 1980

Eind 1979 is reeds gestart met een definitief onderzoek, dat uiteenvalt in diverse deelprojecten. Deze zijn te groeperen in twee groepen, samenhangend met de methodiek van onderzoek, n.l.:

- a. Meer experimenteel gericht onderzoek op diverse werkplaatsen naar het acute effect van lawaai op de bloeddruk en andere fysiologische parameters (interventieonderzoek).

- b. Epidemiologisch onderzoek in een groot aantal bedrijven, waar sprake is van veel industrieel lawaai, naar de relatie tussen duur en intensiteit van lawaai-belasting en het risico op hypertensie en andere schadelijke effecten voor de gezondheid. Hierbij zullen ook andere belastende arbeidsomstandigheden in de evaluatie van de resultaten van het onderzoek betrokken worden.

De rapportage van het onderzoek bij Hoogovens en Rijkswerf zal na overleg met de directie besproken worden met de betreffende commissies van de ondernemingsraad, waarna publikatie kan volgen. De resultaten van het onderzoek zullen meer gedetailleerd uitgewerkt worden en zo mogelijk zullen daar ook de resultaten van een onderzoek verricht door het NIPG (psychologische aspecten) bij betrokken worden.

Vraagstelling

Onderzoek naar het verschil in gezondheid aan de hand van verschillende indicatoren, in het bijzonder de bloeddruk, tussen groepen werknemers, blootgesteld aan lawaai van verschillende intensiteit. Hierbij wordt rekening gehouden met verschil in leeftijd, maar vooral ook met de invloed van andere arbeidsomstandigheden.

Commentaar

Het onderzoek tot nu toe geeft duidelijk aanwijzingen, dat lawaai in bepaalde situaties gezondheidsbedreigend is. Van groot belang lijkt echter de combinatie van verschillende belastende factoren, waaronder lawaai, in de werksituatie. Meer dan tot nog toe zal aan deze combinatie aandacht moeten worden besteed.

Planning

Afronding van het huidige projekt eind 1981. Hierbij zal vooral het aantal te onderzoeken personen, werkzaam in verschillende arbeidssituaties, sterk worden uitgebreid.

Na 1981 kan in de vorm van een nieuw projekt nieuw onderzoek naar verschillen in arbeidssituatie en de invloed daarvan op de gezondheid worden gestart. De voorbereidingen voor een duidelijke projektbeschrijving en op grond daarvan aanvragen van subsidie worden gestart.

Projekt Biologische Monitoring

Werkplan 1980

A. Biologische Monitoring van tetrachloorethyleen

A1 Dit betreft publikatie van onderzoek verricht in 1978/1979 naar de blootstelling aan en biologische monitoring van tetrachloorethyleen (PER) in chemische waterrijen. Hierbij werd gedurende de hele werkweek de blootstelling gemeten d.m.v. persoonlijke monstername apparatuur bij 5-9 personen per onderzoek (drie bedrijven). Op een aantal tijdstippen gedurende de werkweek werd uitademingslucht opgevangen, urine ingeleverd en bloed afgenomen. Hierin werden de concentraties PER, trichloorazijnzuur (TCA) en trichloor ethanol (TCE) bepaald. Een eerste versie van de publikatie is reeds opgesteld. In deze publikatie wordt vooral ingegaan op de schatting van de individuele blootstelling aan PER uit de concentraties in de uitademingslucht, urine en bloed.

A2 Op grond van de ervaringen opgedaan tijdens onderzoeken over de blootstelling aan en biologische monitoring van PER, zal een voorschrift voor de praktische uitvoering van BM bij blootstelling aan PER opgesteld worden; tevens zal een samenvattend artikel geschreven worden dat opmerkelijk maakt op het verkrijgbaar zijn van dit voorschrift (aan te bieden aan T.soc.Geneesk. en aan de Veiligheid).

B. Biologische monitoring van 1,1,1-trichloorethaan

B1 Dit betreft rapporten over onderzoeken uit 1979 over de blootstelling aan en biologische monitoring van 1,1,1-trichloorethaan (MC) in drie bedrijven. Hierbij werd gedurende een hele werkweek de blootstelling gemeten d.m.v. personal monitoring bij 7-9 personen per onderzoek. Deze metingen werden uitgevoerd door het IMG-TNO afd. Binnen lucht. Het IMG zal ook de rapportage van deze metingen verzorgen. Op een aantal tijdstippen gedurende de werkweek werd bij deze personen uitademingslucht opgevangen, urine ingeleverd en bloed afgenomen. Hierin werden de concentratie MC, TCE en TCA bepaald. Centraal staan bij deze metingen de relaties tussen aanbod (inademingsconcentratie en blootstellingstijd) en concentraties in biologische media (uitademingslucht, urine, bloed).

B2 De resultaten van de onderzoeken in 4 bedrijven (één uit 1978) blootstelling aan 1,1,1-trichloorethaan (MC) zullen gebruikt worden voor een wetenschappelijke publikatie. In deze publikatie zal vooral ingegaan worden op de schatting van de individuele blootstelling aan MC uit de concentraties in uitademingslucht, urine en bloed.

B3 Op grond van de ervaringen opgedaan tijdens de onderzoeken met blootstelling aan MC, zal een voorschrift voor de praktische uitvoering van BM opgesteld worden; tevens zal een samenvattend artikel geschreven worden dat opmerkelijk maakt op het verkrijgbaar zijn van dit voorschrift (aan te bieden aan T.soc.Geneesk. en aan de Veiligheid).

D. Biologische monitoring styreen (literatuurstudie)

Alvorens een onderzoek te starten in de industrie wordt eerst de bestaande literatuur over biologische monitoring van styreen, met name over de volgende aspecten systematisch geëvalueerd: analyse en monstername (inademingslucht, bloed, urine), tijdstip van monstername, invloed van piekblootstelling op het uitscheidingspatroon, en invloed van lichamelijke inspanning op opname. Deze literatuurstudie, die als basis dient voor de te kiezen proefopzet, zal beschikbaar komen voor belangstellende bedrijfsartsen.

Tijdens deze literatuurstudie wordt tevens methodologisch onderzoek uitgevoerd, met name a.v. de analyse van styreen en metabolieten in bloed, urine en uitademingslucht.

E. Biologische monitoring styreen (industrieel onderzoek)

Waarschijnlijk bestaat de mogelijkheid in een groot scheepsbouwbedrijf een onderzoek naar de relatie tussen externe en interne expositie uit te voeren. Ook nu weer wordt gedacht aan het meten van de blootstelling gedurende een hele werkweek d.m.v. personal monitoring bij 7-9 personen.

Op een aantal tijdstippen gedurende deze werkweek zal uitademingslucht worden opgevangen, urine moeten worden ingeleverd en eventueel bloed worden afgenomen.

Aangezien de invloed van inspanning op ademminuutvolume en opname van groot belang is, zal getracht worden een indruk te krijgen van de energiebesteding per persoon door via momentopname aan te geven wat voor handelingen verricht worden (staan, zitten, bukken, dragen, enz.).

Het meten van het ademminuutvolume over een lange periode tijdens het werk lijkt vooralsnog te belastend voor de werksituatie.

De hoeveelheid vetweefsel speelt een belangrijke rol bij de kinetiek van styreen. Bij de betreffende personen zal d.m.v. huidplooimeting een schatting gemaakt worden van de hoeveelheid vetweefsel.

Voor een betrouwbare schatting zullen minstens 3 à 4 industriële onderzoeken (7-9 personen per onderzoek) nodig zijn over een zo groot mogelijk concentratie-gebied. Deze onderzoeken zullen uitlopen tot in 1981.

F. Biologische monitoring van methyleenchloride

Het laat zich aanzien dat in 1980 geen aanvang gemaakt kan worden met een industrieel onderzoek. Wel zal het wellicht mogelijk zijn een deel van de literatuurstudie en de analyseproblematiek reeds aan te vangen.

Literatuur- en industrieel onderzoek methyleenchloride

Uit een enquête onder bedrijfsartsen is gebleken dat naast styreen de biologische monitoring van methyleenchloride een hoge prioriteit heeft. Andere stoffen zullen, in overleg met het Directoraat Generaal van de Arbeid en de Contactgroep Chemie van de NVAB op dezelfde wijze als styreen en methyleenchloride, in bewerking genomen worden.

Humaan experimenteel onderzoek

Voor een groot aantal potentieel gevaarlijke stoffen zijn (nog) geen methoden voor biologische monitoring voorhanden. Voor een aantal stoffen kan het wenselijk blijken een humaan experimenteel onderzoek uit te voeren in de proefkamer van het IMG-TNO. Hierbij zullen proefpersonen blootgesteld worden aan constante concentraties gedurende een aantal uren per dag. De hoeveelheid stof die tijdens de blootstelling opgenomen wordt zal gemeten worden en ook op welke wijze deze stof in het lichaam verdeeld wordt (bloed) en na de blootstelling weer uit het lichaam verwijderd wordt via uitademing en (als metaboliet) in urine.

Op grond van deze gegevens (inademingslucht, uitademingslucht, bloed en urine) kan daarna een gericht onderzoek uitgevoerd worden in de industrie.

Kinetiek van oplosmiddelen

In samenwerking met universitaire medewerkers zal worden gewerkt aan verdieping van inzicht in het kinetisch computer-model van met name oplosmiddelen, teneinde uit individuele kenmerken (lichaamsgewicht, vetmassa, leeftijd en inspanning) tot een verbetering van de schatting te komen vanuit gemeten biologische concentraties in uitademingslucht, bloed of urine van de werkelijke blootstelling naar intensiteit en duur.

INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

Jaarverslag 1979

In 1979 werden drie projecten, betrekking hebbend op effecten bij blootstelling aan geluid- en ultrasonore trillingen, bij het DGA ingediend.

- Preventie gehoorschade
- Onderzoek naar de fysiologische en subjectieve effecten van ultrasonore trillingen en hoogfrequent geluid.

Werkplan 1980

Afronding van de publikatie over gehoorbescherming

Na verlening van opdracht door DGA kan een begin worden gemaakt met de uitvoering van het project preventie gehoorschade en het onderzoek naar de effecten van ultrasonore trillingen en hoogfrequent geluid.

