

VERHANDELING VAN HET
NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE
XLVI

DE INDUSTRIËLE LOODINTOXICATIE IN NEDERLAND

BESCHOUWINGEN EN ONDERZOEKINGEN

DOOR

Dr. R. L. ZIELHUIS

1959

BIBLIOTHEEK - NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE
WASSENAARSEWEG 56 - ROTTERDAM

ERRATUM

Op blz. 10 onder 3.2 eerste alinea moet in plaats van Ca-phosphaat Pb-phosphaat worden gelezen.

INHOUD

	pag.
Hoofdstuk I	Inleiding 1
„ II	Begripsbepaling der loodintoxicatie . . . 4
„ III	De pharmacologie van lood 8
„ IV	Het ontstaan van de industriële loodintoxicatie 12
„ V	De verschijnselen van de loodintoxicatie . . 25
„ V-1	De subjectieve en de objectieve lichamelijke verschijnselen 26
„ V-2	De beïnvloeding van de haematopoese . . 34
„ V-3	De betekenis van het aantal basophiel gekorrelde erythrocyten 48
„ V-4	De methode om het aantal basophiel gekorrelde erythrocyten te bepalen 56
„ V-5	De betekenis van de coproporphyrine-uitscheiding 64
„ V-6	De betekenis van het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten 72
„ V-7	De betekenis van het loodgehalte van bloed en urine 76
„ V-8	De betekenis van andere laboratoriumbepalingen 84
„ V-9	De verschijnselen der loodintoxicatie en het preventief-geneeskundig onderzoek . . . 86
„ VI	Het vóórkomen en de preventie der loodintoxicatie 87
„ VI-1	Het vóórkomen van de industriële loodintoxicatie 87
„ VI-2	De preventie van de industriële loodintoxicatie 90
„ VI-3	De betekenis van de voeding 95

		pag.
Hoofdstuk VII	Onderzoek van gegevens der Sociale Verzekeringsbank	104
„ VIII	Onderzoek van verschillende methodieken om het aantal basophil gekorrelde erythrocyten te bepalen	128
„ IX	Onderzoek naar de variatie van het aantal basophil gekorrelde erythrocyten en reticulocyten in afhankelijkheid van het tijdstip van waarneming	142
„ X	Onderzoekingen bij niet aan lood geëxponeerde personen	144
„ XI	Longitudinaal onderzoek van aan lood geëxponeerde personen	148
„ XII	Onderzoek naar het verband tussen expositie en reactie	178
„ XIII	Onderzoek van de gezondheidstoestand in verschillende loodverwerkende bedrijven	199
„ XIV	Onderzoek naar het onderlinge verband tussen de reactieverschijnselen der haematopoese	211
„ XV	Onderzoek naar de invloed van vitamine B ₁₂ -toediening op verschijnselen van lood-inwerking	218
„ XVI	Experimenteel onderzoek bij proefdieren	221
„ XVII	Richtlijnen voor het geneeskundig onderzoek in loodverwerkende bedrijven	239
Samenvatting		244
Summary		250
Literatuur		256
Table of contents, with a List of Tables and Diagrams		265

HOOFDSTUK I

INLEIDING

De industriële loodintoxicatie kan worden beschouwd als de klassieke beroepsvergiftiging, al sinds vele jaren bekend en door zeer velen bestudeerd. Ook nu nog blijkt in Nederland en in andere landen de industriële loodintoxicatie in verhouding tot de andere beroepsintoxicaties veelvuldig op te treden. Al is het klinische beeld minder ernstig geworden en komen sterfgevallen betrekkelijk weinig meer voor, dit neemt niet weg, dat, afgezien van de individuele schade aan de gezondheid van de werknemers berekend, de economische consequenties ten opzichte van die van veel andere beroepsintoxicaties onevenredig groot zijn.

Men dient, indien men spreekt over loodintoxicatie, een onderscheid te maken tussen intoxicaties door anorganische en door organische loodverbindingen. De laatste categorie, voornamelijk veroorzaakt door expositie aan tetra-aethyllood, speelt in de huidige industriële samenleving in Nederland een zeer ondergeschikte rol. Het klinische beeld is als gevolg van het verschil in farmacologische eigenschappen van het tetra-aethyllood ten opzichte van de groep der anorganische verbindingen totaal verschillend.

In de te geven beschouwingen en onderzoeken vormt slechts de *industriële loodintoxicatie door verhoogde opname van anorganische loodverbindingen* onderwerp van bespreking en onderzoek.

De preventie van deze industriële intoxicatie schiet nog duidelijk tekort. Al mogen de vereiste preventieve maatregelen in de eerste plaats van technisch-hygiënische aard zijn, de beoordeling van de noodzaak tot het nemen van deze maatregelen en de contrôle op het nuttig effect er van behoren voornamelijk tot het terrein van de arts, die de reacties van de werknemers op beïnvloeding door van hun beroep afhankelijke factoren onderzoekt en waardeert. De arts baseert zijn conclusies en zijn aanbevelingen op het geneeskundig onderzoek der geëxponeerde werknemers. De methoden voor dit onderzoek en de te bezigen criteria blijken ook na bestudering der literatuur geenszins geschraagd te worden door een communis opinio. Er is een discrepantie te constateren in de opvattingen betreffende het begrip intoxicatie, dus ook betreffende datgene wat men wenst te voorkomen. De betekenis van veel in de literatuur aangegeven verschijnselen als indicator voor de mate van verhoogde loodopname en als prognostisch gegeven voor eventuele ontwikkeling van een ernstig ziektebeeld, staat geenszins vast. De verschillende onderzoeksmethoden zijn

vaak niet gestandaardiseerd; wijzigingen in de methodiek blijken tot zeer verschillende uitkomsten te kunnen leiden. Als gevolg van deze factoren bestaat er geen eensgezinde opvatting ten aanzien van door de medicus te hanteren criteria ter beoordeling van de gezondheidstoestand.

In de hierna te geven *beschouwingen* over de industriële intoxicatie door beroepscontact met anorganische loodverbindingen zullen achtereenvolgens worden behandeld:

- de opvattingen over het begrip loodintoxicatie;
- de farmacologie van het lood en de factoren die in de industrie het ontstaan van een intoxicatie bepalen;
- de verschijnselen der loodintoxicatie, voornamelijk gezien in hun betekenis voor het geneeskundig onderzoek in het bedrijf;
- het vóórkomen en de preventie.

De bestudeerde literatuur beslaat voornamelijk de periode sinds 1944, het jaar waarin een uitgebreide monografie van de hand van CANTAROW en TRUMPER: „Lead poisoning” het licht zag.

In eigen *onderzoekingen* is getracht een inzicht te verkrijgen in:

- het vóórkomen van loodintoxicatie in Nederland, zoals dat tot uitdrukking komt in gegevens der Sociale Verzekeringsbank en in de beïnvloeding van de gezondheidstoestand der werknemers in verschillende loodverwerkende industrieën;
- de methodieken om de mate van reactie van het organisme te bepalen;
- het verband tussen waargenomen verschijnselen en de mate van verhoogde loodopname;
- de criteria, waarop de arts zijn conclusies en aanbevelingen dient te baseren;
- een aspect van de geneeskundige mogelijkheden om de weerstand van het organisme tegen lood te verhogen.

In een experimenteel onderzoek bij proefdieren is getracht een bepaald facet van bij de mens waargenomen verschijnselen meer systematisch aan een onderzoek te onderwerpen.

Het eigen onderzoek kon slechts plaatsvinden dank zij de medewerking van verschillende personen en instanties. De Medisch Adviseur van de Sociale Verzekeringsbank, DR. W. J. BRESLAU, verleende toestemming tot het bestuderen van de dossiers van de Bank. De Medisch Adviseur van de Centrale Dienst der Arbeidsinspectie, F. BEZEMER, en de Scheikundig Adviseur van deze Dienst, IR. F. GROENEVELD, met hun staven maakten de onderzoekingen in vele industrieën mogelijk. In samenwerking met de afdeling Industriële Luchtverontreiniging (Hoofd: F. HARTOGENSIS), Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O., kon de relatie tussen expositie en reactie worden bestudeerd. Verschillende bedrijfsartsen verleenden gastvrijheid voor onderzoek in de onder hun toezicht staande bedrijven. De medewerking van werkgevers en werknemers was vrijwel steeds uitstekend.

Het onderzoek vond plaats binnen het kader van de werkzaamheden van de afdeling Arbeidsgeneeskunde (Hoofd: DR. F. H. BONJER) van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde. Slechts door de daadwerkelijke steun van de medewerksters en medewerkers van deze afdeling, in het bijzonder van de toxicologische sectie, konden de soms veel tijd en mankracht vergende onderzoeken worden uitgevoerd. Bij bepaalde aspecten van het onderzoek werd advies of hulp verkregen van de afdeling Statistiek (H. DE JONGE en andere medewerkers). Ook de sectie Biochemie (Hoofd: PROF. DR. H. L. BOOIJ) verleende hulp. Bij opzet en uitvoering der dierexperimenten werd advies verkregen van DR. G. P. VAN REES, destijds pharmacologisch medewerker van de afdeling Arbeidsgeneeskunde.

HOOFDSTUK II

BEGRIPSBEPALING DER LOODINTOXICATIE

1. Er blijkt in de Nederlandse klinische literatuur een duidelijke *verwarring* te bestaan inzake het *begrip* loodintoxicatie. TEN BERG (1941) spreekt van loodintoxicatie, respectievelijk vergiftiging als er in bloed, urine en/of beenderen veranderingen worden vastgesteld, die op een te grote loodopname wijzen. Ook waar het lichamelijk onderzoek geen of weinig afwijkingen aan het licht brengt en subjectieve klachten niet bestaan, spreekt hij van loodintoxicatie, indien een of meer laboratoriumgegevens verhoogde opname van lood waarschijnlijk maken. Als stelling poneert hij dan ook, dat „het begrip praesaturnisme misschien dienst kan doen bij de beoordeling der arbeidsgeschiktheid, maar van medisch standpunt onjuist is”. JORDANS, ZIJLMANS en BROOS (1936) en ENNEKING (1956) gebruiken het begrip intoxicatie in dezelfde zin.

Daarentegen spreken GERRITS en HEINEMANN (1950) pas van loodintoxicatie, als de betrokken personen klachten hebben; zij maken een onderscheid tussen verhoogde loodopname en een eventueel daaruit voortvloeiende vergiftiging. In deze omschrijving is wel plaats voor het begrip praesaturnisme. Het leerboek van HIJMANS VAN DEN BERG, DE LANGEN en SNAPPER (1941) gaat hun in deze gedachtengang voor, terwijl MENDES DE LEON (1957), FORMIJNE (1958) en DE BRUIN (1959) eveneens het begrip vergiftiging aan de aanwezigheid van klachten verbinden. In de bedrijfs-geneeskundige literatuur vinden we reeds bij HEYERMANS (1926) en later ook bij BURGER (1936) en TEN HAAF (1955) duidelijk uitgesproken, dat tekenen van verhoogde loodopname nog niet het etiket vergiftiging, in de zin van „ziekte”, wettigen. MENDES DE LEON (1957) wijst er echter wel op, dat bij het bestaan van een anaemie zonder aanwezigheid van klachten toch wel van een echte vergiftiging gesproken moet worden.

In de buitenlandse bedrijfstoxicologische literatuur wordt meestal met nadruk gesteld, dat het begrip loodvergiftiging slechts gekoppeld mag worden aan het bestaan van een duidelijke beïnvloeding van het algemeen welbevinden, aan de aanwezigheid van subjectieve of objectieve verschijnselen, eventueel een duidelijke anaemie.

De opvattingen van KEHOE, BAADER, BUCKUP, LANE, DEROBERT, JOHNSTONE kunnen het best worden weergegeven met de indeling in drie stadia, gegeven door TELEKY (1955):

opname van noxe : er zijn geen reactieverschijnselen van het organisme;

inwerking van noxe: er zijn wel reactieverschijnselen, zonder dat de functie van een of ander orgaan gestoord wordt;

intoxicatie : er is beschadiging van een of meer organen; er is een functiestoornis aanwezig, bijvoorbeeld anaemie of loodkoliek.

2. De discrepantie tussen de beide beschreven opvattingen berust op het feit, dat het begrip intoxicatie verschillend gehanteerd wordt. De inwerking van een noxe (en dat kan ook een geneesmiddel zijn) wordt al spoedig gekenmerkt door reactieverschijnselen van het organisme, die in het algemeen eerder op te sporen zijn met laboratoriumonderzoek dan door subjectieve waarneming. Spreekt men nu van een intoxicatie zodra er tekenen zijn van inwerking, van reactie, dan voert men een *pharmacologisch begrip* in. Er behoeven dan geen functiestoornissen te zijn. Het organisme reageert op de aanwezigheid van de noxe met de mogelijkheden in zijn metabolisme aanwezig. Overschrijdt de expositie, de toegediende dosis, een bepaalde grens niet, dan ontstaan er geen stoornissen in de functie. Er is een normale gezondheid en activiteit mogelijk. Wordt de grens echter wel overschreden, dan is er een overgang naar de klinische intoxicatie, de vergiftiging in engere zin. Eventueel via een prodomaal stadium, waarin de werknemer nog wel in staat is zijn werk te verrichten, hoewel toch reeds lichte subjectieve klachten aanwezig kunnen zijn, kan de voortschrijdende functiestoornis aanleiding geven tot heftige ziekteverschijnselen, die het de man onmogelijk maken zijn werk voort te zetten. Hij wordt dan arbeidsongeschikt. Indien volgens onze huidige kennis wel functiestoornissen opgetreden zijn, moet men dus spreken van een *intoxicatie in klinische zin*. De stoornis behoeft niet voor de betrokken persoon zelf waarneembaar te zijn, ze kan ook door de medicus ontdekt worden: anaemie. Deze begripsbepaling sluit zich aan bij de door DEN HARTOG (1939) gegeven definitie: „ziekte is elke stoornis in de functie van het organisme, indien de zieke zich zijn stoornis bewust wordt of doordat de stoornis voor de arts waarneembaar wordt”. TENDELOO (1938) trekt de grens nog iets nauwer: hij eist een zekere graad van functiestoornis. Deze laatste opvatting komt goed overeen met de mening van bijvoorbeeld HUMPERDINCK (1939), HOLMQVIST (1953), HUDSON (1957), die een lichte daling van het haemoglobinegehalte nog als verschijnsel van verhoogde opname willen aanmerken. MINDEN en OPITZ (1957) beschouwen een daling van het haemoglobinegehalte tot 70% of lager als teken van intoxicatie.

Op de vraag of al dan niet functiestoornissen aanwezig zijn, zal in de volgende hoofdstukken worden teruggekomen. Een scherpe afbakening tussen de aangeduide gebieden is in de praktijk niet steeds mogelijk. Er is een overgang van de aanwezigheid van enkele reactieverschijnselen zonder functiestoornissen via dreigende stoornis naar een duidelijk vermin-

derd welbevinden. Bovendien hangt de beslissing of een functiestoornis aanwezig is af van de gebezigde onderzoeksmethoden, bijvoorbeeld wel of niet bepalen van haemoglobinegehalte. Ook moge reeds nu de moeilijkheid worden aangeduid, dat pas op de zeer lange duur, bijvoorbeeld na 20 jaren expositie, zich stoornissen kunnen ontwikkelen (i.c. hypertensie, nephrosclerose) zonder dat de gemeten reactie bijvoorbeeld van de haematopoese recent functiestoornissen aan het licht heeft gebracht (zie V-1).

3. Wordt de stoornis in de orgaanfuncties van die aard, dat de werknemer wegens zijn „ziekte” of het werk moet staken of geneeskundige behandeling behoeft, dan wordt de intoxicatie tevens een beroepsziekte in de zin der Ongevallenwet 1921. De Ongevallenwet immers verzekert de werknemer tegen de geldelijke gevolgen, nl. loonderving door arbeidsongeschiktheid of betaling van behandelingskosten, van ongevallen (art. 1 O.W.) en hiermee gelijkgestelde beroepsziekten (art. 87a O.W.), waartoe ook de industriële loodintoxicatie behoort (art. 87b sub 1 O.W.). In de praktijk zal een geneeskundige behandeling van genoemde intoxicatie, zonder dat arbeidsongeschiktheid aanwezig is, zeer zelden voorkomen, zodat men kan stellen, dat de loodintoxicatie meestal een *intoxicatie in de zin der Ongevallenwet* wordt, indien zij arbeidsongeschiktheid ten gevolge heeft gehad, mits het verband met de dienstbetrekking aanwezig is. Verkeert een werknemer in het prodomale stadium, waarbij hoogstens lichte stoornis van het welbevinden aanwezig is, of waarbij, op grond van de intensiteit der reactieverschijnselen, een tijdelijke overplaatsing naar ander werk noodzakelijk geacht wordt (als preventieve maatregel), dan is er nog geen sprake van ongeschiktheid voor arbeid, „die voor zijn krachten en bekwaamheid is berekend en die met het oog op zijn opleiding en vroeger beroep hem in billijkheid kan worden opgedragen” (art. 18 O.W.): de beginnende klinische intoxicatie is dan nog geen intoxicatie in de zin der wet.

4. De in dit hoofdstuk gemaakte onderscheiding tussen de drie begripsbepalingen is van *praktisch belang*. Herhaaldelijk komt het, gezien de ervaringen van de Sociale Verzekeringsbank (zie VII) en de Arbeidsinspectie, voor, dat een behandelend medicus een intoxicatie in de zin der wet aangeeft, terwijl er slechts of enkele lichte reactiesymptomen zijn naast soms volstrekt aspecifieke klachten of een lichte prodomale klinische intoxicatie bestaat, die staken van alle werk niet noodzakelijk maakt. De ten onrechte geuite diagnose „vergiftiging” kan bij de werknemer een fixatie van niet door lood veroorzaakte klachten aan zijn werksituatie geven.

In figuur 1 is het bovenstaande schematisch uitgebeeld. Het + teken duidt aan aanwezigheid, het — teken afwezigheid van de verschijnselen, terwijl $\pm$ op een al of niet aanwezigheid betrekking heeft.

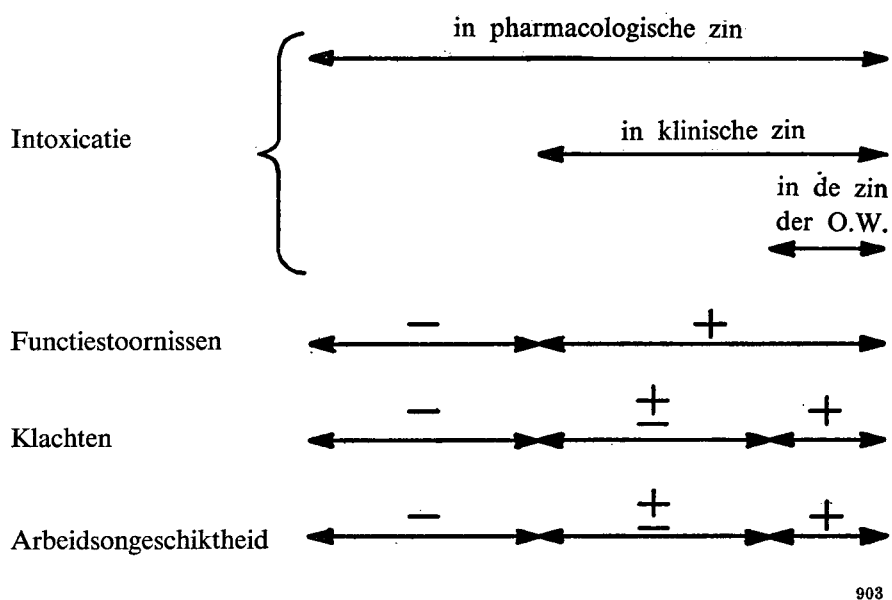
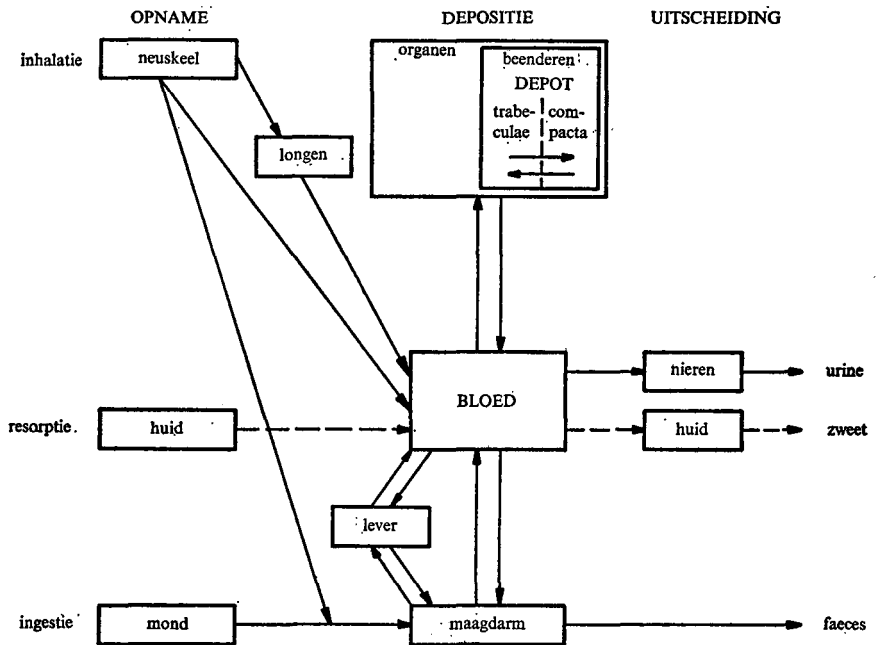


Fig. 1. Schematische voorstelling van het begrip intoxicatie.

HOOFDSTUK III

DE PHARMACOLOGIE VAN LOOD

1. Een summier overzicht van opname, transport, depositie en uitscheiding van lood alsmede van de werking op het organisme moge dienen tot beter begrip van de volgende hoofdstukken. De hoofdlijnen zijn schematisch aangegeven in figuur 2.



904

Fig. 2. Schematische voorstelling van opname, depositie en uitscheiding van lood.

2. De *opname* van loodhoudende verbindingen vindt plaats via ademhalingswegen, tractus digestivus, huid en subcutane applicatie.

2.1. Opname via de *ademhalingswegen*. Deze speelt bij de industriële intoxicatie meestal de hoofdrol. Het lood wordt ingeademd als stof, aerosol of damp. In de neuskeelholte vindt reeds resorptie plaats; verder druppelt loodhoudend slijm langs de huig naar de oesophagus. Het door ciliair-

werking uit de trachea naar boven gebrachte lood kan via deze weg eveneens in de tractus digestivus verdwijnen. Het belangrijkste is echter de opname via de long zelf. Vermoedelijk is de locale hoge CO_2 -spanning van belang voor het oplosbaar maken van niet of weinig oplosbare verbindingen (vorming van carbonaten). Vooral kleine deeltjes met een doorsnee $< 5\mu$ zullen de lagere luchtwegen bereiken; de maximale depositie in bronchioli en alveoli ligt bij 1 à 2μ . De deeltjes $> 5\mu$ kunnen via het slijmvlies van neus, keel en bronchi en via het maagdarmkanaal, in tegenstelling tot bijvoorbeeld onoplosbare SiO_2 -partikeltjes, een toxische werking op het organisme uitoefenen. Hier ligt een essentieel verschil tussen de genese van silicosis enerzijds en van vele beroepsintoxicaties anderzijds.

De totale retentie van partikeltjes in de longen wordt tevens beïnvloed door ademdiepte en ademfrequentie. Bij matige arbeid zou de longretentie ongeveer 30% bedragen tegenover 15 à 16% in rust (LANE, 1936). KEHOE (1959) vond eveneens een retentie van 35% bij expositie aan 0.15 mg Pb/m³ tijdens kantoorwerkzaamheden.

2.2. Opname via *tractus digestivus* na ingestie of indirect via tractus respiratorius. Het grootste gedeelte van dit lood verlaat zonder geresorbeerd te zijn het lichaam met de faeces. De rest wordt hoofdzakelijk via de vena porta afgevoerd naar de lever, die het meeste lood via de galwegen weer in de darmen uitscheidt. De lever werkt als een barrière en laat slechts een relatief geringe hoeveelheid naar het bloed door. Een rechtstreekse resorptie uit het maagdarmkanaal naar het bloed is tevens mogelijk. Totaal bereikt maximaal 10% van het lood uit de tractus digestivus het bloed. Tijdens langdurige observatie onder laboratorium-omstandigheden vond KEHOE (1959) dat 10% van in het voedsel aanwezig lood met de urine en 90% met de faeces uitgescheiden werd. Het effect van een hoeveelheid lood via de longen opgenomen, is minstens 10 maal zo sterk als bij opname per os. De deeltjes-grootte is hier van belang: een partikeltje, dat te groot is voor opname via de lagere luchtwegen, kan wel degelijk zijn werking uitoefenen via de tractus digestivus.

De resorptie van lood uit de tractus digestivus staat onder invloed van maagzuur (vorming van Pb-chloriden), pancreassap (vorming van Pb-carbonaten) en gal (vorming van galzure zouten). Van groot belang is de darmmotoriek: geringe peristaltiek leidt tot hogere resorptie. De verblijfsduur in de tractus digestivus speelt dan ook een grote rol. Over de invloed van de voeding, zie VI-3.

2.3. Opname via *huid en onderhuidsheefsel*. Deze weg speelt bij gave huid in de praktijk geen rol, behalve bij contact met de organische verbinding tetra-aethyllood. DESOILLE, DEROBERT, LE BRETON en MARTIN (1951) en DESOILLE, MICHON en TRUFFERT (1956) onderzochten de mogelijkheid van resorptie door de huid van in snij-oliën aanwezig Pb-naphthenaar; de mogelijkheid hiertoe werd bij caviae wel aangetoond, maar in de

praktijk zijn nog nimmer intoxicaties door huidcontact met snij-oliën beschreven. Over de gevolgen van subcutaan achtergebleven lood (kogels) geeft RAGETH (1953) een uitgebreid literatuuroverzicht; voor de industrie is dit van zeer geringe betekenis.

3. *Transport en verspreiding*

3.1. Het opgenomen lood wordt eerst via het *bloed* getransporteerd naar de organen (afgezien van locale adstringerende werking op slijmvliezen bij massieve doses per os). In normale omstandigheden is in het bloed meer dan 90% aan de erythrocyten gebonden, en ongeveer 10% in het plasma aanwezig, gedeeltelijk in gedissocieerde vorm (zie V-2). Vermoedelijk is dit laatste grotendeels verantwoordelijk voor de toxische werking.

3.2. Ná het bloed bereikt het lood de *weefsels*. Bij opname via de luchtwegen vermeerderd de concentratie in de weefsels, vooral van lever en nier (bij opname via het maagdarmkanaal zal het loodgehalte van de lever relatief hoger zijn). Afhankelijk van het tijdsverloop tussen opname en bepaling, stijgt echter het gehalte aan lood in de beenderen in tegenstelling tot dat in lever en nier: het bot cumuleert het lood. Men kan hier onderscheid maken tussen de trabeculae van de spongiosa, die een gemakkelijk mobiliseerbaar en van de compacta, die een minder goed mobiliseerbaar depot vormen. Vermoedelijk wordt het lood hier afgezet als slecht oplosbaar tertiair Ca-phosfaat, dat onder invloed van verandering van de pH (zie VI-3) kan overgaan in het beter oplosbare secundaire Ca-phosfaat. Indien de opname een zekere grens niet overschrijdt (0.6 mg per os per dag) vindt voortgaande cumulatie in het bot nog niet plaats; de loodbalans is dan nog niet positief.

Indien de expositie beëindigd wordt, geeft het bot geleidelijk lood aan het bloed af, vanwaar het uitgescheiden wordt.

Normaal bevatten de beenderen 100—300 mg lood; bij een letale intoxicatie meestal niet meer dan 1000 mg.

Over de invloed van de voeding op de mobilisatie, zie VI-3.

4. *Uitscheiding*. De uitscheiding vindt voor een groot deel plaats via de nieren. Deze is gering ten opzichte van het gehalte in het bloed, maar dit hangt samen met het feit, dat slechts het niet aan de erythrocyten gebonden lood de glomerulus-membraan passeert.

In tegenstelling tot vroegere opvattingen is gebleken (KEHOE, CHOLAK, HUBBARD, BAMBACH en McNARY, 1943), dat het in de faeces aanwezige lood hoofdzakelijk gevormd wordt door niet-geresorbeerd lood; de uitscheiding van reeds geresorbeerd lood via het maagdarmkanaal zou niet groter zijn dan die via de nieren.

De uitscheiding met de zweetsecretie is betrekkelijk onbelangrijk.

5. *Werking van lood*

Voor het preventief-geneeskundig onderzoek is belangrijk de invloed op de haematopoese. In een afzonderlijk hoofdstuk zal hierop nader worden ingegaan (zie V-2).

Er is vermoedelijk een contractie der periphere vaten: ontstaan van loodcoloriet (zie V-1). OTTO en HAHN (1939) zagen capillairspasmen als vroegsymptoom, vooral bij vagotonici. Over de mogelijkheid van het ontstaan van hypertensie en nephrosclerose na langdurige expositie bestaat onder klinici geen eenstemmigheid (zie V-1).

Vroeger werd het optreden van obstipatie en kolieken toegeschreven aan spasmus van darmspieren, hetzij door directe werking, hetzij via het vegetatieve zenuwstelsel. Gezien de uitkomsten van röntgenologisch onderzoek tijdens een koliek (LEVRAT, ROCHE, BRET en ANJOU, 1954) wordt dit betwijfeld.

De inwerking op het neuromusculaire apparaat (paralysen) wordt door sommigen toegeschreven aan een stoornis in de spierstofwisseling, door de meesten aan een directe invloed op zenuwweefsel (demyelinisatie en degeneratie van zenuwcellen). De bepaling van de chronaxie van onderarmspieren bleek niet bruikbaar te zijn voor de preventie van intoxicaties (LEWY, 1935; LANE en LEWY, 1935). De werking op het centraal zenuwstelsel (encephalopathie) is evenmin opgehelderd (circulatiestoornissen, directe invloed).

6. *Dosering.* Lood is ubiquitair. Voor de huidige Amerikaanse samenleving is aangetoond, dat een volwassene 0.2—0.3 mg lood per dag per os opneemt (REITH, 1955). In bloed, urine en faeces is vrijwel steeds lood aan te tonen. Indien de opname beneden 0.6 mg lood per dag per os blijft, is de met de urine en faeces uitgescheiden hoeveelheid gelijk aan het met het voedsel opgenomen quantum (KEHOE, 1959). Er is dan nog geen cumulatie.

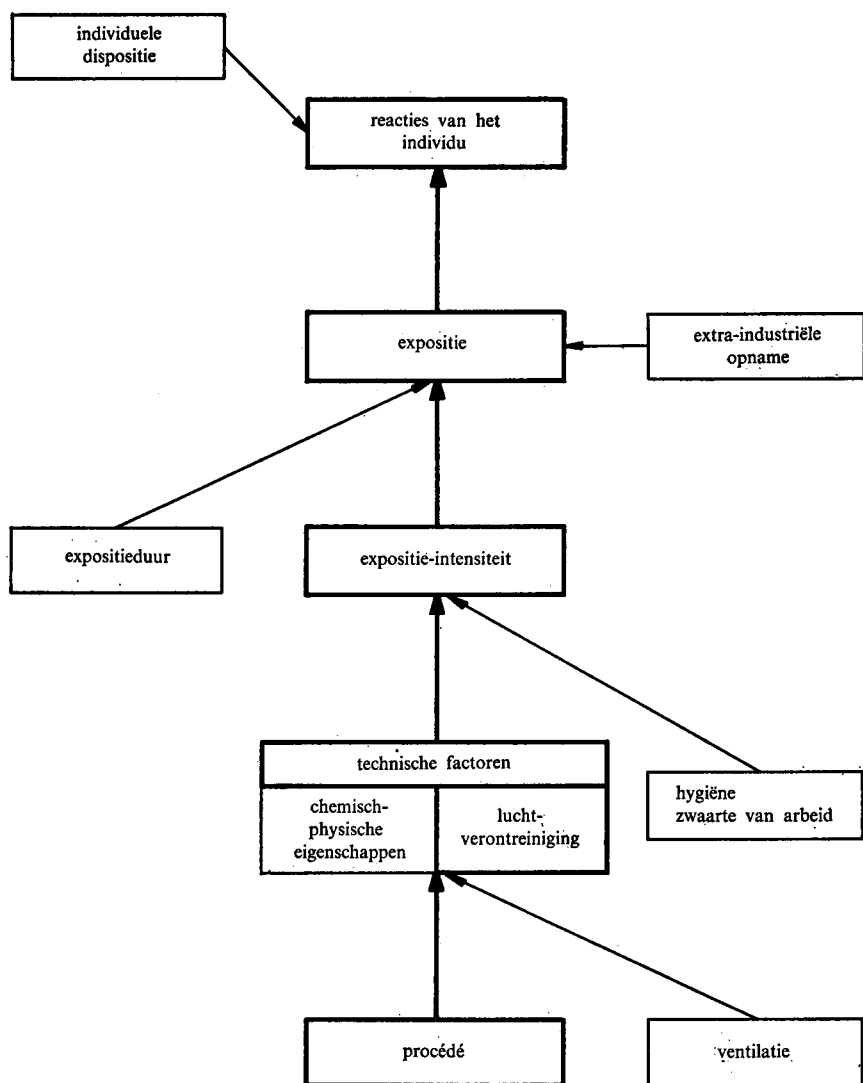
HOOFDSTUK IV

HET ONTSTAAN VAN DE INDUSTRIËLE LOODINTOXICATIE

1. Als gevolg van opname van lood kan de werknemer reactievervalscheijnselen gaan vertonen, zich eventueel uitend in functiestoornissen. In tegenstelling tot wat vroeger gedacht werd, is de tractus respiratorius de voornaamste toegangsweg. Vooral de loodconcentratie in de werkatmosfeer zal dus bepalen hoeveel het lichaam binnenkomt. De conclusie ligt voor de hand, dat het handhaven van de luchtconcentratie beneden een bepaalde limiet het ontstaan van functiestoornissen zal beletten: de concentratie, waaraan men een werknemer 8 uren per dag gedurende zijn hele productieve periode zonder gevaar voor het optreden van functiestoornissen kan blootstellen, wordt dan ook de maximaal toelaatbare concentratie (M.T.C.) genoemd, ook bekend als maximum allowable concentration (M.A.C.) (zie 10). Men is geneigd aldus een eenvoudig verband aan te nemen tussen concentratie, tijd en reactie: $\text{Effect} = c.t$, of enigszins nauwkeuriger uitgedrukt: $E = (C_i - C_e) t - d.t$, waarin C_i = concentratie inademingslucht, C_e = concentratie uitademingslucht, t = expositietijd, d = detoxicatie-constante (aangevend de hoeveelheid noxe die per tijdseenheid onwerkzaam wordt gemaakt). Beoordeelt men de kans dat vergiftigingen op zullen treden bij een groep werknemers, dan heeft men derhalve een redelijk houvast aan de luchtconcentraties, hoewel vele factoren de relatie expositie-reactie beïnvloeden. Bij de beoordeling van de kans die een individu loopt, is de voorspelbaarheid veel geringer. Het is de bedoeling aan de hand van figuur 3 enige factoren die het ontstaan van een intoxicatie bij een individu beïnvloeden, aan een nadere beschouwing te onderwerpen.

2. De reactie van een individu op een bepaalde hoeveelheid opgenomen noxe is afhankelijk van de dosis ofwel expositie, maar wordt tevens beïnvloed door de *individuele dispositie*, waaraan verschillende facetten zijn te onderscheiden:

2.1. *Leeftijd*: jeugdige personen nemen gemakkelijk lood in het bot op, maar dit depot is tevens snel mobiliseerbaar en vormt dus een wankel bezit. De kans op intoxicatie is groter dan bij volwassenen. Bovendien hebben oudere werknemers grotere ervaring, zijn door schade en schande misschien wijs geworden, tonen meer aandacht voor eigen gezondheid en werken vaak in een minder geforceerd tempo.



905

Fig. 3. Schematische voorstelling van de factoren, die het ontstaan van een industriële intoxicatie bepalen.

2.2. *Geslacht*: BAETJER (1946) acht de vroegere opvattingen over grotere gevoeligheid van vrouwen niet overtuigend bewezen. Er is over dat onderwerp veel geschreven, maar adaequaat opgezette onderzoeken zijn er niet verricht: mannelijke contrôlegroepen met eenzelfde expositieduur en -intensiteit zijn meestal niet aanwezig. LANE (1949) vindt het toch on-

verstandig vrouwen aan meer dan minimale luchtconcentraties te exposeren: hij meende een toename van abortus te zien, ook al werden de vrouwen overgeplaatst zo gauw graviditeit bekend was. In Nederland is arbeid voor vrouwen in loodverwerkende bedrijven verboden.

2.3. *Erfelijkheid*: LANE (1949) vermeldt verschillende gevallen van familiale verhoogde gevoeligheid tegenover lood.

2.4. *Vroegere expositie*: het is herhaaldelijk beschreven, dat te vlug hervatten na een intoxicatie spoedig een recidief ten gevolge kan hebben: een aanwezig looddepot doet de balans spoedig naar ongunstig doorslaan. Experimenteel is dit ook aangetoond door DE LANGEN en TEN BERG (1948): aan één persoon gaven zij 2 mg lood per os per dag gedurende respectievelijk 50, 21, 14, 14 dagen steeds met tussenpozen van 2 maanden; de coproporphyrinurie trad eerst na 25 dagen, later al na 3 dagen op. BAADER (1954) zag na toediening van zeer kleine hoeveelheden lood aan personen met een chronische intoxicatie duidelijke verergering der verschijnselen optreden.

Hiermee samenhangend is het vraagstuk der gewenning; het is moeilijk de gewenning te aanvaarden, indien men niet nauwkeurig over de expositie-intensiteit is ingelicht. Vermoedelijk zal slechts een dierexperiment voldoende exact zijn (zie V-6).

2.5. *Voedingstoestand*: de betekenis hiervan wordt uitvoerig beschreven in VI-3.

2.6. *Bestaande ziekten en constitutietypen*: een acute infectieziekte kan lood uit het skelet mobiliseren, een der mogelijke oorzaken, dat loodintoxicatie in het winterseizoen soms meer optreedt. Verschillende schrijvers geven aan, dat personen met ziekten van uitscheidingsorganen (nier, lever), zenuwstelsel (neuritis, encephalopathie), hart- en vaatstelsel (hypertensie), maagdarmkanaal (ulcus) of anaemieën, niet aan lood blootgesteld mogen worden. De Franse wet kent zelfs een voorschrift in deze zin: besluit van 24 Juni 1955 (RAYMOND, 1955). Het lijkt van belang hier lijders aan chronische bronchitiden aan toe te voegen: de retentie van lood is bij hen relatief groter vanwege sterkere resorptie door gelaedeerd slijmvlies en door hun grotere adem-minuutvolume bij een zelfde energieverbruik. Volgens OTTO en HAHN (1939) zouden vooral vasolabile individuen gepredisponeerd zijn voor een intoxicatie. Dat ook roodharigen, wegens verhoogde kans op nieraandoeningen, uitgesloten moeten worden (TEN HAAF, 1955), lijkt vooralsnog niet voldoende geargumenteed. Van belang is, dat het handhaven van een goede hygiëne (zie 6) een goede intelligentie vereist; geestelijk minder volwaardige arbeidskrachten lopen vaak spoedig een intoxicatie op. LANE (1949) geeft dan ook de voorkeur aan een „intelligent, clean, co-operative, wellgroomed man of 25”.

Indien de neusademhaling uitgeschakeld is, zal inspiratie via de mond

relatief meer lood naar de diepere luchtwegen voeren: het eerste filtermechanisme is dan uitgeschakeld. Dat nagelbijters extra risico lopen is duidelijk. Bij alcoholici kan men, afgezien van een eventuele leverbeschadiging, een slechte hygiëne verwachten.

3. De industriële expositie kan worden aangevuld door *extra industriële expositie*: drinken van loodhoudend water, gebruik van spuitwater uit flessen met een loden schenker. TEN BERG (1941) wijdde een studie aan intoxicatie door drinkwater in enkele plaatsen in Nederland. Gevallen van verhoogde loodopname bij werknemers in een Brabants bedrijf werden eveneens op rekening hiervan geschoven (VERSLAG, 1955).

4. In hoofdzaak wordt de reactie van een werknemer bepaald door de *expositie* zelf. Deze is afhankelijk van twee factoren, namelijk expositie-intensiteit en -duur. De reactie is echter niet gelijkelijk afhankelijk van intensiteit en duur. In de dierproeven van REMY en BUCKUP (1957) bijvoorbeeld blijkt na enige weken een min of meer constant niveau voor haemoglobine en erythrocyten op te kunnen treden, ondanks voortgezette expositie (zie V-6). Er komt blijkbaar een tijdstip, waarop het organisme kans ziet zich te handhaven op een lager niveau, dat vooral samenhangt met de aanvalsdruk en minder met de duur van de aanval. Ook COTTIER, KUNZ en ZOLLINGER (1953) zagen slechts een verband met de expositie-intensiteit (zie V-1). Bij onderzoek van 777 werknemers zag DREESEN (1943) het percentage personen met intoxicatieverschijnselen toenemen met de luchtconcentratie, maar niet met de expositieduur. Hetzelfde vonden GOBBATA en MONARCO (1954) bij anaemieën.

Als mogelijke verklaring moge het volgende dienen. Opgenomen lood wordt of uitgescheiden of gedeponceerd in de weefsels; de hoeveelheid depotlood zal samenhangen met de expositie-intensiteit (de aanvalsdruk) en de -duur. De in het bloed circulerende hoeveelheid lood die vooral aansprakelijk is voor de functiestoornis, wordt voornamelijk bepaald door de momentane toevoer en afvoer. Dit blijkt ook uit een onderzoek van RICKLIN (1952), die bij 60 werknemers uit loodverwerkende industrieën loodgehalten in het bloed vond van 40–170 $\gamma\%$ (gemiddeld 75 $\gamma\%$), wel correlerend met de expositie-intensiteit en niet met de -duur.

De beide begrippen eisen een nadere beschouwing.

5. De *expositieduur* is een complex begrip; ze wordt bepaald door vele factoren.

5.1. *Diensttijd*. Het valt gemakkelijk in te zien, dat deze maar een zeer betrekkelijk inzicht geeft in de werkelijke expositieduur, daar ze lang niet altijd aanwijst hoe lang een werknemer aan een of meer expositie-intensiteiten blootgesteld is geweest. Er is een verandering in de loop der tijden in de luchtconcentratie: verbetering der hygiëne versus opvoering der productie.

5.2. *Overwerk*: De M.T.C. geldt voor 8 uren per dag, 40 uren per week. Twee uren overwerk per dag leidt dus al tot een toename van 25% van de expositieduur en, ceteris paribus, van de opname van lood. LANE (1949) zag in zijn bedrijf een duidelijke reductie in reactieverschijnselen, toen de arbeidsduur per week terugging van 50 op 42 uren bij gelijkblijvende luchtconcentratie. Door overwerk wordt bovendien de beschikbare herstelphase verkort.

5.3. *Taakwisseling*. Het is in grotere bedrijven soms de gewoonte de werknemers over verschillende afdelingen te laten rouleren, waarbij zo mogelijk de loodvrije werktijd $1\frac{1}{2}$ à 2 maal de periode moet zijn, waarin men wel geëxponeerd is. In kleinere loodverwerkende industrieën is dit vaak organisatorisch niet mogelijk. Wel kan het, afhankelijk van de werkmethode, noodzakelijk zijn, dat de werknemer zich telkens verplaatst van een omgeving met een hoge naar een met lage expositieintensiteit. Soms zal het werk telkens onderbroken worden voor andere noodzakelijke bezigheden. Bepaalde werkzaamheden geschieden slechts enkele malen per dag of per week. Als voorbeelden mogen worden genoemd het opsmelten van oud lettermateriaal in drukkerijen, het schoonmaken van Pb-as bevattende ketels, het uithalen van kamers in een loodwitfabriek.

6. De *expositie-intensiteit* hangt vooral af van technische factoren, maar ook *persoonlijke factoren* spelen een grote rol. Tot deze laatste groep kunnen we rekenen:

6.1. *Hygiëne*. Eten met niet gereinigde handen of roken (van eventueel tijdens het werk gedraaide sigaretten) zal orale opname van lood bevorderen. De lichaams- en kledinghygiëne bepalen mede de kans op intoxicaties. Het al dan niet gebruiken van persoonlijke beschuttingsmiddelen en de manier waarop deze worden gebruikt (dragen en verzorgen van maskers) zijn evenzovele factoren, die samenhangen met de persoonlijke instelling van de werknemer en mede bepalend zijn voor de hoeveelheid lood, die langs de tractus respiratorius of per os het lichaam binnenkomt.

Van groot belang is ook de werkhygiëne, de wijze waarop een handeling uit hygiënisch oogpunt wordt verricht: het al dan niet hard neerzetten van vaten, het al dan niet slordig en haastig storten van pigmenten, het neergooien of rustig opstapelen van zakken, geven mogelijkheden tot verschillen in luchtconcentraties in de onmiddellijke omgeving der werknemer. De persoonlijke hygiëne en de werkhygiëne bepalen mede de expositie-intensiteit in de onmiddellijke nabijheid van de werknemer; ze scheppen een voor hem *specifiek microklimaat*, dat zeer moeilijk meetbaar is. Dat de intelligentie hierbij een grote rol speelt, is duidelijk.

6.2. *Zwaarte van de arbeid*. De ventilatie in l/min. of in m³/dag neemt toe met de zwaarte van het werk en beïnvloedt de hoeveelheid opgenomen lood. Een volwassen man heeft bij matig zware arbeid een adem-minuut-

volume van ongeveer 20 l, dit komt overeen met 10 m³ in 8 uren. Verhoging van *tempo* of zwaarte van de te verrichten taak leidt tot verhoging van het O₂-gebruik en van het adem-minuut-volume. Het is dan ook niet aan te bevelen toxisch-gevaarlijke arbeid als aangenomen werk of als stukwerk te laten verrichten, daar dit tot een ten aanzien van de luchtconcentratie onverantwoord hoog tempo kan leiden.

7. Naast persoonlijke factoren zijn het vooral de *technische factoren*, die de expositie-intensiteit bepalen. We onderscheiden hier twee groepen: de chemisch-fysische eigenschappen van de noxe zelf en de factoren, die de luchtverontreiniging rechtstreeks veroorzaken.

Als *chemisch-fysische factoren* zijn belangrijk:

7.1. *Aggregatietoestand*. Luchtverontreiniging vindt voornamelijk plaats door vaste stofdeeltjes, aerosol en damp; in het laatste geval worden de Pb-atomen meestal direct geoxydeerd tot Pb-oxyden. Van groot belang is de deeltjesgrootte (zie III). Via uitlaatgassen van automobielen, die tetra-aethylloodhoudende benzine als brandstof gebruiken, wordt bijvoorbeeld 20–60% van het toegevoerde lood in de vorm van Pb-chloriden en -bromiden in de atmosfeer geblazen (DETLING, 1955; JECKLIN, 1956; HIRSCHLER, 1957). De fijnheidsgraad ligt grotendeels in het gebied van 1 m μ (PREIS, 1957), zodat deze partikeltjes zich als een gas gedragen. Bij het meten der luchtconcentraties aan lood in bedrijven wordt meestal de deeltjesgrootte niet mede bepaald, zodat grote partikels die relatief minder gevaarlijk zijn, zowel als kleine gezamenlijk bijdragen tot de gemeten waarde. Op grond van de aard van het procédé kan men een verwachting uitspreken over de fijnheidsgraad: opscheppen van stof geeft minder kans op verspreiding van zeer kleine deeltjes dan splijten of schuren van materiaal.

7.2. *Fysisch-chemische structuur*. Daar de moleculaire opbouw van een loodverbinding o.a. de oplosbaarheid in water en biologische media bepaalt, wordt door sommigen aan verschillende verbindingen een verschil in toxiciteit toegekend. Volgens HARROLD, MEEK, COLLINS en MACKELL (1944) en HARROLD en MEEK (1949) zou langdurige expositie aan betrekkelijk hoge concentraties loodchromaat geen tekenen van intoxicatie te weegbrengen, daar de oplosbaarheid in weefselvocht zo klein zou zijn, dat de uitscheidingsmogelijkheden voldoende blijken. De M.T.C. kan volgens hen op 10 maal de M.T.C. voor meer oplosbare Pb-verbindingen worden gesteld. Ze gronden dit op observatie van 185 spuiters van chromaatverf (deeltjesgrootte 0.5–15 μ) en op een experiment in vitro: in bloedserum en pleuravocht bleek Pb-chromaat minder oplosbaar te zijn dan basisch Pb-carbonaat (loodwit) (HARROLD, 1949). Hetzelfde zou gelden voor Pb-titanaat. Toch waarschuwden reeds HUMPERDINCK (1939) en LANE (1936)

tegen te optimistische geluiden: in de long zouden onder invloed van het CO_2 immers beter oplosbare carbonaten gevormd kunnen worden. BUCHANAN (1957) wees er op, dat oranje Pb-chromaten gevaarlijker zijn dan de gele soorten, daar in het toegevoegde chroomrood meer dan 25% oplosbaar PbSO_4 gecoprecipiteerd is. Men dient steeds te bedenken, dat de meer of minder oplosbare pigmenten, indien eenmaal in de longen terechtgekomen, deze via het organisme zullen moeten verlaten, zodat toch ook met Pb-chromaten de nodige voorzichtigheid dient te worden betracht.

Door FAIRHALL en MILLER (1941) en FAIRHALL c.s. (1943) werd op grond van dierproeven geconcludeerd, dat ten aanzien van de toxiciteit van het insecticide Pb-arsenaat (PbHAsO_4) de aanwezigheid van As gunstig zou werken: de resorptie van Pb wordt verminderd of de uitscheiding neemt toe. Toch beschrijven CAPELLINI, PARMEGGIANI, SARTORELLI en MARTELLI (1955) 42 gevallen van loodintoxicatie uit 2 fabrieken, waar Pb-arsenaat geproduceerd werd: expositie 2–6 maanden aan 8–11 mg Pb/m³.

Dat de organische loodverbindingen tetra-aethyllood, maar ook Pb-naphthenaar, Pb-stearaat, Pb-aethylstearaat door de huid geresorbeerd kunnen worden, is reeds vermeld (zie III). VALADE en CORTE (1953) zagen bij inhalatie en ingestie van de laatste twee stoffen door konijnen en honden een stijging der basophilie en ook ernstige lever- en nierbeschadiging (steatose, nephrose, nephritis). Afgezien van het tetra-aethyllood zijn bij mensen geen vergiftigingen door dergelijke organische producten beschreven.

Nadat men in de keramische industrie uit preventief-geneeskundige overwegingen overgegaan is van de oorspronkelijke Pb-glazuren op de gefritte glazuren — gedurende lange tijd aan hoge temperaturen blootstellen van Pb-monosilicaten leidt tot vorming van slechter oplosbare Pb-poly-silicaten — is de loodintoxicatie hier een veel minder voorkomende beroepsziekte geworden. Dat de Pb-borosilicaten, zoals die ook worden gebruikt bij het brandschilderen van glas, voldoende oplosbaar zijn om intoxicaties te kunnen verwekken, toonden BEEBE en MALLETT (1944) in het dierexperiment en GANDOIS (1958) in de industrie aan. Volgens JENSEN en JENSEN (1957) zou door hydrolyse Pb worden afgesplitst.

De potentiële toxiciteit van lood-azide ($\text{Pb}(\text{N}_3)_2$), dat als detonator wordt gebruikt, werd in dierproeven door FAIRHALL c.s. (1943) bewezen; uit technisch oogpunt (explosiviteit) zijn de veiligheidsmaatregelen meestal zo streng, dat intoxicatie bij mensen niet is beschreven.

Het omgaan met metallisch lood levert in het algemeen weinig gevaren op, tenzij hoge temperaturen aangewend worden (zie 8.1.3) of mogelijkheid van stofvorming aanwezig is (slijpen). Dat hanteren van metallisch lood niet geheel zonder risico is, toonden WATANABE, TONITA en MURAYANE (1956) aan, toen ze onder 913 personen, werkzaam in krantendrukkerijen, verschijnselen van verhoogde opname vooral vonden bij hen die veel manueel contact met lood hadden, terwijl de luchtconcentraties meest-

al ver beneden de M.T.C. lagen. CHAIDRON (1958) beschreef tekenen van verhoogde loodopname bij personeel van röntgenkamers, dat eveneens loodmateriaal hanteerde.

LECOCQ en DE LAY (1955) spraken vooralsnog op grond van een klein aantal waarnemingen het vermoeden uit, dat de fysische bindingsvorm van metallisch lood in een alliage van belang is voor de toxiciteit: complex gebonden lood zou moeilijker in het organisme vrij komen met minder kans op vorming van loodzouten. COWGILL en SALOMON (1943) en SALOMON en COWGILL (1944, 1944) voederden honden en ratten met soldeerbolletjes (6,3% Pb, 34,4% Sn, 1,57% Sb), waarbij de voeding 300 ppm Pb bevatte; zij zagen geen teken van verhoogde opname.

Samenvattend kan men concluderen, dat er vermoedelijk wel verschil in toxiciteit is tussen enkele loodverbindingen, maar dat toch alle potentieel gevaarlijk zijn. Een volstrekt onschuldige loodverbinding bestaat niet. FAIRHALL, SAYERS en MILLER (1940) en TELEKY (1955) meenden de volgende reeks naar afnemende toxiciteit te kunnen opstellen: basisch loodcarbonaat (loodwit), PbO (loodglit), Pb₃O₄ (menie), Pb (in vochtige lucht bedekt met laagje PbO, maar in hard water met onoplosbaar PbCO₃), PbSO₄, Pb-monosilicaat, PbS (galena), Pb-polysilicaten.

8. De factor, die de luchtverontreiniging in eerste instantie bepaalt, is het *procédé*. Dit beïnvloedt o.a. de vorm, waarin het schadelijke agens aanwezig is, hetzij als eindproduct (Pb-houdende pigmenten), als afval (slijpsel), als hulpstof (PbO bij accufabricage), hetzij als uitgangsmateriaal (gieten). Het is onmogelijk hier aan te geven welke gevaren bij welk *procédé* kunnen voorkomen. Dezelfde producten kunnen op verschillende wijzen bereid of verwerkt worden. Dezelfde *procédé*'s kunnen in verschillende bedrijven quantitatief gezien geheel andere gevaren opleveren. De locale situatie is hier van het grootste belang.

Soms vindt men een discrepantie: lage luchtconcentraties én sterke reactieverschijnselen. Dit behoeft niet steeds te berusten op slechte (persoonlijke of werk-) hygiëne. LANE (1949) wijst er bijvoorbeeld op, dat lood in de vorm van een pasta of deegmassa zich gemakkelijk aan de kleren hecht en na drogen een hoge luchtverontreiniging direct rondom de werknemer teweegebracht.

8.1. Als *direct van het procédé afhankelijke* factoren kunnen bijvoorbeeld worden genoemd:

8.1.1. *Slijpmethoden*. OLTRAMARE (1952) beschreef twee gevallen van loodintoxicaties bij huizenrestaurateurs, die oude verflagen van de stenen afslepen met een electrisch gedreven schuurborstel. Toen men overging op bikken met hamer en beitel traden geen intoxicaties meer op. De epidemie van vergiftigingen in de Amerikaanse autoindustrie omstreeks 1935 verdween toen men bij de carrosseriebouw overging van slijpen met

een roterende schijf („discing”) op vijlen met de handvijl (LANE, 1949). Het slijpen van brons is ook zeer berucht.

8.1.2. *Aerosolvorming.* Verspuiten van verf doet een aerosol ontstaan, terwijl verwerken met de kwast geen verhoging der luchtconcentraties oplevert.

8.1.3. *Temperatuur.* Het smeltpunt van lood is 327.4°C , het kookpunt 1625°C . Wordt de temperatuur van metallisch lood niet opgevoerd tot ver boven het smeltpunt (als bij solderen), dan is er weinig kans op „looddampen”. De kritische grens ligt bij 550 à 600°C . Sommige procédés vereisen echter veel hogere temperaturen. Niet het gieten van loden voorwerpen (accurasters, letters), maar wel het reduceren (verhitting van afvalproducten tot ongeveer 1200°C , waarbij Pb teruggewonnen kan worden) brengt risico's mee. Berucht in dit verband is het gieten van brons (Cu, Sn, Pb) en messing (Cu, Zn, Pb); daar het smeltpunt van Cu 1083°C is, moet het lood tot deze temperatuur worden verhit. LAUER (1955), JONES (1957) en STALKER (1947) delen verschillende gevallen van intoxicaties mede uit deze industrietak. GUERDIKOFF (1958) vermeldt een epidemie van intoxicaties in een bronsgieterij, toen overgegaan werd van een alliage met een smelttemperatuur van 1150°C op een met een temperatuur van 1350°C . Gewezen dient ook te worden op het zeer gevaarlijke loodspuiten, het bij hoge temperatuur en onder hoge druk opspuiten van een loodlaag voor bekleding van ketels, enz., een bijzondere vorm van verloden.

HUNTER (1957) geeft een aantal vlamtemperaturen, zoals die bij het werk voor kunnen komen: lucht-spiritusmengsel: 900°C (telefoonkabelmontage); lucht-benzinemengsel: 1100°C (loodgieterswerk); O_2 -lichtgasmengsel: 2200°C ; O_2 - H_2 -mengsel: 2800°C ; O_2 - C_2H_2 -mengsel: 3500°C (de laatste drie bij snijbranden, slopen, homogeenverloden, loodlassen). Bij het lassen en snijden van met loodverf bestreken platen kunnen grote hoeveelheden Pb-dampen ontstaan. In modelproeven vond MARMET (1958) bij autogeenlassen van met menie bestreken platen ter hoogte van de neus van de lasser 1.7 mg Pb/m^3 , bij electrisch lassen 7.7 mg Pb/m^3 . MOSKOWITZ (1954) mat bij O_2 - C_2H_2 -snijden van dergelijke platen concentraties van 2.8 – 84.2 mg Pb/m^3 . Zeer berucht was het sloopwerk in en na de tweede wereldoorlog (schepen en bruggen), wat dikwijls bij ongunstige ventilatie moest plaatsvinden. Dit heeft in Europa en ook in ons land tot tal van vergiftigingen aanleiding gegeven (KRAMER, 1947).

8.1.4. *Verbrandingswijze.* Bij hoge temperatuur wordt het vervluchtigde lood zeer gauw geoxydeerd tot PbO , waaruit de „looddampen” dan ook hoofdzakelijk bestaan. REZIN en DRINKER (1939) toonden echter aan, dat verhitting van metallisch lood tot 450 à 780°C in N_2 -omgeving tot hogere luchtverontreiniging aanleiding gaf dan bij aanwezigheid van ge-

wone lucht. In het laatste geval ontstaat er een PbO-laag (droes) op het gesmolten lood, wat de vervluchtiging tegengaat. Het afscheppen van de oxydelaag levert overigens weer de nodige risico's op. TELEKY (1955) refereert de onderzoeken van ENGEL en FROBOESE (1925), waaruit blijkt, dat loodbranden met een $C_2H_2-O_2$ -vlam tot geringere luchtverontreiniging aanleiding geeft dan bij het gebruik van H_2-O_2 -vlam: in het eerste geval zou een zone van gevormd CO- H_2 het vervluchtigen van lood verhinderen.

8.2. Ook kan de *productiewijze* indirect de luchtverontreiniging beïnvloeden:

8.2.1. *Ploegenarbeid*. De opkomende ploeg vindt een milieu, dat niet de tijd heeft gehad gedurende 16 uren zichzelf te reinigen. De aanvangsconcentraties zijn gelijk aan de eindconcentraties, die de vertrekkende ploeg heeft achtergelaten. Het is zelfs mogelijk, dat door de voortdurende activiteit de luchtconcentratie progressief toeneemt. MARMET (1958) mat deze in accufabrieken op verschillende tijden van de dag. Er werd een stijging met de werktijd vastgesteld. Bovendien zal ploegenarbeid het schoonmaken der werkruimten belemmeren. Door invoering van de ploegdienst kan dus bij behoud van dezelfde productie per man toch het aantal loodintoxicaties toenemen.

8.2.2. *Productieniveau*. De productie is zeer belangrijk; deze bepaalt de hoeveelheid lood, die de man in zijn werk passeert. Er kan door verhoging der productie een epidemie van intoxicaties optreden, hoewel de werknemers al jaren lang hetzelfde werk, maar dan in lager tempo, verricht hebben. HALPERIN en REICHENBACH (1957) schrijven bijvoorbeeld alleen aan deze factor toe, dat in een draadtrekkerij onverwacht veel intoxicaties gingen optreden. Opvoering zowel van de productie per man als van de totale productie per werkruimte (uitbreiding aantal werknemers) is de oorzaak geweest, dat intoxicaties optraden in bedrijven waar zij vroeger sporadisch voorkwamen. Het aantrekken van grote aantallen nieuwe werknemers kan eveneens ongunstige effecten hebben. Zeer duidelijk komt de invloed van topproductie uit in de epidemie van intoxicaties in Duitsland in 1950–1952: er werd zeer veel sloopwerk verricht en bovendien was er in die jaren een hoogconjunctuur in loodsmelterijen (REINL, 1954).

Dat een periode van laagconjunctuur eveneens nadelig kan werken bevestigde de ervaring in enkele Amerikaanse accufabrieken (GIEL, KLEINFELD, MESSITE, 1956), waar door ontslag van personeel en overplaatsing in November 1954 tot Maart 1955 een plotselinge stijging van het aantal intoxicaties optrad: overbelasting van aangehouden personeel, respectievelijk onervarenheid van pas overgeplaatsten uit loodvrije afdelingen.

Mechanisatie kan heilzaam werken (betere technische hygiëne), maar

ook desastreus (productieverhoging sterker dan verbetering der technische voorzieningen). Het effect van verbetering in technisch-hygiënisch opzicht kan zodoende worden overschaduwd door verhoging der productie.

9. *Ventilatie*. Een der belangrijkste technisch-hygiënische maatregelen die men kan treffen om de luchtverontreiniging binnen de perken te houden, is het aanwenden van kunstmatige ventilatie, meestal in de vorm van afzuiging. De natuurlijke ventilatie zal in de meeste gevallen tekortschieten en is bovendien te sterk afhankelijk van atmosferische omstandigheden. Veel fouten worden in de bedrijven op het gebied der ventilatie gemaakt. Het ontwerpen van kunstmatige voorzieningen vereist een speciale kennis, die de bedrijfstechnici veelal niet eigen is. Hierdoor kan de lokale situatie van bedrijf tot bedrijf zeer sterk verschillen. Een paar voorbeelden mogen tot illustratie dienen: HARTOGENSIS (1956) trof in een accufabriek onverwacht hoge luchtconcentraties aan in de gieterij; het bleek, dat de natuurlijke trek door de schoorstenen boven de gietovens lucht aanzoog uit de nabij gelegen pasteerderij, waardoor de atmosfeer in de gieterij secundair verontreinigd werd. STAUFER (1954) beschreef intoxicaties in een bronsgieterij, waar de ventilatie zeer goed was; het bleek nu, dat uit de zeer warme uitlaatgassen, in de buitenlucht afgekoeld, gecondenseerde looddampen naar beneden zakten en via open ramen de fabrieksruimten verontreinigden. Niet minder dan 37 gevallen van intoxicatie werden in 2 jaren tijds op een personeel van 219 personen (waarbij 23 gevallen in 3 weken tijds) waargenomen in een bronsgieterij, die gehuisvest was in een zeer modern gebouw met een overvloedige kunstmatige ventilatie; deze ventilatie was echter foutief ontworpen, met als gevolg een onvoorspelbare opwarreling van toxische stof en dampen (LAUER, 1955).

De grote moeilijkheid is, vooral in ons land, dat loodverwerkende industrieën vaak gehuisvest zijn in oude, betrekkelijk kleine bedrijfsruimten. Door de opvoering der productie schiet de aanwezige kunstmatige ventilatie tekort, terwijl het zeer kostbaar is in een oud complex een nieuw systeem van afzuiging aan te brengen.

10. Overziet men het voorgaande, dan blijkt, dat er tussen de mate van luchtverontreiniging, primair van belang als oorzaak van intoxicaties, en de reactie van het individu zeer veel factoren tussengeschied zijn. Dit moge een verklaring geven van de individuele variaties, die er binnen een groep werknemers bestaan in hun reactie op verhoogde loodexpositie. Voor een *groep* geëxponeerden is er echter een redelijke correlatie te verwachten, die des te groter is naarmate de luchtconcentratie hoger is. Voor een groep werknemers beschouwd zal een minimum aan luchtverontreiniging het optreden van reactieverschijnselen, die overeenkomen met (dreigende) functiestoornissen, voorkómen. Dit minimum wordt genoemd de *Maximaal Toelaatbare Concentratie* (M.T.C., M.A.C.), dat is de concen-

tratie, waaraan men werknemers kan exponeren 8 uren per dag gedurende hun gehele productieve periode, zonder dat klinische intoxicaties verwacht behoeven te worden. De M.T.C. geeft geen nauwkeurige grens aan, waarboven wel en waaronder niet intoxicaties optreden. Men mag bovendien ook over korte perioden het gemiddelde van enkele gemeten concentraties berekenen, wat niet voor alle toxische stoffen geldt (bijvoorbeeld narcotisch werkende oplosmiddelen).

Men dient zich dus af te vragen, welke expositie het lichaam in het algemeen zonder nadelige gevolgen voor de gezondheid kan verdragen. Hier ligt al direct een grote moeilijkheid, namelijk het feit, dat men er op moet rekenen, dat bij industriële arbeid vaak een zekere hoeveelheid lood per os opgenomen wordt. Dit noodzaakt tot een extra veiligheidsmarge bij bepaling der M.T.C. Op grond van de literatuur komen CANTAROW en TRUMPER (1944) tot een M.T.C. van 0.15 mg Pb/m^3 , wat in de meeste landen ook min of meer officieel is aanvaard. Recent heeft de ASSOCIATION OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS in Amerika (1957) de M.T.C. verhoogd tot 0.2 mg Pb/m^3 . Deze waarde is gebaseerd op uitgebreide proeven onder laboratoriumomstandigheden: expositie gedurende 2 tot 6 jaren (5 dagen per week, 7 uren per dag) aan 0.15 mg Pb/m^3 (als Pb-oxyde), waarbij de opname per os tot het uiterste beperkt werd. Onder deze hygiënisch „ideale” omstandigheden werd een gemiddelde loodconcentratie in het bloed van $45 \gamma \%$ en in de urine van $80 \gamma/\text{L}$ gevonden (KEHOE, 1959). De veiligheidsmarge voor minder ideale omstandigheden lijkt hier klein.

Het gaat bij chronische loodintoxicatie om opname van kleine hoeveelheden van dit zware metaal, om milligrammen. TELEKY (vlg. CANTAROW en TRUMPER, 1944) meende, dat orale opname van 1 mg per dag gedurende lange tijd al tot klinische intoxicatie aanleiding zou kunnen geven; 10 mg per os per dag zou in één week al vergiftiging ten gevolge hebben. DE LANGEN en TEN BERG (1948) zagen na orale opname van 1 of 2 mg op nuchtere maag al binnen enkele weken klachten; verdeling van dezelfde dosis over meerdere porties per dag tijdens de maaltijd had minder effect. De conclusie van TEN BERG (1941), dat de maximaal toelaatbare hoeveelheid voor orale opname ook voor opname via inhalatie zou gelden, gaat niet op. Waarschijnlijk mag men instemmen met het oordeel van KEHOE (1949), gegrond op eigen ervaringen en die van anderen, dat, indien men de luchtconcentratie gemiddeld beneden 0.15 mg Pb/m^3 weet te houden, met hoogstens kortdurende toppen tot 0.5 mg Pb/m^3 , gevallen van intoxicatie (in de zin der Wet) zelden of niet zullen optreden, mits toezicht wordt gehouden op de hygiëne. ELSTEN en WINN (1943), HAMLIN en WEBER (1947), WINN en SHROYER (1947) achten bovenstaande norm te streng; indien een goed geneeskundig toezicht aanwezig is, zou een M.T.C. van $0.3\text{--}0.5 \text{ mg Pb/m}^3$ geoorloofd zijn. HORIUCHI en IDA (1955) komen tot een veel lagere schatting: 0.05 mg Pb/m^3 , d.i. een tiende van de

officiële Japanse M.T.C. (0.5 mg Pb/m^3). De Sovjet-Unie stelt haar officieel vastgelegde M.T.C.-waarde in vergelijking tot het Westen uitzonderlijk laag: 0.01 mg Pb/m^3 (SMELYANSKY, 1957).

De M.T.C. van 0.15 mg Pb/m^3 gaat uit van de preventie van duidelijk manifeste loodintoxicaties en is niet gebaseerd op het voorkómen van een daling van het haemoglobinegehalte. In het eigen onderzoek zal worden gepoogd juist in dit opzicht de tot nu toe aanvaarde waarde te toetsen.

HOOFDSTUK V

DE VERSCHIJNSELEN VAN DE LOODINTOXICATIE

Het preventief-geneeskundig onderzoek van aan lood geëxponeerde werknemers stelt zich ten doel functiestoornissen (intoxicatie in klinische zin) te voorkómen. De bedrijfsarts zal op grond van vroeg optredende verschijnselen trachten zich een beeld te vormen van de reactie van het organisme, zoals die op het moment van onderzoek is en zoals die zich zal ontwikkelen. De kennis der vroege verschijnselen is dus voor het verrichten van dit onderzoek van groot belang.

De bedrijfsarts zal zijn conclusies baseren op grond van subjectieve gegevens van de kant van de onderzochte, van objectief vaststelbare verschijnselen verkregen door lichamelijk onderzoek en van laboratoriumbepalingen.

Vanuit het gezichtspunt van dit preventief-geneeskundig onderzoek is gepoogd in de hoofdstukken V-1 tot en met V-9 een literatuuroverzicht te geven van de vroeg optredende verschijnselen, waarbij steeds de nadruk valt op de vraag in hoeverre bepaalde subjectieve of objectieve verschijnselen bij de onderzochte werknemers een indruk geven van de mate van inwerking van lood op het organisme.

HOOFDSTUK V-1

DE SUBJECTIEVE EN DE OBJECTIEVE LICHAMELIJKE VERSCIJNSELEN

1. De kliniek der loodintoxicatie dient in het kort allereerst behandeld te worden. Voor een uitvoerige beschrijving zij o.m. verwezen naar CANTAROW en TRUMPER (1944) en TELEKY (1955).

De typering „loodintoxicatie is de tweede grote imitator” (na lues) geeft al aan, dat de diagnose op grote moeilijkheden kan stuiten. Het klinische beeld is zeer rijk en kent weinig typische kenmerken, die bovendien niet steeds aanwezig behoeven te zijn.

De klassieke beelden zijn door de verbeterde hygiëne zeldzamer geworden. De verschijnselen zijn minder ernstig, maar daardoor tevens minder duidelijk omschreven.

Men kan *drie groepen verschijnselen* onderscheiden:

1.1. Reversibele verschijnselen van beginnende loodintoxicatie:

- subjectief: — maagpijnen, constipatie, verminderde eetlust;
— moeheid, asthenie, loom gevoel, eventueel hoofdpijn, duizeligheid, slaapstoornissen;
— pijnen in gewrichten en beenderen;
objectief: — coloriet, loodzoon, tremor, extensorenzwakte.

1.2. Ziektetoestanden met deels reversibele verschijnselen:

- koliek, zeer heftige buikpijnen met hardnekkige obstipatie;
— paralyse, in het bijzonder van de nervus brachialis;
— encephalopathie.

1.3. Chronische aandoeningen die irreversibel zijn:

- hypertensie en schrompelnier.

2. De *subjectieve klachten* van de *beginnende klinische intoxicatie* kunnen in vele gevallen een aanwijzing vormen, dat het welbevinden door verhoogde loodopname is gestoord. De hedendaagse industriële intoxicatie blijft in de meeste gevallen tot dit stadium beperkt: moeheid, futloosheid, gebrek aan energie, prikkelbaarheid, verminderde eetlust, trage ontlasting, pijn en opgezet gevoel in maagdarfstreek, verspringende pijnen in de gewrichten. Het betreft dus verschijnselen van algemene aard en van het maagdarmkanaal. De aanwezigheid van diarree behoort niet tot het beeld.

In ernstiger gevallen kunnen flinke hoofdpijn en/of duizeligheid en misselijkheid met braken optreden.

GERRITS en HEINEMANN (1950) vonden bijvoorbeeld in 27 gevallen, waarbij nog geen arbeidsongeschiktheid opgetreden was, 13 maal obstipatie, 13 maal gebrek aan eetlust, 11 maal moeheid, 9 maal duizeligheid, 9 maal buikpijnen, 8 maal misselijkheid en in 7 gevallen hoofdpijn. In 392 door REINL (1954) geanalyseerde gevallen, die tot rente-uitkering aanleiding gegeven hadden (dus van ernstiger graad), werd in minstens 69% gebrek aan eetlust, 66% maagdarmlachten w.o. kolieken, 62% gevoel van zwakte, 56% obstipatie, 39% pijn in ledematen, 22% misselijkheid en braken geconstateerd. Ook hier overwegen dus klachten van het maag-darmkanaal en van meer algemene aard.

LANZA (1935) en LAUER (1955) wijzen er op, dat, indien het ziektepatroon in een loodverwerkend bedrijf relatief meer maagdarmaandoeningen dan ziekten van het ademhalingsorgaan aangeeft (normaal voor de Nederlandse industrie, volgens de Diagnosestatistiek van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde, ongeveer in de verhouding van 1 op 3), dit een aanwijzing kan zijn voor aanwezigheid van niet herkende lichte loodintoxicaties.

De hiervoor genoemde klachten zijn niet specifiek; zij kunnen slechts een vermoeden wekken gezien de beroepsanamnese, maar op grond van deze klachten alleen kan de diagnose niet worden gesteld. De vroegtijdig optredende klachten zijn onbetrouwbare wegwijzers. Bovendien liggen hier nog twee voetangels: simulatie, waarbij de werknemer misbruik maakt van de moeilijkheden der diagnostiek, maar ook dissimulatie, omdat hij overplaatsing naar ander werk vreest met als gevolg verbreking van groepsverband, eventueel andere loonregelingen.

In de meeste gevallen is de huidige industriële loodintoxicatie een „self-limiting disease” (KEHOE, 1951; BUCKUP, 1957), indien althans de expositie tijdig onderbroken wordt. Er is praktisch steeds een volledig herstel mogelijk, de functiestoornissen zijn reversibel. Dit houdt tevens in, dat voortbestaan van klachten gedurende vele maanden of zelfs jaren, ondanks onderbreking der expositie, sterk pleit tegen verband met verhoogde loodopname.

Het preventief-geneeskundig onderzoek zal niet gebaseerd mogen worden op de beschreven klachten, die een beginnende of lichte klinische intoxicatie aanduiden, daar dit stadium niet bereikt mag worden.

3. Gezien het voorgaande zal men geneigd zijn door lichamelijk onderzoek naar vroegtijdig optredende *objectieve afwijkingen* te zoeken. Maar een typisch kenmerk van de beginnende loodvergiftiging is nu juist het ontbreken van dergelijke afwijkingen, die de diagnose zeker kunnen maken. De subjectieve symptomen overwegen sterk over de objectieve afwijkingen (STALKER, 1947; KEHOE, 1951; MEYERS, 1956; ENNEKING,

1956; BUCKUP, 1957). De opsomming van verschijnselen door MENDES DE LEON (1957) is dan ook te positief gesteld. Bovendien laat het vaststellen dezer afwijkingen ruimschoots gelegenheid tot subjectieve interpretaties van de kant van de onderzoeker.

De volgende afwijkingen kunnen bij lichamelijk onderzoek worden gevonden:

3.1. *Loodcoloriet*: een vaalgrauwe bleekheid van het gelaat, niet zo zeer berustend op anaemie als wel op verminderde doorbloeding. BUCKUP (1952) noemt dit de belangrijkste afwijking, maar wijst er terecht op, dat dan reeds een duidelijke intoxicatie aanwezig is. REINL (1954) vond het slechts in 20% van 392 erkende gevallen van intoxicatie aangegeven. Op grond van deze vrij specifieke afwijking kan de ervaren arts reeds op het eerste gezicht de diagnose stellen (TELEKY, 1955).

3.2. *Loodzoom* (lijn van BURTON): een meestal smalle, blauwe lijn in het buccale of linguale mondslijmvlies. Deze is alleen aanwezig bij de gebitselementen. In vele gevallen levert de aanwezigheid van pyorrhoe of van tandsteen moeilijkheden op bij de diagnostiek. LANE (1949) raadt aan gebruik te maken van een lens en het tandsteen eerst te verwijderen. HOLMQVIST (1952) eist zelfs, dat de diagnose door een tandarts gesteld wordt. Verwarring met een Bismuth-zoom (lueskuur) is herhaaldelijk beschreven, terwijl men bij Oosterse rassen rekening moet houden met een pseudo-loodzoom (BREYER, 1938).

Een goede mondhygiëne zal de kans op het ontstaan wel verminderen, maar niet volkomen beletten.

BAADER (1954) ziet geen enkele wetmatigheid in het optreden van loodzomen; bij floride intoxicaties zou de zoom in 20–40% der gevallen kunnen ontbreken, terwijl deze bovendien soms pas manifest wordt ná het ontstaan der acute verschijnselen. REINL (1954) vond in 45% der gevallen het bestaan van een loodzoom vermeld.

De loodzoom ontstaat doordat het in de bloedvaten circulerende lood reageert met in de mond gevormd H_2S , hetgeen een locale depositie van PbS teweegbrengt (hygiëne! aanwezigheid van tanden!).

De aanwezigheid van een loodzoom bewijst, mits de diagnose goed is gesteld, slechts dat er een verhoogde circulatie van lood in het bloed is, doch zij zegt niets over het al of niet aanwezig zijn van een intoxicatie (in klinische zin). Hierover is men het in de bedrijfsgeneeskundige literatuur eens. In Nederland is dit vroeger reeds uitdrukkelijk door HEYERMANS (1926) gesteld en ook HIJMANS VAN DEN BERG (1941) en TEN HAAF (1955) wijzen er op. BAART DE LA FAILLE (1947) stelde het zeer concreet: „Het ontstaan van een loodzoom is een grillig en volstrekt niet constant met andere correlerend verschijnsel”.

Het is niet ten overvloede, dat dit hier nog eens wordt herhaald, aangezien door veel geneeskundigen de aanwezigheid van loodzoom als een

positief argument voor de diagnose „loodintoxicatie” wordt gebruikt (zie VII). Dit verleidt JOHNSTONE (1957) tot de uitroep: „I find myself wishing, that this phenomenon had never been reported in literature, since too many physicians accept its presence as an indication of intoxication instead of absorption”.

Toch heeft het vaststellen van een loodzoon wel waarde. Het is een teken van verhoogde loodopname, het is dus een waarschuwingssignaal. De frequentie onder een groep werknemers kan daarom een redelijk inzicht geven in de mate van opname van lood (LANE, 1949; HOLMQVIST, 1952). DREESEN (1943) bijvoorbeeld vond bij onderzoek van 777 werknemers in accufabrieken 88 loodzomen, nl. bij 600 volkomen gezonde werknemers een aantal van 22 (3,5%), bij 177 personen met beginnende intoxicatie een aantal van 66 (39%), hetgeen met de luchtverontreiniging door lood in overeenstemming was.

De meeste schrijvers besteden nauwelijks aandacht aan de frequentie van het dragen van gebitsprothesen. Van de 60 door GERRITS en HEINEMANN (1950) onderzochte werknemers had bijvoorbeeld meer dan 20% een prothese. Bij het dragen van een volledige prothese zal geen loodzoon ontstaan.

3.3. *Tremor en extensorenzwakte*. De betekenis van het bestaan van een tremor is vroeger overschat. Volgens LANE (1949) is een loodtremor onder de huidige omstandigheden zeldzaam, terwijl BAADER (1954) deze hoogstens als een symptoom van algemene zwakte zonder specifieke betekenis wil beschouwen. Dat de subjectieve interpretatie van de onderzoeker een rol kan spelen bij de beoordeling zal duidelijk zijn, hetgeen eveneens geldt voor het aantonen van een extensorenzwakte, dat is de verminderde kracht van de strekkers der vingers, voornamelijk digitus III en IV. Vooral TELEKY (1955) heeft gewezen op het belang van dit symptoom voor de vroege diagnose van een beschadiging van het perifere zenuwstelsel. Evenals de paralyse zou het vooral rechts optreden bij rechtshandigen, dus in de meest gebruikte spiergroepen. In de Angelsaksische literatuur wordt weinig aandacht besteed aan dit symptoom en op het continent trekken zowel VIGLIANI (1950) als BAADER (1954) de waarde sterk in twijfel.

4. Neemt de opgenomen hoeveelheid lood toe, hetzij door verhoogde opname, hetzij door het voortduren der expositie, dan kunnen *verschijnselen van ernstiger aard* optreden. De peracute intoxicatie komt in de industrie slechts zelden meer voor. MOESCHLIN (1956) beschreef nog een dergelijk geval als gevolg van verloden met een spuitpistool bij hoge temperatuur en zonder bescherming. Na twee dagen expositie trad een heftige koliek op, gevolgd door collaps, hypothermie en tenslotte door de dood.

Drie ziektebeelden kunnen gelden als kenmerkend voor loodintoxicatie van meer dan lichte graad: de koliek, de paralyse, de encephalopathie.

Deze verschijnselen behoren tot de ernstige vormen van functiestoornissen. Uit preventief-geneeskundig oogpunt geven ze geen aanknopingspunt voor de diagnostiek. Deze min of meer specifieke verschijnselen, op grond waarvan, de beroepsanamnese in aanmerking genomen, de diagnose lood-intoxicatie in de meeste gevallen gesteld mag worden, kunnen als volgt kort beschreven worden:

4.1. *Loodkoliek*: zeer heftige, krampachtig trekkende pijnen in navel- of maagstreek, meestal voorafgegaan door de onder 3 beschreven klachten. Er is een zeer hardnekkige obstipatie, terwijl misselijkheid en braken veelvuldig optreden. De aanvallen kunnen gedurende 2 à 3 weken telkens terugkeren, doch indien verdere opname van lood vermeden wordt, verdwijnen zij zonder behandeling. Men kan spreken van een reversibel syndroom met gunstige prognose.

De loodkoliek zou vooral optreden in het eerste of tweede jaar der expositie (TELEKY 1955), waarna jaren lang geen recidief optreedt ondanks voortgaande expositie. VIGLIANI (1950) vermeldt, dat de kolieken vooral uitbreken tijdens het weekeinde; overmatige sportbeoefening of excessen in eten en drinken zouden het lood mobiliseren.

4.2. *Paralyse*: een zich meestal langzaam ontwikkelende paralyse van de door de nervus radialis verzorgde musculatuur van hand en onderarm (de musculus supinator en musculus brachioradialis blijven vrij) met als gevolg de „dropping hand”. Een paralyse van andere spiergroepen (verzorgd door nervus peroneus) komt bij volwassenen zelden, bij kinderen meer voor. Het zouden immers vooral de meest gebruikte spieren zijn, die het eerst verlamd raken. TELEKY (1955) geeft hier vele voorbeelden van. De sensibiliteit is in het algemeen weinig of niet gestoord; er is geen pijn zoals bij arseen- en thalliumneuritiden.

De paralyse ontwikkelt zich meestal na vele jaren expositie, terwijl in het algemeen kolieken voorafgegaan zijn. De verhoogde tolerantie in de eerste jaren verkregen tegen het optreden van kolieken, geldt dus niet voor de aandoeningen van het zenuwstelsel. De prognose is dubieus. Indien een volledige genezing optreedt, hetgeen niet altijd het geval is, kan dit maanden en zelfs jaren duren. Na herstel behoort de werknemer niet meer met lood in contact te komen.

De loodparalysen worden tegenwoordig veel minder gezien dan in vroeger jaren, niet alleen omdat de expositie lager is, maar ook als gevolg van betere preventie in vroegere stadia.

4.3. *Encephalopathie*: een zeer ernstige aandoening van het centraal zenuwstelsel. De verschijnselen kunnen zijn: heftige hoofdpijnen, duizeligheid, meningitische prikkelverschijnselen, eventueel acute aanvallen met convulsies (epileptisch beeld), coma, delirante toestanden, neuritis optica.

Men onderscheidt ook de chronische encephalopathie: blijvende hoofd-

pijnen, duizelingen, dementie. De prognose is, wat genezing en levensduur betreft, dubieus. In de laatste decennia komt de encephalopathie bij industriële intoxicaties zelden meer voor. Kinderen reageren in het algemeen sneller met een encephalopathie.

5. Een belangrijke vraag is of ook zonder dat de onder 4 beschreven acute verschijnselen optreden en zonder dat een duidelijk verminderd welbevinden aanwezig is, toch op de zeer lange duur expositie aan lood leidt tot functiestoornissen, de onder 1.3 genoemde *chronische irreversibele aandoeningen*:

5.1. *Hypertensie en nephrosclerose*. Het is reeds jarenlang een twistpunt of bij oude werknemers uit de loodverwerkende industrie veelvuldiger hypertensie en nephrosclerose optreden. Het is een belangrijke vraag, omdat men de preventie zo ver door zal moeten voeren, dat ook het optreden in de toekomst van deze stoornissen voorkomen wordt. Waar ligt de veilige grens? Het onderzoek van dit probleem is zeer moeilijk. De hypertensie en schrompelnier zijn aspecifiek. Eenmaal ontstaan schrijdt het proces voort, ook indien de expositie opgehouden is. Men moet een groot materiaal analyseren, aangezien de verschijnselen relatief weinig veelvuldig optreden. Tevens is onderzoek bij een gelijkwaardige controle-groep een noodzakelijke voorwaarde.

Gezien het belang van de gestelde vraag zal de literatuur van de laatste jaren uitvoeriger worden besproken dan voor 3 en 4 het geval was. CANTAROW en TRUMPER (1944) staan op het standpunt, dat langdurige expositie tot een verhoogde frequentie van hypertensie en arteriosclerotische orgaanafwijkingen (nier en cerebrum) kan leiden. De meeste Amerikaanse onderzoekers echter delen dit standpunt niet. GREENFIELD en GRAY (1950) vonden bij een onderzoek van 340 gevallen van loodintoxicatie geen enkele aanwijzing van werking van lood op het cardiovasculaire systeem, ook niet bij een uitgebreid cardiologisch onderzoek van 40 patiënten, van wie 12 personen langer dan 20 jaren geëxponeerd waren. Evenmin vonden PINTO, EINERT, ROBERTS, WINN en NELSON (1952) bij 123 geëxponeerden, van wie 32 personen met lichte klinische intoxicatieverschijnselen, enige aanduiding van verhoogde bloeddruk. Niet-Amerikaanse auteurs als FREDE (1952), JAMNICKI, KILIBARDA en JLIJEV (1955) en JIMENEZ (1957) zagen evenmin een verhoogde frequentie van genoemde aandoeningen; hun gegevens zijn echter te summier, wat betreft de duur en de intensiteit van de expositie, om doorslaggevend te kunnen zijn. Aan de andere kant staan toch wel de meeste overige onderzoekers, vooral uit Europa, die een verband onmiskenbaar aanwezig achten. ENGEL (1950) komt op grond van literatuurstudie tot dezelfde conclusies als CANTAROW en TRUMPER (1944); na zeer langdurige expositie (langer dan 20 jaren) zou relatief frequenter hypertensie optreden, eventueel zonder gelijktijdige of voorafgaande nierafwijkingen. LANE (1949, 1957) zag 9 sterfgevallen

als gevolg van hypertensie in 15 jaren tijds; de expositie-intensiteit was hoog ($> 0,5 \text{ mg Pb/m}^3$), de duur 18–32 jaren; de gemiddelde leeftijd bij overlijden bedroeg 48,4 jaren. Vergelijking van de bloeddruk van 56 werknemers uit een accufabriek, die eerst geëxponeerd waren aan $0,2\text{--}0,5 \text{ mg Pb/m}^3$ (gemiddelde uitscheiding $200 \gamma \text{ Pb/l urine}$) en later aan $0,15 \text{ mg Pb/m}^3$ (gemiddelde uitscheiding $150 \gamma \text{ Pb/l urine}$), gedurende een totale expositietijd langer dan 20 jaren, met 56 niet geëxponeerde, overigens vergelijkbare werknemers, leverde echter géén verschil op. Bij expositie rondom de M.T.C.-waarde gedurende meer dan 20 jaren was er geen functiestoornis van het cardiovasculaire apparaat gebleken. GROBDORFER (1952) beschreef 3 gevallen van maligne nephrosclerose bij loodwerkers, die gedurende meer dan 16 jaren aan sterke luchtverontreiniging waren blootgesteld. RAYMOND (1954) onderzocht 52 personen die een acute loodintoxicatie hadden doorgemaakt, na 1–4 jaren nogmaals, zonder dat ze na hun ziekte opnieuw aan lood geëxponeerd waren; hij zag bij 22 personen een systolische bloeddruk hoger dan 150 mm Hg. VIGLIANI (1950) en MAZZOLENI (1954) vatten de Italiaanse ervaringen als volgt samen: werknemers in loodverwerkende industrieën krijgen niet veelvuldiger hypertensie dan werknemers in andere bedrijfstakken, tenzij ze een acute loodintoxicatie hebben doorgemaakt. Bij een na-onderzoek van 44 patiënten, die 1 tot 7 jaren geleden een intoxicatie gehad hadden, vonden TOLOT en CZUCHRO (1958) 16 gevallen van hypertensie; deze laatste groep was i.h.a. meer dan 15 jaren geëxponeerd geweest en had in die tijd verschillende koliekaanvallen doormaakt. Dit strookt goed met bovenbeschreven ervaringen: hoge expositie leidt tot intoxicatieverschijnselen en op de duur tot hypertensie en loodschrumpelnier; expositie aan ongeveer de M.T.C.-waarde geeft geen klinische intoxicatie en ook geen hypertensie.

RADULESCU, DINISCHIOTU, MAUGSCH, IONESCU en TEODORESCU (1957) verklaren de discrepantie in de bovenstaande opvattingen uit verschillen in expositie-intensiteit en -duur: in Amerika is er een relatief frequent wisselen van werkzaamheden en de expositie-intensiteit (minder oude bedrijven) is wellicht lager. Acute zeer hoge expositie zou tot nephrose leiden, zoals bij kwik-intoxicatie; chronische expositie zou nephrosclerose geven. DAVIDSON (1957) beschreef de aanwezigheid van erythrocyten in de urine bij alle personen met acute verschijnselen, die tijdens een gezinsintoxicatie ziek werden; de expositie was zeer hoog, daar de vloer van het woonverblijf 16% lood in de vorm van loodoxyden bevatte.

COTTIER, KUNZ en ZOLLINGER (1953) gaven aan verschillende groepen albinoratten 10, 20 of 40 mg Pb-phosfaat subcutaan per week; slechts de dosis van 20 mg/week veroorzaakte een hypertensie en daarna een mediahypertrophie van nier- en darmvaten. Een dosis van 10 mg per week had geen afwijkingen ten gevolge; 40 mg per week daarentegen veroorzaakte duidelijke intoxicatieverschijnselen en hypotonie. Er bleek een verband tussen de ernst der intoxicatieverschijnselen en de expositie-intensiteit,

maar niet met de duur (totale dosis). BALDI en SBERTOLI (1957) observeerden de nierfunctie van een man, die in twee maanden tijds tweemaal een acute intoxicatie doormaakte. Zij constateerden eerst een verminderde glomerulusfiltratie, die zij verklaarden uit een reversibele angiospasmus, terwijl zij naderhand zich een blijvend verminderde nierfunctie op basis van irreversibele vaatveranderingen zagen ontwikkelen. TELEKY (1955) acht eveneens de hypertensie primair met als gevolg mediahypertrophie der vaten en uiteindelijk intimaverandering en arteriosclerose; vooral de kleine vaten zijn aangedaan (nieren), de aorta met de grote takken blijven vrij.

Vooraf verhoogde loodopname op jeugdige leeftijd heeft een schadelijke werking op de nieren. DANILOVIC (1958) beschrijft een opeenhoping van nephrosclerose in een Servisch dorp, waar lood in het meel voorkwam, omdat molenstenen met loodvulsels gerepareerd werden. HENDERSON (1957) vermeldt een longitudinaal onderzoek bij 352 kinderen, die tussen 1925 en 1935 voor loodintoxicatie behandeld waren in Queensland (expositie voornamelijk door afgebladderde loodwitverf). Van deze kinderen waren 165 binnen 34 jaar na de intoxicatie gestorven, van wie 94 aan chronische nierafwijkingen.

Samenvattend kan men stellen, dat vermoedelijk hypertensie en loodschrompelnier wel bij zeer langdurige expositie aan lood op kunnen treden als functiestoornis, maar slechts bij relatief hoge expositie en na het voorafgaan van meer acute intoxicatieverschijnselen. Preventie van de laatste betekent tevens het voorkómen van deze hypertensie en nephrosclerose.

5.2. *Loodjicht en ulcus ventriculi of duodeni.* Hoewel CANTAROW en TRUMPER (1944) de mogelijkheid wel aanvaarden, dat lood een oorzakelijke factor kan zijn voor het ontstaan van jicht, wijzen zij er op, dat loodjicht in ieder geval zelden voorkomt. HOLSTEIN (1941) komt op grond van een uitgebreide literatuurstudie tot de conclusie, dat alle feiten eerder tegen dan vóór het bestaan van loodjicht pleiten, bij welke mening BAADER (1954) en TELEKY (1955) zich aansluiten.

Een verband tussen reactie op lood en maagulcus wordt door enkelen aangenomen: BAADER (1954), MOESCHLIN (1956) en TELEKY (1955) staan op het standpunt, dat na een koliek wel eens een „vers” ulcus of een recidief aangetoond is, dat een gevolg zou zijn van spasmus van vaten en musculatuur. Het lood is vermoedelijk in sommige gevallen een der oorzakelijke factoren.

Ten aanzien van beide aandoeningen kan worden gesteld, dat zo zij al verband met verhoogde loodopname hebben, dit slechts zelden zal voorkomen. In deze gevallen zal het gaan om individueel-casuïstische problemen.

HOOFDSTUK V-2

DE BEÏNVLOEDING VAN DE HAEMATOPOESE

1. Zoals in III reeds is aangeduid, en voor de praktijk van het preventief-geneeskundig onderzoek in V-3, V-5 en V-6 nog nader zal worden uitgewerkt, is het effect van lood op de vorming en afbraak van erythrocyten en de vorming van haemoglobine als een der eerste tekenen van farmacologische werking steeds aanwezig. In feite is het geneeskundig onderzoek voornamelijk gebaseerd op de waardering van dit effect, daar op deze wijze objectief afwijkingen van de norm vast te stellen zijn, vóórdat functiestoornissen optreden, en omdat de mate van reactie van de haematopoese binnen zekere grenzen te gebruiken is als indicator voor de kans op deze stoornissen en redelijk correleert met de expositie. Hoewel CANTAROW en TRUMPER (1944) wel de betekenis kenden van het aantal basophil gekorrelde erythrocyten en van de anaemie, schonken ze nog weinig aandacht aan de verhoogde coproporphyrine-uitscheiding. Nadien is veel literatuur verschenen over bovengenoemd onderwerp. De meeste schrijvers belichten slechts één facet; soms is er een tegenspraak in de verschillende conclusies. Juist vanwege het grote belang voor het adaequaat uitvoeren van het geneeskundig onderzoek en het ontbreken van samenvattende overzichten op dit terrein, zal in dit hoofdstuk worden getracht te komen tot een inzicht in de farmacologische werking van lood op de haematopoese.

Het effect van lood uit zich op drie gebieden:

- erythrocyten: verkorting der levensduur
- rode beenmerg: versterking der erythropoese
- rode beenmerg: stoornis der haemsynthese.

Eenvoudigheidshalve zal in het vervolg worden gesproken over „beïnvloeding der haematopoese” wanneer in werkelijkheid niet alleen bedoeld wordt op de beïnvloeding der haemsynthese en erythropoese, maar ook op de afbraak der erythrocyten.

2. De *invloed op de erythrocyten* is al vrij lang bekend.

CANTAROW en TRUMPER (1944) beschrijven het volgende effect van lood: verminderen van volume door uittreden van water en kalium; de osmotische fragiliteit neemt dientengevolge af, maar de mechanische fragiliteit is toegenomen, zodat de erythrocyten minder goed bestand zijn tegen de normale „wear and tear” in de circulatie. De levensduur der erythrocyten is verkort.

De inwerking op de erythrocyt hangt samen met haar grote affiniteit tot het lood: 90 à 95% van het lood in het bloed is aanwezig aan of in de erythrocyt. HAROSHIWA (1957) en FABRE, TRUHAUT, BOUDÈNE en ALBAHARY (1957) onderzochten de verdeling van het lood in het bloed. Bij vergiftigde honden bevond zich 65% van het lood anorganisch gebonden aan de erythrocyt, 25% organisch gebonden in de cel en 10% hoofdzakelijk als anorganisch lood in het plasma. Bij niet geëxponeerde honden bevatte de erythrocyt relatief meer organisch gebonden lood, daar het geleidelijk in geringe hoeveelheden de cel zou binnendringen. Bij 127 aan lood geëxponeerde personen bleek eveneens weer verreweg het grootste gedeelte aan en in de erythrocyten gebonden te zijn. Bij een hoog Pb-gehalte van het bloed neemt het plasma-aandeel relatief toe (MORTENSEN en KELLOGG, 1944).

Vroeger werd de verkorting der levensduur, het haemolytisch effect, als de essentiële werking van lood op het rode bloed beschouwd. De verhoogde coproporphyrine-uitscheiding werd er zelfs uit verklaard, maar dit is naderhand onjuist gebleken. Wel kan als uiting van haemolyse een lichte verhoging van bilirubine in het serum en van urobiline in de urine optreden, maar dit is niet altijd het geval. Er is immers een haemolyse van relatief Hb-arme cellen (zie 4). Vermoedelijk zal slechts bij sterke haemolyse, zoals die in het dierexperiment bij hoge doses en bij ernstige intoxicaties bij mensen op kan treden, de urobiline-uitscheiding zijn verhoogd. Bij chronische intoxicaties treedt het haemolytisch effect op de achtergrond (WEATHERALL, 1948; FABRINI, 1952). KARK en MEIKLEJOHN (1942) spotten bij twee patiënten met loodkolieken en anaemie haemoglobine intraveneus in. Zij zagen daarna geen extra verhoging van coproporphyrine in faeces en urine of van urobilinogeen in de faeces; het bilirubine in het plasma nam niet meer toe dan normaal te verwachten zou zijn. De porphyrinurie en de anaemie bij deze patiënten leken dus niet het gevolg van versterkte haemolyse, maar wezen eerder op een stoornis der haemsynthese.

BAIKIE (1954) zag bij caviae wel een verhoogd urobilinogeengehalte van de faeces, maar niet van de urine na 75 mg $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ per os. PIRRIE (1952) zag geen van beide optreden, ook niet na 100 mg $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ per os. KENCH, LANE en VARLEY (1952) wezen er op, dat er wel een haemolytische component is bij loodintoxicatie, maar dat het faecale urobilinogeen niet verhoogd hoeft te zijn. Men mag volgens LONDON, SHEMIN en RITTENBERG (1948) en BRANDT (1959) het faecale urobilinogeen trouwens ook niet beschouwen als een goede indicator voor de haemolyse van het haemoglobine.

Over de oppervlakte-verandering der erythrocyten zijn de laatste jaren meer gegevens bekend geworden, al tast men nog gedeeltelijk in het duister ten aanzien van het werkelijk chemisme. Volgens MERLEVEDE (1956) en CESARO (1956) neemt in vitro het aantal SH-groepen in de erythrocyt af

omgekeerd evenredig met de concentraties toegevoegd Pb-acetaat. SUTHERLAND en EISENTRAUT (1956) vonden een positieve directe Coombs-test in het bloed van vergiftigde honden; in bezonken bloed bevatten de bovenste lagen relatief de meeste basofiel gekorrelde cellen en reticulocyten en de levensduur der cellen in deze laag was verkort. Ook als het gehele bloed een negatieve Coombs-test toonde, kon de bovenste laag positief zijn. Hetzelfde effect was ook aanwezig bij patiënten. De schrijvers meenden, dat hetzij een binding van globuline aan de reticulocyten, hetzij een beschadiging van deze cellen door lood, met als gevolg adhaesie van globuline aan de celmembraan, de positieve Coombs-test zou kunnen verklaren. Volgens JANDL en SIMMONS (1957) zouden verschillende metaalionen proteïnen aan de erythrocytenmembraan hechten. De erythrocyten gedragen zich dan in vivo en in vitro als cellen gesensibiliseerd met incomplete antilichamen. Zij worden o.a. snel door de milt weggevangen.

Dat de levensduur der erythrocyten bij loodintoxicatie verkort is, tonen ook de proeven van SHEETS, JANNERY, HAMILTON en DE GOWIN (1951): gewassen erythrocyten van een patiënte met loodintoxicatie (Hb 8.5 g%; reticul. 38⁰/₀₀; bloedgroep O) werden ingespoten bij een gezonde man met groep A. Men onderzocht op verschillende tijdstippen door differentiële agglutinatie met anti-A serum hoeveel O-erythrocyten nog aanwezig waren. De ingespoten cellen bleken met grotere snelheid uit het bloed te verdwijnen dan het geval is bij het inspuiten van erythrocyten van een gezonde persoon.

De verhoogde haemolyse uit zich in daling van het aantal erythrocyten en van het haemoglobinegehalte, maar ook in een haemosiderose, zelfs in splenomegalie, tenminste in het dierexperiment. Dat de milt een gedeelte der erythrocyten wegvangt, toonden MCFADZEAN en DAVIS (1949) aan. Bij vergiftigde caviae trad na splenectomie een stijging op van het aantal basofiel gestippelde cellen in het perifere bloed, maar niet in het merg. Een aan de intoxicatie voorafgaande splenectomie deed het aantal erythrocyten langer op peil blijven. PIRRIE (1952) herhaalde deze proeven en zag dat het effect van de splenectomie na 50—55 dagen verdwenen was. Het reticulo-endotheliale systeem hypertrophieerde en nam de miltfunctie over, terwijl een haemosiderose in de lever ontstond. Blokkering van het R.E.S. met trypaanblauw deed de haemolyse verminderen. FAIRHALL, SAYERS en MILLER (1940, 1941) zien dan ook voor het dierexperiment in de mate van milthaemosiderose een goede index voor de ernst der intoxicatie.

Dat de stoornis der haemsynthese (zie 4) zou bijdragen tot de verkorting van de levensduur wordt aangenomen door BECK, LANINI en BERAUD (1955), daar het ontstane protoporphyrine haemolytisch op de erythrocyt zou werken (proeven in vitro).

Volgens CLARKSON en KENCH (1958) zou de versterkte haemolyse meer berusten op een stoornis in de haemocytogenese dan op een directe schadelijke invloed op de perifere erythrocyt, daar deze slechts gevonden

werd bij proeven in vitro met driemaal gewassen (phosphaatarme) cellen. Toevoeging van (phosphaathoudend) plasma beschermt de erythrocyt (WEATHERALL, 1948).

Resumerend kan men vaststellen, dat het lood via een invloed op de erythrocyt de levensduur van deze cellen verkort en een versterkte haemolyse teweegbrengt, die vermoedelijk vooral bij acute intoxicaties mede bepalend is voor het ontstaan van een anaemie.

3. De *toename der erythropoese* duidt op een prikkeling van het beenmerg: er is een verhoogde aanmaak van rode bloedcellen.

3.1. Reeds lang is het bekend, dat een lichte stijging van haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten op kan treden tijdens beginnende expositie aan lood. Dit zou volgens CANTAROW en TRUMPER (1944) berusten op een *primaire* prikkelwerking of op een *reparatieve polycythaemie* als reactie op de haemolyse. GOLDBLATT en GOLDBLATT (1956) zagen bij konijnen, geëxponeerd aan 50 mg Pb-acetaat/m³, na 33 dagen een lichte stijging, later gevolgd door een daling van Hb en aantal erythrocyten. Volgens deze schrijvers zou een primaire prikkel op het merg aanwezig zijn, indien dit ongeveer 1 γ Pb/g merg bevat, terwijl bij 10 γ Pb/g merg er reeds anaemie optrad. Recent beschreef DE BRUIN (1959) hetzelfde verschijnsel bij werknemers in accufabrieken tijdens beginnende expositie. Het is moeilijk vast te stellen of de prikkel primair of secundair is (met eventuele „overshoot response”). Het is aan de andere kant ook niet geoorloofd een primaire prikkelwerking te ontkennen op grond van aanwezigheid van anaemie: het aantal erythrocyten is immers steeds een resultante van afbraak en aanmaak.

3.2. Het beschreven effect maakt zich eerst kenbaar in het *merg*. Vooral de laatste jaren heeft men meer inzicht gekregen in veranderingen van het beenmerg bij mensen. ALBAHARY (1944) spoot bij enkele personen om de 2 dagen 2 mg Pb-acetaat intraveneus in, totaal 6 à 8 keer; van de 3e of 4e injectie af was er steeds een basophiele puncteringsreactie in het merg aantoonbaar, maar nog niet in het perifere bloed; pas na de 5e injectie kon bij de helft der proefpersonen basophilie in het perifere bloed worden aangetoond.

De veranderingen die in het merg optreden, zijn: vermeerdering van het aantal erythroblasten, vaak met basophiele korreling, aanwezigheid van vacuolen en granulaties in de erythroblasten (als uiting van gestoorde haemsynthese) en aanwezigheid van plurinucleaire erythroblasten en uninucleaire reuzencellen (vooral bij de chronische vormen) (BERITIC en VANDERKAR, 1956; MOREL, ROCHE en BARON, 1954; MOESCHLIN, 1957). In zeer chronische stadia kunnen de veranderingen in het beenmerg ontbreken. De cellen van de witte reeks worden niet of nauwelijks beïnvloed. De basophiele korreling der rode elementen treedt steeds eerder op in het merg dan peripheer, en het aantal gekorrelde cellen is er ook groter. In

de beschreven proeven van McFADZEAN en DAVIS (1949) trad na splenectomie geen verandering in het merg op, wel in het perifere bloed. Reeds door CANTAROW en TRUMPER (1944) werd erop gewezen, dat na langdurige expositie een daling van het aantal cellulaire mergelementen op kan treden; er is dan vermoedelijk een uitputting ontstaan.

3.3. Als gevolg van de primaire veranderingen in het merg komen er *secundair veranderingen in het perifere bloed*: toename van aantal *polychromatische erythrocyten*, van aantal *erythrocyten met basophiele korreling* en van aantal *reticulocyten*. De oude theorie, dat de basophilie zou wijzen op aanwezigheid van kernresten of op in het protoplasma geprecipiteerd lood, is al geruime tijd verlaten. Men heeft leren inzien, dat polychromasie, basophilie en reticulocytose alle drie verschillende facetten zijn van één zelfde verschijnsel: het in de perifere circulatie uitstorten van een groot aantal jonge rode bloedcellen. In vitro is basophilie dan ook niet op te wekken. Eerst zouden de reticulocytose en polychromasie en daarna de basophilie optreden, maar dat deze alle verschillende verschijningsvormen zijn van één celtype moge uit de volgende onderzoeken nog eens duidelijk blijken.

WHITBY en BRITTON (1933) gaven aan konijnen 5 cc colloïdaal lood intraveneus. Zij zagen na een aanvankelijke reticulocytose spoedig polychromasie en basophilie verschijnen. Kleuring van een gefixeerd preparaat met Romanowsky-kleurstoffen (Leishman) leverde relatief meer polychromatische cellen op, met methyleenblauw meer basophiel gekorrelde cellen, terwijl het aantal basophiel gekorrelde cellen vermeerderd met het aantal polychromatische cellen ongeveer gelijk was aan het aantal reticulocyten in een vitaal-gekleurd preparaat (zie V-4). JONES (1933) vond eveneens, dat het totaal aantal basophiele aggregaten (zie V-4) gelijk was aan het aantal reticulocyten. HAENEL (1949) vergeleek de uitkomsten verkregen bij vitaal-kleuring-lichtveld met die bij methyleenblauw-kleuring-licht- of -donkerveld (zie V-4). De substantia reticulo-filamentosa bleek na fixatie met methylalcohol te kleuren als polychromasie of basophiele korreling. De fijne korreling in het donkerveld kwam overeen met de polychromasie in het lichtveld. Ging HAENEL echter eerst vitaal-kleuren, daarna fixeren en vervolgens kleuren met methyleenblauw, dan vond hij geen polychromasie of basophilie. Van de kleurmethode hangt het dus af wat men ziet: reticulocytose, polychromasie of basophilie (zie V-4).

NIZET (1944) wees er op, dat er geen identiteit is tussen reticulocytose en basophilie, omdat elk voor zich in aantal kan toenemen; dit is juist. Immers, slechts een deel der reticulocyten kleurt zich met Romanowsky-kleurstoffen of methyleenblauw als typisch basophiel gekorrelde cellen, niet alle.

De zojuist gegeven stelling, dat het van de kleurmethode afhangt of men

reticulocyten, polychromasie of basophilie waarneemt, gaat slechts op voor de verhoogde loodopname. Het lood bewerkt niet alleen dat er meer cellen met substantia reticulo-filamentosa (reticulocyten) in het perifere bloed worden uitgestort, maar ook dat deze substantia in een aantal cellen een verandering ondergaat, waardoor ze na fixatie en kleuring met enkele basische kleurstoffen zichtbaar wordt als basophile korreling. Het lood oefent dus nog een extra effect uit op de substantia reticulo-filamentosa; CANTAROW en TRUMPER (1944) spreken van een „gestoorde regeneratie” der erythrocyten.

ALBAHARY (1944, 1950) en DUSTIN (1942) hebben de aard der basophilie gekleurde substantie nader onderzocht. Inwerking van ribonuclease op een bloedstrijkje deed de korreling verdwijnen. De substantia reticulo-filamentosa bestaat volgens hen uit ribonucleïnezuren, behorend tot het actieve gedeelte der cel. Het lood verandert de configuratie van deze ribonucleïnezuren, zodat ze na kleuring als basophile korreling zichtbaar worden. ALBAHARY (1950) wijst er op, dat hiermede nog niet gezegd is, dat niet geheel andere stoffen in deze cellen aanwezig zijn, die van groot belang zijn voor de verklaring der biochemische processen. Deze worden echter bij de gebruikelijke methoden niet gekleurd en zodoende niet waargenomen. VOEGTLIN, METAIS, SIMLER en HAUSWALD (1955) vonden $0.0636 \cdot 10^{-9}$ gram ribonucleïnezuur per erythrocyt in een geval van acute loodkoliek (Hb 55%, basophilie 15‰, retic. 56‰, porph. ++, Pb-bloed 90 γ%), terwijl dit bij normale personen $0.0541 \pm 0.0042 \cdot 10^{-9}$ gram zou bedragen.

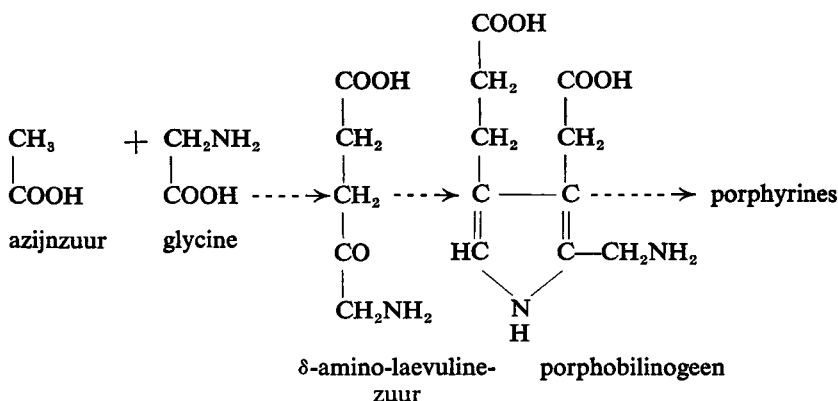
3.4. *Resumerend* kan worden gesteld, dat lood een secundaire en misschien ook primaire prikkel uitoefent tot verhoogde aanmaak van rode bloedcellen, hetgeen zich het eerst uit in het beenmerg en daarna in het perifere bloed. Als teken van deze verhoogde erythropoese treedt een verhoogd aantal reticulocyten en basophilie gekorrelde cellen op.

4. De *stoornis der haemsynthese*, eveneens aangrijpend in het beenmerg, is het meest recent bekende effect van lood op de haematopoese.

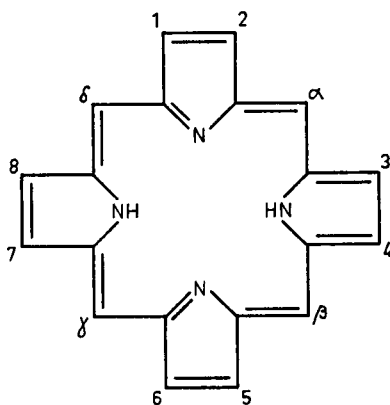
4.1. Tot beter begrip dienen enkele summier gegevens over haemsynthese en over de normale en pathologische *porphyrine-stofwisseling* genoemd te worden.

Het uit 4 pyrroloketen opgebouwde porphyrine-skelet is een essentieel bestanddeel van vele voor de stofwisseling uiterst belangrijke enzymen, zoals bijvoorbeeld cytochroom, katalasen, chlorophyll (bij planten). Niet alleen de oxydatieve processen zelf worden gestuurd door porphyrines, maar ook het O_2 -transport: het haemoglobine is opgebouwd uit het eiwit globine en de prosthetische groep haem, die eveneens een porphyrinering bezit.

1. Schematische voorstelling van de opbouw der porphyrines:



2. Schematische voorstelling van het porphyrineskelet:



3. Structuurformule en benamingen van verschillende porphyrines:

- 1-3-5-8-tetramethyl-2-4-6-7-tetraaethylporphyrine = *Aetioporphyrine* III
 1-3-5-8-tetraazijnzuur-2-4-6-7-tetrapropionzuurporphyrine = *Uroporphyrine* III (U III)
 1-3-5-8-tetramethyl-2-4-6-7-tetrapropionzuurporphyrine = *Coproporphyrine* III (C III)
 1-3-5-8-tetramethyl-2-4-divinyl-6-7-dipropionzuurporphyrine = *Protoporphyrine* IX (P.P.IX)
 1-3-5-7-tetramethyl-2-4-6-8-tetraaethylporphyrine = *Aetioporphyrine* I
 1-3-5-7-tetraazijnzuur-2-4-6-8-tetrapropionzuurporphyrine = *Uroporphyrine* I (U I)
 1-3-5-7-tetramethyl-2-4-6-8-tetrapropionzuurporphyrine = *Coproporphyrine* I (C I)

4. Opbouw van het haemoglobine:

P.P. IX + Fe → haem

haem + globine → haemoglobine

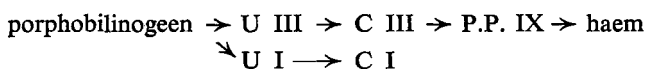
906

Fig. 4. Schematische voorstelling van de opbouw van het haemoglobine.

In figuur 4 zijn summier enkele gegevens over de normale haemsynthese weergegeven. Uit eenvoudige bouwstoffen (acetaten en glycine) vormt het organisme, via veel ingewikkelder wegen dan in het schema is aangegeven, het porphobilinogeen, dat het uitgangspunt vormt voor het porphyrine-skelet. De synthese van porphobilinogeen is de laatste jaren vast komen te staan (CIBASYMPOSION, 1955; RIMINGTON, 1956). Men heeft haar kunnen volgen door middel van gemerkte uitgangsstoffen; de N in de pyrrolring wordt bijvoorbeeld geleverd door de NH_2 -groep van glycine. De synthese van het porphyrine-skelet en van het P.P.IX *) staat nog geenszins vast. In de natuur komen slechts twee isomeren van het aetioporphyrine voor, nl. I en III. Haemoglobine is afgeleid van het III-isomeer. Overgang van III in I en omgekeerd is in het organisme niet mogelijk. Men heeft hoofdzakelijk drie groepen van van aetioporphyrine I en III afgeleide verbindingen bij de mens aan kunnen tonen: de uroporphyrines met 8 carboxylgroepen, de coproporphyrines met 4 carboxylgroepen en het protoporphyrine met 2 carboxylgroepen. De synthese verloopt van porphobilinogeen over deze porphyrines naar het haem toe. De afbraak van haem volgt een geheel andere weg: de ring opent zich bij de α -methheenbrug ($\rightarrow$ bilirubine); de porphyrines kunnen dus niet als afbraakproducten worden beschouwd.

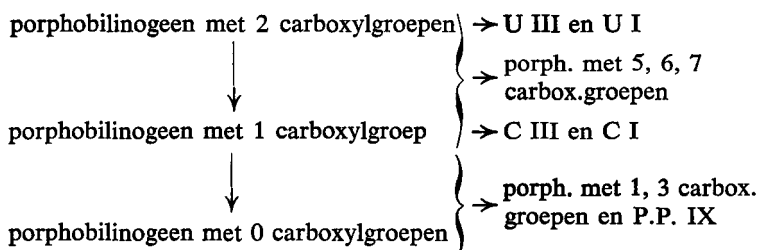
Over de haemsynthese bestaan verschillende opvattingen:

1. De oudere theorie:



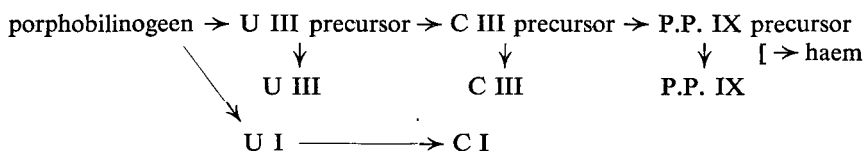
Indien men haem in vitro synthetiseert met radioactief glycine, dan mag men verwachten, dat toevoeging van niet gemerkte tussenstoffen de radioactiviteit van het haem zal doen verminderen en dat bij het terugwinnen van de tussenstof een gedeelte hiervan radioactief zal zijn. δ -Amino-laevulinezuur en porphobilinogeen bleken zich als tussenstof te gedragen, maar U III en C III niet; ze zijn dus waarschijnlijk niet de rechtstreekse intermediairen.

2. De theorie van SCHWARTZ (1955):



*) Noot: Zie voor de gebruikte afkortingen voor de verschillende porphyrines figuur 4.

3. De theorie, die momenteel de meeste aanhangers heeft, is de volgende:



Als tussenstof treden niet de porphyrines op, maar nog onbekende, niet fluorescerende precursors, voorlopers; deze zouden zo weinig stabiel zijn, dat ze onder invloed van de behandeling zeer gauw tot fluorescerende U III of C III worden omgezet. U I en C I zouden wel rechtstreeks uit het porphobilinogeen ontstaan. Of het Fe werkelijk pas op het laatste moment in het porphyrineskelet wordt opgenomen, zoals vroeger werd gedacht, is ook nog onbeslist.

WATSON en LARSON (1951) geven een overzicht van het voorkomen van de uro- en coproporphyrines bij mensen:

- C I normaliter aanwezig in urine, faeces, gal en meconium;
 in verhoogde mate aanwezig in:
 urine bij hepatitis en cirrhose (niet door alcohol)
 faeces en urine bij porphyrie
 faeces bij pernicieuze anaemie en haemolytische icterus.
- C III normaliter aanwezig in urine en faeces;
 in verhoogde mate aanwezig in urine bij:
 porphyrie
 alcoholmisbruik
 alcohol-cirrhose
 acute poliomyelitis
 aplastische anaemieën
 intoxicatie door zware metalen.
- U I normaliter aanwezig in sporen in urine;
 in verhoogde mate aanwezig in urine bij porphyrie.
- U III normaliter niet aanwezig;
 aanwezig in urine bij porphyrie.

Normaal komen dus zowel C I als C III voor; door hun oplosbaarheid in aether zijn ze te onderscheiden van de uroporphyrines, een eigenschap waarvan bij de bepaling een dankbaar gebruik wordt gemaakt. Porphobilinogeen is in urine aan te tonen met de reactie van WATSON en SCHWARZ (rode kleurstof ontstaan na toevoeging van Ehrlich's aldehydeagens is niet oplosbaar in chloroform).

De porphyrines en niet de precursors fluoresceren na bestraling met ultraviolet licht. De semi-quantitatieve bepaling der coproporphyrinurie (zie V-5) berust op de oplosbaarheid in aether en de fluorescentie na UV-bestraling. C I onderscheidt zich dan niet van C III, zodat steeds het totaal van beide stoffen wordt bepaald.

De stoornissen der porphyrine-stofwisseling kunnen volgens WATSON en LARSON (1951) worden ingedeeld in:

1. porphyrieën, hereditaire ziektebeelden berustend op een primaire stoornis in de porphyrine-stofwisseling; er worden grote hoeveelheden uroporphyrine of porphobilinogeen uitgescheiden, terwijl ook het coproporphyrine kan zijn verhoogd.

2. porphyrinurieën: veel vaker dan de porphyrieën voorkomende secundaire stoornissen in het metabolisme:

lever- en galwegaandoeningen: C I

ziekten van het bloed (perniciosa, haemolytische icterus): C I

alcohol-cirrhose: C III

toxische porphyrinurieën: lood: C III (en C I)

thallium: C III

selenium: C I

oplosmiddelen: C I.

4.2. De stoornis der haemsynthese, als effect van verhoogde lood-inwerking, gaat dus gepaard met een *toxische porphyrinurie*. Deze verhoogde porphyrine-uitscheiding is gebleken van uitermate groot belang te zijn voor het vroegtijdig opsporen van farmacologische reacties op lood (zie V-5) en is meestal reeds aanwezig voordat het uiteindelijke effect van de stoornis der haemsynthese merkbaar wordt in een daling van het haemoglobinegehalte.

De verhoogde coproporphyrinurie als farmacologisch effect van lood-inwerking berust voornamelijk op een toename van C III, maar enige jaren geleden is aangetoond, dat ook C I in versterkte mate wordt uitgescheiden. De normale verhouding van C I t.o.v. C III van één op één (DE LANGEN, 1947; WATSON en LARSON, 1951; HOLOCEK, 1957) blijft echter niet bestaan. Zo vonden KENCH, LANE en VARLEY (1952) bij een aantal gevallen van loodintoxicatie met sterk verhoogde coproporphyrine-uitscheiding een verhouding tussen de componenten C I en C III van drie staat tot zeven. Aan COMFORT, MOORE en WEATHERALL (1954) lukte het echter niet C I bij loodintoxicatie aan te tonen; volgens deze auteurs zou de isomerie afhangen van de pH en andere fysisch-chemische eigenschappen van de urine, een mening die door HOLOCEK (1957) ten stelligste wordt bestreden. Overgang van I- in III-isomeer en omgekeerd kan volgens hem nooit afhankelijk zijn van variaties in de omgevingsfactoren.

Volgens WATSON en LARSON (1951) zou er in het algemeen een nauwe betrekking bestaan tussen de productie van C I en van C III, met overproductie van C III en relatieve of absolute depressie van de productie van C I in bepaalde gevallen: alcoholgebruik, loodintoxicatie.

De C I houdt geen direct verband met de haemsynthese, maar moet als een bijproduct worden beschouwd; de totale productie van C I zou

gecorrleerd zijn met de erythropoetische activiteit (WATSON en LARSON, 1951). Bovendien is er verhoogde uitscheiding van CI bij bepaalde pathologische toestanden, voornamelijk leverziekten.

Ook in het bloed bestaat een verhoging van het porphyrinegehalte, in het bijzonder van het protoporphyrinegehalte (P.P. IX) der erythrocyten; het coproporphyrine is slechts weinig toegenomen. Volgens DÉROBERT (1954) is het P.P.-gehalte der erythrocyten zelfs meer specifiek voor verhoogde loodopname dan de coproporphyrinurie. BASHOUR (1955) vond bij 44 aan lood geëxponeerde personen, bijna allen zonder enige klacht, een toename van het coproporphyrinegehalte in de urine van 10 maal normaal, terwijl het P.P.-gehalte der erythrocyten 15-voudig gestegen was en het coproporphyrinegehalte van deze cellen slechts licht was verhoogd. RUBINO, PAGLIARDI, PRATO en GIANGRANDI (1958) vonden, ook indien de expositie al enige jaren was onderbroken, nog steeds een verhoogd protoporphyrinegehalte der erythrocyten, ook indien de coproporphyrineuitscheiding reeds normaal was geworden; het coproporphyrine in de erythrocyten was niet of weinig toegenomen. In het beenmerg neemt eveneens het P.P. zeer toe, terwijl ook het coproporphyrine hier relatief sterker geconcentreerd is dan in de perifere erythrocyten (SCHMID, SCHWARTZ en WATSON, 1950).

Bij onderzoek van beenmerg of bloed onder een fluorescentie-microscopie ontdekt men fluorescerende erythrocyten, bij gezonden minder dan 10/100, bij patiënten met loodintoxicatie (FUSE, 1956) en ook andere ziekten in versterkte mate. Het P.P.-gehalte der erythrocyten stijgt nl. als hetzij er geen ijzer ter beschikking staat om met P.P. het haem te vormen („ferriprive” anaemieën), hetzij het beschikbare Fe niet wordt gebruikt (loodintoxicatie), hetzij de regeneratie in het merg zo sterk is, dat de incorporatie van Fe in P.P. nog niet tot stand is gekomen voordat de cel in de circulatie komt. Volgens DE LANGEN (1947) zou het P.P.-gehalte der erythrocyten een maat zijn voor de erythropoetische activiteit van het beenmerg. De stijging van het P.P. kan dus worden toegeschreven aan toegenomen erythropoese en stoornis der haemsynthese (gebrekkige Fe-utilisatie). Aan het P.P. zelf wordt een betekenis toegekend als bijdragend aan de haemolyse (zie 2).

Enige malen zijn er ook andere verwante stoffen waargenomen bij loodintoxicatie: uroporphyrine of porphobilinogeen (PECORA, PICCOLI en ANGANO, 1954; WYLLIE, 1955; BASHOUR, 1955; VANNOTTI, 1955; FORMIJNE en LEHR, 1957). MINDEN en THIELEN (1958) vonden met papier-electrophorese bij sterk verlaagd haemoglobinegehalte (Hb < 70%) en bij recidiefgevallen een verandering der samenstelling der uitgescheiden porphyrines: ook porphyrines met 5 carboxylgroepen. De kwalitatieve samenstelling der porphyrines zou dus mede een maat zijn voor de ernst van de stoornis in de haemsynthese.

In het voorgaande is er reeds op gewezen, dat velen tegenwoordig van

mening zijn, dat de synthese van haem niet rechtstreeks via porphyrines verloopt, maar via niet-fluorescerende, weinig stabiele voorlopers. Deze zijn inderdaad de laatste jaren ook bij loodintoxicatie aangetoond. Het was WEATHERALL (1952) opgevallen, dat bij met lood vergiftigde proefdieren wel het C III in de urine, maar niet in de faeces verhoogd werd uitgescheiden, terwijl intraveneus ingespoten C III wel via de gal in de faeces verscheen en in geringe hoeveelheden in de urine; bij intoxicatie was het C III in de gal niet verhoogd. Bepaalde hij in konijnenurine direct het C III en daarna na toevoeging van J_2 nog eens het uit coproporphyrinogeen gevormde C III, dan bleek dat minstens 50% der coproporphyrine als precursor werd uitgescheiden. WEATHERALL concludeert op grond van zijn proeven, dat bij loodintoxicatie het coproporphyrinogeen in het bloed zou circuleren; dit wordt uitgescheiden via de nier. Ingespoten C III wordt via de gal en de faeces uitgescheiden. HOLOCEK (1957) vond, als hij in het donker urine van loodintoxicatie-patiënten afnam en direct onderzocht, 88–99% als coproporphyrinogeen uitgescheiden. Vermoedelijk ontstaat het coproporphyrine dus pas ná nierpassage in de urinewegen of ná de lozing van de urine. In het donker en in tegenwoordigheid van O_2 wordt coproporphyrine gevormd; zonbestraling bevordert omzetting tot niet-fluorescerende stoffen.

Tegen het door sommigen veronderstelde verband tussen de klinische verschijnselen bij loodintoxicatie (paralyse, koliek) en de aanwezigheid van porphyrines, zijn verschillende bezwaren ingebracht. Bij de porphyrieën, waar eveneens kolieken en paralyzen op kunnen treden, ziet men vooral verhoogde U III- en minder C III-uitscheiding. VIGLIANI (1938) spoot intraveneus C III in en zag geen kolieken optreden; dit argument is mischien door de beschreven proeven van WEATHERALL (1952) ontzenuwd.

4.3. Tenslotte is er nog een ander gevolg van de storing der haem-synthese merkbaar. Het beschikbare ijzer wordt niet gebruikt, omdat de incorporatie van Fe niet tot stand komt; er is *een gestoorde Fe-utilisatie*.

In hun reeds beschreven proeven (zie 2) zagen MC FADZEAN en DAVIS (1949), dat in het beenmerg niet alleen het aantal basofiel gestippelde cellen toenam, doch dat er ook sideroblasten verschenen, erythroblasten met granula die positief op Fe kleuren. KAPLAN, ZUELZER en MOURIQUAND (1954) konden deze sideroblasten ook bij gezonde en niet aan lood geëxponeerde personen aantonen. Er was een daling bij ferriprive anaemieën, terwijl bij haemolytische anaemieën en ook bij loodintoxicatie het aantal sideroblasten in het merg sterk verhoogd was. Intraveneuze injectie van Fe deed het aantal eveneens sterk stijgen. Het aantal sideroblasten is volgens deze auteurs een indicator voor de beschikbaarheid van Fe. Ook CREPET en CORSI (1957) zagen een toegenomen sideroblastose in het beenmerg van 14 patiënten met loodintoxicatie. Zij kregen de indruk, dat vooral bij langdurig bestaande anaemie het aantal sideroblasten het hoogst

was. Bij 10 personen, geobserveerd tijdens of na een loodkoliek zagen BERITIC, GRGIC en SIREC (1957) meestal niet meer dan 10/100 siderocyten (ijzerhoudende perifere erythrocyten), maar daarentegen toonde een zeer hoog percentage (90%) der normoblasten en erythroblasten positieve Fe-kleuring; dezelfde cel kon zowel basophilie korrels als ijzergranulaties bevatten, de laatste meestal perinucleair gelegen.

BECK, LANINI en BERAUD (1955) zagen gemerkt Fe⁵⁹ even snel opgenomen worden in de erythrocyten van met lood vergiftigde konijnen als in die van contrôledieren, maar bij loodintoxicatie was er wel een verhoogde afzetting van Fe⁵⁹ in milt en beenmerg. Volgens hen zou de opname van Fe in de erythrocyten bij loodintoxicatie normaal verlopen, maar het Fe in de erythrocyten niet voldoende gebruikt worden voor de haemsynthese. Door de toegenomen haemolyse is er een extra afzetting in de milt (zie 2).

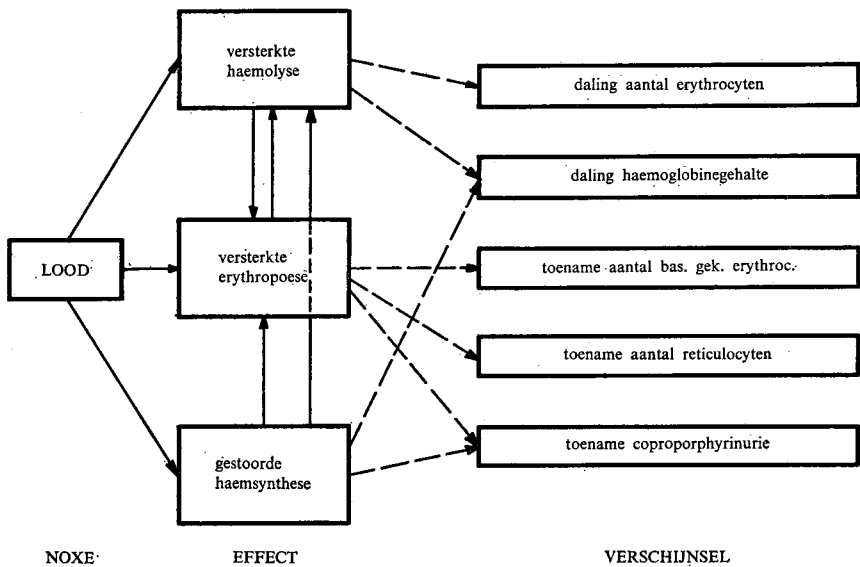
Ook in het serum heeft men verhoogde gehalten aan Fe aangetoond: in 25 gevallen van loodintoxicatie was er bijna steeds een toename van het serum-Fe-gehalte, een daling van de latente bindingscapaciteit, een verhoogd verzadigingspercentage (SAITA, MOREO, PETROCTALI, 1955; GRAZIANI en CALABRO, 1957). CACCURI (1957) verrichtte Fe-belastingsproeven bij loodintoxicatie-patiënten. De Fe-curven na orale Fe-belasting waren afgeplat, na intraveneuze Fe-toediening duidelijk verhoogd. Er zou zowel een gestoorde Fe-utilisatie als -resorptie bestaan. Volgens VAN BEUGEN (1957) vindt men bij ijzergebreksanaemieën een laag verzadigingspercentage en soms een verlaagd serum-ijzer-gehalte, maar bij haemochromatose, pernicioosa en haemolytische anaemieën juist een hoog serum-ijzer-gehalte en hoog verzadigingspercentage. Deze verschijnselen bij loodintoxicatie kunnen teruggevoerd worden op twee factoren: versterkte haemolyse en gestoorde utilisatie van Fe. Het heeft dus geen zin Fe te geven als therapeutikum bij anaemieën door loodintoxicatie.

VERLOOP (1957) wijst er op, dat de subjectieve klachten (vermoeidheid) bij ferriprive anaemieën voor een deel berusten op ijzertekorten in de weefsels; voordat het haemoglobinegehalte duidelijk is gedaald, zijn er al klachten. Nu is het een algemeen beschreven verschijnsel, dat aan lood geëxponeerde personen reeds een duidelijke anaemie (60–70%) kunnen hebben zonder dat zij er subjectief iets van waarnemen (zie V-6). Het is een aantrekkelijke hypothese dat dit verschil zijn verklaring vindt in de overvloed aan beschikbaar ijzer. Opvallend in dit verband is, dat ook bij de pernicioosa de klachten zo laat kunnen optreden.

4.4. Na deze beschrijving van verschijnselen die samenhangen met de stoornis der haemsynthese, zou men zich de vraag kunnen stellen hoe nu eigenlijk het lood in de biochemische processen ingrijpt. Dit is niet bekend. De oude theorie van RIMINGTON (1938) dat het lood specifiek de incorporatie van Fe in het P.P.-skelet zou belemmeren, wordt niet meer aangehangen. Een poging de daling van het haemoglobine quantitief te correleren met de hoeveel-

heid geproduceerde porphyrines, wees er reeds op, dat een dergelijke stoornis de quantitative verhoudingen niet kan verklaren (KENCH, GILLAM, LANE, 1942). Verschillende onderzoekers (ERIKSEN, 1952, 1955; VANNOTTI, 1955; DRESEL en FALK, 1956) geloven, dat het lood al vroeg in de vorming van het porphyrineskelet ingrijpt, aangezien soms ook uroporphyrine en porphybilino-geen ontstaan.

5. Wanneer we het voorgaande *samenvatten*, blijkt de werking van het lood op de haematopoese zeer ingrijpend te zijn. Het lood is verantwoordelijk voor het optreden van een anaemie, als teken van duidelijk gestoorde functie. Deze anaemie, die voorkómen dient te worden, heeft enkele typische kenmerken: de basophilie, de reticulocytose en de coproporphyrinurie. In figuur 5 is nog eens summier weergegeven op welke wijze deze reactieverschijnselen der haematopoese ontstaan en met elkaar samenhangen.



907

Figuur 5. Schematische voorstelling van de beïnvloeding der haematopoese door lood.

HOOFDSTUK V-3

DE BETEKENIS VAN HET AANTAL BASOPHIEL GEKORRELDE ERYTHROCYTEN

1. Tot voor kort was het bepalen van het aantal basophiel gekorrelde erythrocyten de methode bij uitstek, waarop de bedrijfsarts de medisch-preventieve maatregelen baseerde. Vooral HAMEL (1900) heeft aangetoond, dat basophilie der erythrocyten het eerste teken was, waaraan verhoogde loodopname te herkennen viel. Het haemopoetisch apparaat reageert reeds met vorming van deze cellen vóórdat functiestoornissen in de zin van subjectieve klachten of daling van het haemoglobinegehalte optreden. Juist het optreden van basophilie in overigens morphologisch weinig veranderd bloed, zou typisch zijn voor verhoogde loodinwerking. In ons land bestudeerde OORTHUIS (1904) uitvoerig het phaenomeen en al kon hij bij niet-geëxponeerden wel enkele basophiel gekorrelde cellen aantonen, een hoge basophilie ging steeds gepaard met expositie aan lood. VAN EMBDEN en KLEEREKOPER (1904) vonden eveneens een zeer nauw, bijna specifiek verband met verhoogde loodopname.

Ondanks een zeer uitgebreide ervaring, in de literatuur der hierop volgende jaren neergelegd, konden CANTAROW en TRUMPER (1944) slechts constateren, dat er aanzienlijke verschillen in opvatting bestonden betreffende de waarde, die aan het aantal gevonden basophiele cellen als criterium voor intoxicatie toegekend mocht worden. LANE (1949) en BARON (1954) spreken ook later nog terecht van een chaos. De oorzaken van deze chaos zijn te herleiden tot de volgende factoren:

- verschil in methodiek van bepaling (zie V-4),
- verschil in opvatting over het begrip intoxicatie (zie II),
- verschil in doelstelling der preventie: gericht op het voorkómen van duidelijke subjectieve klachten (koliek) of van anaemie (zonder klachten),
- verschil in waardering van het negatieve criterium: afwezigheid van basophilie.

In het volgend overzicht zullen de gegevens uit de recente literatuur sinds CANTAROW en TRUMPER (1944) aan een onderzoek worden onderworpen. De literatuur inzake de methodiek wordt in een afzonderlijk hoofdstuk besproken (zie V-4).

2. Het vóórkomen van basophiel gekorrelde erythrocyten in het periphære bloed is een niet volkomen specifiek criterium voor verhoogde lood-

opname. Toegenomen erythrocytogenesis kan leiden tot het verschijnen van deze cellen: pernicieuze anaemie, haemolytische icterus, leucaemie, CO-intoxicatie (ZORN, 1957), maar in geen dezer gevallen neemt het aantal basophiel gekorrelde cellen in een dergelijke mate toe als na verhoogde loodopname. Men kan dan ook stellen, dat de basophilie *praktisch specifiek* is, d.w.z. dat een duidelijk verhoogde basophilie in de grote meerderheid der gevallen te beschouwen is als een pharmacologisch intoxicatieverschijnsel van loodinwerking. Dit geldt in het bijzonder indien groepen aan lood geëxponeerde werknemers gescreend worden.

Basophilie als zodanig wijst niet op een klinische intoxicatie, maar zij kan een (dreigende) functiestoornis indiceren; op grond van de aanwezigheid van basophiel gekorrelde erythrocyten alleen is bij niet-specifieke klinische verschijnselen niet de diagnose intoxicatie (in klinische zin) te stellen.

Al menen CANTAROW en TRUMPER (1944) nog, op grond van de vroegere literatuur, dat afwezigheid van basophiel gekorrelde cellen bij aanwezigheid van subjectieve klachten niet de diagnose loodintoxicatie hoeft uit te sluiten, de latere schrijvers zijn het er vrijwel allen over eens, dat het niet kunnen aantonen van deze cellen een sterk argument vormt tegen een waarschijnlijk verband tussen aanwezige ziekteverschijnselen en verhoogde loodopname (KEHOE, 1949, 1951). De Commission on Lead Intoxication van de American Public Health Association stelde in 1943 (BELKNAP, 1949), dat, indien geen basophiele korreling aantoonbaar was, er reden bestond tot „grave doubt, whether lead is the agent responsible for an intoxication under study”. Zeer positief laten zich in deze zin ook LANE (1949) en VIGLIANI (1950) uit.

Men bedenke echter:

- de methodiek moet goed zijn (zie V-4);
- de expositie moet niet reeds lang geleden afgebroken zijn; enkele weken, soms maanden, na onderbreking der expositie daalt de basophilie tot de „norm” (zie 6). RAYMOND (1954) zag overigens drie jaren na een acute intoxicatie nog basophiel gekorrelde cellen, maar hij vermeldt niet het aantal;
- tetraaethyl-loodintoxicatie geeft vrijwel nooit basophilie, al vermeldt BARRY (1957) wel een hoog aantal (methode ?) in één geval;
- bij een langdurige expositie kan het aantal basophiele cellen dalen. Dit is een belangrijk, herhaaldelijk geconstateerd verschijnsel. In een experiment, waarin DUVOIR, DÉROBERT en HADENGUE (1947) caviae Pb-acetaat per os gaven, bleek na een aanvankelijk snelle toename op den duur de basophilie te dalen en zelfs sub finem vitae te verdwijnen, ondanks voortgezette Pb-toediening. Een laag aantal basophiel gekorrelde erythrocyten is dus niet altijd een prognostisch gunstig teken. DUVOIR, DÉROBERT, HADENGUE en FALLOT (1946) wezen al eerder op de natuurlijke neiging tot verdwijnen bij voortgezette expositie,

ook bij mensen. De verklaring wordt gezocht in een verminderd regeneratievermogen van het beenmerg. Een daling van het haemoglobinegehalte bij relatief lage basophilie maakt dan ook overplaatsing naar loodvrij werk dringend noodzakelijk (LANE, 1949). Het beschreven verschijnsel levert een argument op om de preventie niet geheel op het aantal basophilie gekorrelde erythrocyten te baseren, wil men niet voor onaangename verrassingen geplaagd worden. Hetzelfde geldt voor de bepaling van het aantal basophile aggregaten (zie V-4). McCORD, HOLDEN, JOHNSTONE (1935) wijzen er dan ook op, dat deze laatste methode minder geschikt is om chronische stadia van loodintoxicatie op te sporen. Toch moet de nadruk worden gelegd op het feit, dat het bovenstaande vooral geldt voor zeer langdurige expositie met niet acute ziekteverschijnselen. De loodkoliek gaat vrijwel steeds gepaard met een duidelijk verhoogde basophilie;

- de basophilie zal kunnen ontbreken bij de zeer chronische functiestoornissen: hypertensie, nephrosclerose, als de expositie reeds geruime tijd onderbroken is geweest.

Samenvattend kan gesteld worden, dat een verhoging van het aantal basophilie gekorrelde erythrocyten praktisch specifiek is voor verhoogde loodopname, dat dit symptoom alleen niet de diagnose klinische intoxicatie wettigt, maar dat afwezigheid aan de diagnose van recente floride loodintoxicatie moet doen twijfelen, mits de onderzoekstechniek adaequaat is.

3. Het merendeel der schrijvers heeft lange tijd de basophilie beschouwd als een zeer belangrijk vroegoptredend verschijnsel, zich kenbaar makend voordat subjectieve klachten of daling van het haemoglobinegehalte optreden. Het symptoom is reeds beschreven binnen 48 uren na intraveneuze toediening van lood (CANTAROW en TRUMPER, 1944). Bij experimentele of industriële expositie is er eerst een betrekkelijk snelle toename van basophilie en reticulocytose met een top in de tweede tot en met de vierde maand; daarna is er een daling, die echter pas bij zeer langdurige expositie of bij een vroegtijdige uitputting van het beenmerg tot lage, respectievelijk „normale” waarden zal gaan. Het tijdstip van de top en de mate van daling hierna houden verband met de expositie-intensiteit. Treedt de daling niet op, dan is het gevaar voor acute klinische intoxicatie groot.

Sommige schrijvers leggen er de nadruk op, dat er een aanzienlijke variatie zou bestaan binnen de dag en ook tussen verschillende dagen, volgens CANTAROW en TRUMPER (1944) vooral bij lage waarden van basophilie. MINDEN en OPITZ (1957) vermelden zelfs een variatie van 12.2⁰/₀₀—22.8⁰/₀₀ en van 6.0⁰/₀₀—12.5⁰/₀₀ (methode Manson-Schwarz) binnen één dag, waarbij het maximum meestal in de ochtend zou liggen. DUVOIR, DÉROBERT, HADENGUE en FALLOT (1946) zagen ook wel eens een opmerkelijke instabiliteit, maar in het merendeel der gevallen lag de spreiding

toch binnen vrij nauwe grenzen, waarbij de maximum afwijkingen meestal naar de negatieve kant gericht waren. Alleen VILLAUMÉ, MENIEL, LAMBERT en DELEPLANQUE (1957), die sterk de nadruk leggen op de intra-individuele dagvariatie, geven de betrouwbaarheid van hun methodiek (methyleenblauw of May Grünwald-Giemsa met pH 8.6) aan: de spreiding zou 5% bedragen, berekend op grond van telling van vier uitstrijkjes per persoon bij zes werknemers. Indien onder deze spreiding de dubbele standaarddeviatie wordt verstaan en deze zou gelden voor iedere hoogte van basophilie, zou de betrouwbaarheid verrassend hoog zijn (per 10.000 erythrocyten bijvoorbeeld 20 basophilie gekorrelde cellen geteld, met een variatie tot 19, respectievelijk 21 cellen). Bij 20 door hen onderzochte personen vinden zij binnen één werkdag in de helft der gevallen een variatie in de basophilie, bijvoorbeeld 0 tot 2500/mill, of 900/mill. tot 4100/mill. Evenals vele andere schrijvers geven zij de basophilie op in aantallen per miljoen erythrocyten; een variatie van 100 tot 300 per miljoen komt overeen met een variatie van 0.1 tot 0.3‰, wat, hoewel in wezen hetzelfde, toch minder indrukwekkend is.

De betekenis van de variatie, zowel biologisch als van de methodiek afhankelijk, kan verder slechts worden beschouwd tegen de waarde, die aan een bepaald getal mag worden toegekend. Het is duidelijk, dat men zich nooit mag baseren op starre normen, op dode getallen. Het *verloop van de basophilie in de tijd*, de vorm van de curve, is veel belangrijker voor de beoordeling van de reactie van een individu dan de éne waarde op een bepaald ogenblik.

Vooraf LANE (1931, 1936, 1949), SANDERS (1943) en BARON (1954) wijzen op de betekenis van de grofheid der basophile punctaties. Grove korreling wijst op een sterke reactie der haematopoese.

4. Er is een duidelijk *verband* tussen toename van het aantal basophilie gekorrelde erythrocyten en verhoogde *expositie* aan lood. Dit wil niet zeggen, dat er een rechtlijnig verband is tussen basophilie en ernst der klinische verschijnselen (CANTAROW en TRUMPER, 1944). De subjectieve klachten bij loodintoxicatie berusten grotendeels niet op de beïnvloeding der haematopoese, maar op een directe werking van het lood op verschillende orgaansystemen (zie III). Kortdurende zeer hoge expositie kan ernstige afwijkingen ten gevolge hebben zonder dat de basophilie reeds duidelijk is verhoogd, terwijl de chronische intoxicatieverschijnselen (paralyse, hypertensie, nephrosclerose) om bovenvermelde redenen vaak gepaard gaan met lage basophilie. Gezien de inter- en intra-individuele variabiliteit is een hoge correlatie ook niet te verwachten. BELKNAP (1940, 1949) en met hem vele anderen leggen sterk de nadruk op de betekenis van de basophilie-curve: een snelle stijging wijst met zekerheid op een naderende intoxicatie (in klinische zin). Er is zeker een correlatie tussen het *verloop* van de basophilie en de ernst van *klinische intoxicatieverschijnselen*, be-

halve na zeer langdurige expositie. Soms zet de stijging van de basophilie zich nog voort tot na het optreden van een koliek, om dan na één week sterk te dalen, indien de expositie onderbroken is (WILENTZ, 1946; MOREL, ROCHE en BARON, 1954).

Heeft men voor de beoordeling van de mate van reactie van een individu met veel meer factoren rekening te houden dan alleen met de basophilie, uit de gemiddelde basophilie van een groep werknemers valt een redelijke indruk te krijgen van de expositie en de beïnvloeding door lood. Door een gemiddelde kan een bepaalde afdeling of een groep gekarakteriseerd worden. LAMBIN en BASÉIL (1950) bijvoorbeeld noemen de hygiënische omstandigheden „uitstekend”, indien de gemiddelde basophilie van een groep $0-0.5\%$ (met sporadisch $< 1\%$) bedraagt, „voldoende” bij $0-1.2\%$ (met sporadisch $< 2.5\%$) en „slecht”, indien er veel waarden $> 1.4\%$ zijn (methode Manson-Schwarz).

Bij groepen werknemers met respectievelijk 100, 80 en 60% Hb zag GOLDBLATT (1955) een aantal basophiel gekorrelde cellen, vermeerderd met het aantal polychromatische cellen, van $0-6\%$, $0-16\%$, respectievelijk $\geq 12\%$. Voor het individu echter treedt de stijging van de basophilie in het algemeen veel eerder op dan de haemoglobinedaling. EGLI, KAPP, MARMET en GRANDJEAN (1956, 1957) en GRANDJEAN (1956) behoren tot de weinigen, die veelvuldiger een anaemie ($< 80\%$) dan een basophilie aantreffen (onderzoek van 94 werknemers in Zwitserse accu- en pigmentfabrieken); zij verwaarlozen echter een basophilie $< 1\%$; waarden bij een contrôlegroep en de gebezigde methodieken geven ze niet aan.

Als groepsgemiddelde bestaat er een redelijke correlatie tussen de basophilie en andere laboratoriumgegevens, zoals DRESEN (1943) en MALOOF, BAVLEY en BOYLEN (1954) nog eens weer aantoonde. Hoe hoger de expositie, hoe beter de correlatie. Voor het individu gaat dit niet steeds op.

5. Gezien de nauwe relatie, die er bestaat tussen basophilie en reticulocytose, is het zinvol zich af te vragen, welke betekenis de bepaling van het aantal *reticulocyten* heeft. CANTAROW en TRUMPER (1944) citeren verschillende schrijvers, die reticulocytose als allereerste reactieverschijnsel zagen optreden, nog vóór de basophilie. Volgens sommigen zou het bepalen van de reticulocytose daarom te verkiezen zijn boven dat van de basophilie s.s. Volgens BAIKIE en VALTIS (1954) zou het aantal reticulocyten in het algemeen ongeveer tweemaal het aantal basophiel gekorrelde cellen bedragen. De methode der basophilie aggregatie (McCORD, HOLDEN en JOHNSTON, 1935) berust in wezen op het tellen der reticulocyten (JONES, 1933). Reeds is er op gewezen, dat bij chronische expositie deze methodiek minder bruikbaar zou zijn. Weinig onderzoekers hebben als routinemethode de bepaling van de reticulocytose gekozen, omdat de methodiek bezwaarlijker is (vitaalkleuring vereist direct onderzoek) en vooral omdat de reticulo-

cytose minder specifiek is. BARON (1954) acht de waarde van de reticulocytose zeer dubieus, ook al omdat zij in een eigen onderzoek bij 10 personen meestal normale waarden vond, evenals FLORIS, MUNTONI en CAU (1952). DE LANGEN (1947) wijst er op, dat de reticulocytose bij lood-intoxicatie nooit zo sterk is gestegen als bijvoorbeeld bij haemolytische icterus, waar zelfs in de rustige fasen aantallen van 100–200‰ kunnen optreden.

6. Reeds vele jaren zijn er pogingen gedaan „normen”, „gevangengrenzen”, „intoxicatiecriteria”, „indicatoren voor overplaatsing” enz. vast te stellen. CANTAROW en TRUMPER (1944) citeren een reeks waarden, lopend van 0.07‰–2‰, ieder gebezigd als toetssteen voor de aanwezigheid van een toxisch effect. LANE (1949) geeft een lijst van „danger levels”, variërend van 0.01–3‰. In tabel 1 zijn enkele opgaven uit de laatste jaren bijeengebracht. Eenheid van opvatting is ook nu nog niet aanwezig. Naast de methodiek lijkt vooral ook het criterium, waarop men de preventie richt, bepalend te zijn voor de hoogte van de gevangenniveaus. LAMBIN en BASÉIL (1950) bijvoorbeeld bepaalden slechts de basophilie en niet het haemoglobinegehalte; zij wilden de subjectieve verschijnselen van loodintoxicatie voorkomen. Indien men zich echter richt op het voorkomen van de anaemie, die op zichzelf geen klachten hoeft te geven, zal de gevangengrens vermoedelijk lager komen te liggen.

Het feit, dat vele Duitsers (HEIDEPRIEM, 1952; BUCKUP, 1955; TELEKY, 1955) op grond van de overweging, dat de variabiliteit der basophilie te groot is om quantitative bepalingen zinvol te doen zijn, semi-quantitatieve schatting aanbevolen hebben, maakt de verwarring nog groter. TELEKY (1955) beveelt bijvoorbeeld de volgende indeling aan: 0 bas. per preparaat: „negativ”; enige bas. per preparaat: „vereinzelt”; 8–10 bas. per preparaat: „spärlich”; 1 bas. in vele gez. velden: „mittel”; 1 bas. in bijna ieder gez. veld: „reichlich”; meer dan 1 bas. per gez. veld: „massenhaft”. Indien men echter semi-quantitatief telt, zal men minder goed de verloopscurve van de basophilie kunnen noteren. De meeste schrijvers houden zich dan ook aan quantitative bepaling.

Overigens dient men niet te vergeten, dat geringe vergelijkbaarheid van de verschillende gevangengrenzen niet uitsluit, dat iedere schrijver voor zijn eigen werk terdege grote steun kan hebben aan „zijn” gevangengrens. Het wordt echter bezwaarlijk, indien men een grens in de wet vast gaat leggen: een besluit van 12 December 1948 in Frankrijk bepaalt, dat 10 bas./100 leuc. een „seuil d'alarme” is, die mutatie geïndiceerd maakt. ALBAHARY (1953) wijst er op, dat deze bepaling weinig zinvol is, daar niet tevens de methodiek aangegeven is; bovendien oordeelt hij, evenals GANDOIS (1958), DESOILLE (1955) en BARON (1954), dat deze grens te laag gesteld is.

Het is in de loop der jaren wel duidelijk geworden, dat ook basophilie gekorrelde erythrocyten bij niet geëxponeerde personen kunnen voor-

komen. Het aantal is dan echter niet groot en de korreling is niet grof. SANDERS (1943) bijvoorbeeld vond bij onderzoek van ruim 2300 personen bij 67.5% geen basophile korreling, bij 9.5% echter waarden $> 0.5\%$, het gemiddelde bedroeg 0.374% . Toen hij een aantal personen dagelijks gedurende langere tijd observeerde, bleek dat iedereen van tijd tot tijd wel eens enkele basophiel gekorrelde cellen in zijn bloed had. Bij de Belgische bevolking, indien niet aan lood geëxponeerd, zou maximaal 0.5% basophiel gekorrelde erythrocyten in het perifere bloed aantoonbaar zijn (LAMBIN en BASÉIL, 1950). Enkele andere onderzoeken, die waarden in dezelfde orde van grootte aangeven, zijn in tabel 1 vermeld.

Voor hen die nog niet de bepaling der coproporphyrine-uitscheiding opgenomen hebben in het preventief-geneeskundig onderzoek, is ook nu nog de basophilie het meest „gevoelige, nauwkeurige, veelvuldig voorkomende, betrouwbare, gemakkelijk te bepalen, objectieve” reactiesymptoom van verhoogde loodopname (DESOILLE, 1955; ALBAHARY, 1953).

7. In een *eigen onderzoek* zal worden nagegaan of ook na invoering van de bepaling der coproporphyrinurie aan het tellen van het aantal basophiel gekorrelde cellen nog dezelfde waarde moet worden toegekend, en zo ja, of er een „gevarengrens”, een „maximum tolerable limit”, kan worden aangegeven. Tevens zal de praktische specificiteit worden onderzocht, alsmede ook de volgens sommigen bestaande sterke variabiliteit. De betekenis van de reticulocytose als criterium zal eveneens een onderwerp van onderzoek vormen.

TABEL 1. Normen en grenswaarden van het aantal basophil gekorrelde erythrocyten

schrijver	jaar van publicatie	onderzoek-methode	waarde gevonden bij niet-geëxponeerden	grenswaarden
TEN BERG	1941	Romanowsky	—	> 1 ⁰ / ₀₀ is zeker pathologisch
SANDERS	1943	methbl.	gem. 0.374 ⁰ / ₀₀	groepsgemiddelde $\geq$ 1 ⁰ / ₀₀ wijst op verhoogde opname
LAMBRECHTS, NIZET, LE FÈVRE, DU MARCHIN	1946	methbl.-do.veld	$\leq$ 2.0 ⁰ / ₀₀	—
BERG	1948	methbl.	$\leq$ 0.4 ⁰ / ₀₀	$\geq$ 1 ⁰ / ₀₀ is een zeker teken van intoxicatie
DUVOIR, DÉROBERT,				
HADENGUE	1948	methbl.	—	1 bas./g.v. (5 ⁰ / ₀₀) gedurende 1 mnd. indiceert tot overplaatsing
RODIER	1948	methbl.	—	1 bas./10 g.v. (0.5 ⁰ / ₀₀) is criterium voor intoxicatie
BELKNAP	1949	Romanowsky	< 0.7 ⁰ / ₀₀	> 1 à 2 ⁰ / ₀₀ wijst op verhoogde opname
MAYER	1949	—	—	> 10 bas./100 leuc. (0.2—0.3 ⁰ / ₀₀) is verdacht voor verhoogde opname
LANE	1949	methbl.-do.veld	bij 8% der personen 1 à 3 ⁰ / ₀₀	1—5 ⁰ / ₀₀ wijst op licht verhoogde opname
LAMBIN, BASÉIL	1950	methbl.	< 0.5 ⁰ / ₀₀	> 2.5 ⁰ / ₀₀ indiceert tot overplaatsing
HAGEN	1952	—	—	0.3—0.5 ⁰ / ₀₀ is verdacht voor te hoge opname; > 0.5 ⁰ / ₀₀ indiceert tot overplaatsing
BARON	1954	Romanowsky	—	0.1—1 ⁰ / ₀₀ wijst op licht verhoogde opname; 1—2.5 ⁰ / ₀₀ wijst op sterk verhoogde opname; > 2.5 ⁰ / ₀₀ indiceert tot overplaatsing
DÉROBERT	1954	methbl.	—	$\geq$ 20 bas./100 leuc. (0.4—0.6 ⁰ / ₀₀) wijst op duidelijk verhoogde opname
REINL	1954	—	—	0.5—0.7 ⁰ / ₀₀ noodzaakt tot verhoogde waakzaamheid; > 1 ⁰ / ₀₀ indiceert tot overplaatsing
BAADER	1954	methbl.	—	$\geq$ 0.5 ⁰ / ₀₀ is bewijzend voor verhoogde opname
PARTKE	1955	methbl.	—	1—10 ⁰ / ₀₀ indiceert tot overplaatsing; > 10 ⁰ / ₀₀ teken van dreigende intoxicatie
ENNEKING	1956	—	—	> 1 ⁰ / ₀₀ is pathologisch
JIMENEZ	1956	—	—	0.7—0.8 ⁰ / ₀₀ is „grenswaarde”
MOESCHLIN	1956, 1958	methbl. of Romanowsky	< 0.5 ⁰ / ₀₀	1—10 ⁰ / ₀₀ wijst op verhoogde opname; 10—20 ⁰ / ₀₀ wijst op dreigende intoxicatie
FRANCHETEAU	1957	—	—	> 0.0 ⁰ / ₀₀ noodzaakt tot extra contrôle; > 30/100 leuc. (0.6—0.9 ⁰ / ₀₀) indiceert tot overplaatsing
MINDEN, OPITZ	1957	methbl.	< 0.5 ⁰ / ₀₀	0.5—10 ⁰ / ₀₀ wijst op verhoogde opname; > 10 ⁰ / ₀₀ is een bewijs voor intoxicatie
GANDOIS	1958	methbl.	—	1 ⁰ / ₀₀ is waarschuwingssignaal; $\geq$ 2.5 ⁰ / ₀₀ indiceert tot overplaatsing

HOOFDSTUK V-4

DE METHODE OM HET AANTAL BASOPHIEL GEKORRELDE ERYTHROCYTEN TE BEPALEN

1. Het belang van een goed *gestandaardiseerde methodiek* wordt door verschillende vooraanstaande deskundigen op het gebied der industriële loodintoxicatie sterk op de voorgrond geplaatst. De zeer positief gestelde bewoordingen van MACHLE (1947), LANE (1949), VIGLIANI (1950) en TELEKY (1955) kunnen het best weergegeven worden met die van BAADER (1954): „Hauptsache ist dass sich der Untersucher auf eine Methode übt, da Wechsel der Färbung die Ergebnisse stark beeinflusst”. Hierin komt direct al uit, waarom de onderzoeker zich een bepaalde methodiek eigen dient te maken en deze steeds op dezelfde wijze toe moet blijven passen. Het bevreemdt dan ook, dat de handboeken geschreven door PATTY (1948), FAIRHALL (1949), KOELSCH (1954) en MEREWETHER (1956) en zelfs CANTAROW en TRUMPER (1944) wel wijzen op de waarde van de telling der basophiel gekorrelde erythrocyten, maar ten aanzien van de methodiek geen richtlijnen geven. In ons land geven GORTER en DE GRAAFF (1947) en DE VRIES (1947) evenmin de kleurmethoden aan.

2. Bestudering der literatuur doet zien, dat talrijke methoden aangegeven zijn voor kleuring der basophiele korreling, hetzij in opzet verschillend, hetzij onderling slechts variërend in bijzonderheden. Gepoogd zal worden een overzicht te geven van de basismethoden; op de details, die herhaaldelijk bij iedere schrijver weer anders liggen, kan slechts gedeeltelijk worden ingegaan.

2.1. Kleuring met de ROMANOWSKY-kleurstoffen: In deze groep vallen de kleuringen volgens LEISHMAN (methylenazur-eosine, opgelost in methylalcohol), GIEMSA (methylenazur-eosine + methyleenblauw-eosine, opgelost in glycerine en methylalcohol), MAY-GRÜNWALD (methyleenblauw-eosine, opgelost in methylalcohol), JENNER (modificatie van May-Grünwald) en PAPPENHEIM (kleuring volgens May-Grünwald gecombineerd met die volgens Giemsa). Al deze kleuringen geven rose-rode erythrocyten met een blauw-paarse basophiele korreling. Ze worden meestal gebruikt voor de differentiële kleuring van het witte bloedbeeld. De kleuring volgens deze methoden zou dus als het ware alle inlichtingen kunnen verschaffen, die rood en wit bloedbeeld te zien geven, ware het niet, dat t.a.v. de telling der basophiele korreling ernstige bezwaren aan het licht zijn gekomen: afhankelijkheid van de pH der kleurstoffen, waardoor de kleurbaarheid der basophiele substantie beïnvloed wordt (zie 3.3 en 4). De

kleuring met Romanowsky-kleurstoffen wordt in het algemeen weinig toegepast, behalve door BARON (1954).

2.2. Kleuring met *toluïdineblauw*: JONES (1933) beveelt aan de kleuring volgens SUSSMAN-WEINDEL (toluïdineblauw 0.5 g, borax 0.5 g, Löffler methyleenblauw 5 cc, aq. dest. ad 100). Het voordeel zou zijn, dat zowel de polychromasie en de basophile korreling als het witte bloedbeeld goed tot hun recht komen. McCORD, HOLDEN en JOHNSTON (1935) vermelden echter, dat toluïdineblauw-kleuring geen uniforme resultaten geeft, daar het kleurend vermogen sterk wisselt bij verschillende monsters. LAVERGNE, TROCHARD en FOURNIER (1953) achten het een voordeel, dat de pH de kleurbaarheid niet beïnvloedt, en ook DEROBERT (1954) acht deze kleurmethode zeer goed.

2.3. Kleuring met *alkalische methyleenblauw-oplossing*: De meeste onderzoekers blijken de voorkeur te geven aan kleuring met een alkalisch gemaakte oplossing van methyleenblauw. Talrijk zijn echter de modificaties in kleurings-tijd, sterkte van methyleenblauw-oplossing en aard van alkalisering. Voor dit laatste bestaan twee methoden:

1) alkalisering met NaOH of KOH; de kleurbaarheid door methyleenblauw wordt hierdoor sterk bevorderd, waardoor deze in grote verdunning gebruikt kan worden. Twee voorbeelden van bekende methoden zijn:

a) kleuring volgens HAMEL (1900): een dun uitstrijkje wordt na drogen 3-5 min. gefixeerd in absolute alcohol; daarna enkele seconden kleuring met enige druppels Löffler's methyleenblauw (1.5% oplossing in aethylalcohol, die in met KOH gealkaliseerd aq. dest. wordt verdund tot 0.5%); vervolgens afspoelen met water en drogen. BAADER (1954) modificeert deze kleuring als volgt: fixatie in methylalcohol; vervolgens kleuren gedurende korte tijd met Löffler's oplossing, 1 op 8 verdund met aq. dest. (geeft verdunning van methyleenblauw 1 : 1600). Een dergelijke methodiek wordt, behoudens geringe wijzigingen, door velen aanbevolen: ALBAHARY (1953), DEROBERT (1954), BRÜNE (1955). Volgens TELEKY (1955) is deze methode niet alleen technisch het meest eenvoudig, maar ook het meest waardevol in de praktijk, juist omdat ze meer onafhankelijk is van subjectieve interpretaties dan andere en minder wisselende resultaten geeft bij kleine verschillen in de kleuring.

Vele Amerikanen doen het iets anders: SANDERS (1943) dompelt het preparaat gedurende 2-3 seconden in 0.25% oplossing van methyleenblauw in methylalcohol, waaraan per 100 cc is toegevoegd 0.1—1.0 cc 1% oplossing van NaOH in methylalcohol (dit geeft verdunning van methyleenblauw 1 : 400).

b) Kleuring volgens MANSON-SCHWARZ: LAMBRECHTS, NIZET, LE FEVRE en DU MARCHIN (1946) geven het volgende recept:

stamoplossing I : 100 cc aq. dest. + 2 gr acid. boric. + 1 gr methyleenblauw; stamoplossing II: 0.28 gr NaOH in pastilles oplossen in 10 cc aq. dest.

Voor het gebruik worden 6 dr. van oplossing I gemengd met 8 dr. van oplossing II, welk mengsel wordt aangevuld tot 10 cc met aq. dest. Het tevoren 3-5 min. in methylalcohol gefixeerde preparaat wordt gedurende 5 seconden met dit mengsel gekleurd (methyleenblauw-verdunning ong. 1 : 4000). Volgens genoemde schrijvers en volgens BASTENIER (1947) geeft deze wat meer bewerkelijke methode zeer fraaie beelden.

2) alkalisering met zouten:

bicarbonas natrius (LANE, 1931 en 1949),

borax (Na-tetra boricum: $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (McCORD, HOLDEN, JOHNSTON, 1935),

carbonas kalicus (AUB, FAIRHALL, MINOT, REZNIKOFF, 1926).

De concentratie van het methyleenblauw is nu sterker (1 : 50 à 1 : 200), de kleuringstijd vaak iets langer.

De kleuring met methyleenblauw geeft lichtblauwe erythrocyten met donkerblauwe basophile korreling te zien.

3. *Invloed van verschillende factoren op het kleurend vermogen.*

3.1. *Indrogen van het preparaat*

MCCORD, HOLDEN en JOHNSTON (1935) schrijven, dat de cellen na 12 uur niet meer toegankelijk zijn voor de basische kleurstof; voor hun methodiek (ongefixeerd preparaat, zie 5) moet echter de minimum droogtijd 1 uur zijn, daar anders de cellen door de kleurstof worden weggespoeld. Volgens VIGLIANI (1950) heeft SAITA gevonden, dat in vochtige kamers langzaam gedroogde preparaten een hoger aantal basofiel gekorrelde cellen te zien geven dan snel aan de lucht gedroogde. LAVERGNE, TROCHARD en FOURNIER (1953) zagen een gedeelte van de basophile korreling binnen 1 dag verdwijnen, als niet spoedig het preparaat werd gefixeerd; dit zou vooral gelden voor met oxalaat onstolbaar gemaakt bloed.

3.2. *Fixatiemiddel*

ALBAHARY (1953) adviseert absolute aethylalcohol te gebruiken, daar methylalcohol vaak onzuiver zou zijn; vandaar wordt door anderen de raad gegeven steeds met goede acetonvrije methylalcohol te fixeren.

3.3. *pH*

LAVERGNE, TROCHARD en FOURNIER (1953) vonden, dat bij een pH van 6.8 een kleuring volgens May Grünwald-Giemsa een groot deel van de basophile korreling niet zichtbaar deed worden; pas bij een pH van 7.8 à 8.5 ontstonden er met andere methoden vergelijkbare waarden; deze invloed van de pH was niet aanwezig bij kleuring met toluidineblauw.

4. *Vergelijkende onderzoeken met verschillende kleurmethoden.*

SCHWARZ en HEFKE (1923) vonden met kleuring volgens Leishman, respectievelijk May Grünwald 38.6%, respectievelijk 41.6% van de basofiel gekorrelde erythrocyten, die met de kleuring volgens Hamel zichtbaar waren. WHITBY en BRITTON (1933) vonden eveneens met Leishman-kleuring ongeveer de helft, indien vergeleken met een methyleenblauw-methode. LAMBIN en BASÉIL (1950) onderzochten 50 preparaten, dubbel afgenomen en gekleurd; bij kleuring volgens Pappenheim was de basophilie gemiddeld 14.78 per 40 gez. velden, terwijl bij kleuring volgens Manson-Schwarz gemiddeld 25.94 per 40 gezichtsvelden werden gezien. ALBAHARY (1953) komt eveneens tot een verschil van een factor 2, indien hij de Pappenheim-methodiek (pH 6.8 !) vergelijkt met een methyleenblauw-kleuring.

Al de genoemde schrijvers vinden dus ongeveer de helft van het aantal basophiel gekorrelde erythrocyten, indien de kleuring plaatsvindt met Romanowsky-kleurstoffen. Slechts ALBAHARY vermeldt de pH, maar vermoedelijk zullen de overigen ook bij een dergelijke pH hebben gekleurd, daar deze de normale zuurgraad is voor kleuring van het witte bloedbeeld.

De preparaten zijn in de gerefereerde onderzoeken alle in het lichtveld geteld.

5. *Het kleuren van ongefixeerde preparaten.*

Een principieel andere weg dan onder 2 is aangegeven, wordt door verschillende Amerikaanse onderzoekers ingeslagen. Zij gaan uit van het standpunt, dat de reticulocyt, de polychromatische cel en de basophiel gekorrelde cel alle een uitdrukking zijn van een zelfde gebeuren (zie V-2). Indien nu de doorgankelijkheid van het celmembraan groot is, zal niet alleen de basophiel gekorrelde cel, maar ook de polychromatische cel en de reticulocyt de kleurstof opnemen. Fixatie van het preparaat wordt daardoor vermeden en de kleuring geschiedt met een waterige oplossing van methyleenblauw. Zichtbaar worden nu aggregaten van grove korrels of fijne netwerken; de celmembranen zijn niet meer te onderscheiden. Deze methode, de „*basophilic aggregation test*”, is vooral gepropageerd door JONES (1933), MCCORD, HOLDEN en JOHNSTON (1935) en HYLER en BRADLEY (1938). MCCORD en HYLER c.s. kleuren gedurende 10 minuten met een methyleenblauw-oplossing (1 : 50), alkalisch gemaakt met borax, terwijl JONES de voorkeur geeft aan de kleuring volgens Sussman-Weindel (zie 2.2.). Doordat gewoonlijk het preparaat half wordt gefixeerd, kan op het gefixeerde gedeelte de eigenlijke basophilie worden geteld en op het ongefixeerde de basophiele aggregatie.

De uitkomsten volgens deze methode zijn in het geheel niet te vergelijken met die volgens de andere methoden verkregen; de waarden kunnen ongeveer 10 maal zo hoog liggen.

TELEKY (1955) verwerpt deze methodiek, die overigens op het continent geen ingang heeft gevonden, op grond van het onderzoek van PEARLMAN en LIMARSI (1938). Deze vonden, dat de afwijking der uitkomsten van door drie onderzoekers getelde preparaten gemiddeld 49.5% bedroeg; zelfs bij een tweemaalige uittelling door dezelfde onderzoeker waren de verschillen 27.8%. TELEKY vermeldt niet de absolute waarde van de basophilie, waarop deze spreiding betrekking had, en evenmin het aantal getelde velden.

6. *De verlichting van het preparaat.*

6.1. In het voorgaande is stilzwijgend voorbijgegaan aan de verlichting van het preparaat. Het is echter een factor, die het aantal zichtbare basophiele cellen zeer sterk beïnvloedt. Vooral in de laatste jaren wordt geprobeerd profijt te trekken van een bijzondere belichtingswijze: de *donker-*

*veld*techniek. Het zijn vooral NIZET (1944), LAMBRECHTS, NIZET, LE FÈVRE, DU MARCHIN (1946), BASTENIER (1947), LANE (1949) en in de laatste tijd SCHIÖTZ (1954) en BRÜNE (1955), die deze techniek propageren. Een met methyleenblauw gekleurd preparaat (de Romanowsky-kleuring leent er zich minder goed voor) geeft een totaal ander beeld dan men in het lichtveld gewend is. De basophile korrels in de erythrocyten buigen het dwars invallende licht af en zijn te zien als lichtende puntjes op een donkere achtergrond omgeven door een lichtende cirkel (het erythrocytenmembraan).

Als criterium voor een basophil gekorrelde cel geven LAMBRECHTS, NIZET, LE FÈVRE en DU MARCHIN (1946) aan:

1. meer dan 4 à 5 granulaties per cel;
2. afwezigheid van granulaties in naburige cellen of tussen de cellen in (om artefacten uit te sluiten);
3. regelmatige verdeling van de punctaties in de cel.

Volgens de genoemde schrijvers zijn de voordelen van de donkerveld-techniek evident:

1. het onderzoek van het preparaat is veel minder afhankelijk van de gezichtsscherpte;
2. in het lichtveld moet men zoeken naar de basophile punctaties, maar hier dringen ze zich zonder meer op aan het oog;
3. dientengevolge is het onderzoek minder vermoeiend;
4. de tijd benodigd om een preparaat af te zoeken is sterk verkort;
5. de zekerheid, waarmee een cel kan worden gekarakteriseerd als basophil gekorrelde erythrocyt, is veel groter, waardoor de betrouwbaarheid toeneemt.

ALBAHARY (1953) vermeldt als bezwaar, dat het preparaat steeds verhit zou worden bij donkerveldbelichting, hetgeen overigens geen enkele andere auteur noemt. Allen wijzen er op, dat de donkerveldbelichting veel meer gekorrelde cellen zichtbaar maakt, zodat de waarden niet vergelijkbaar zijn met die in lichtveld verkregen. De cellen met fijne korreling worden alleen in het donkerveld waargenomen. Dit lijkt nu het zwakke punt. LAMBIN (1952) zegt dan ook, dat de methode verliest aan specificiteit, wat ze wint aan gevoeligheid. De grovere korreling is immers meer specifiek voor de loodabsorptie dan de fijne korreling, die ook bij niet geëxposeerden herhaaldelijk te vinden is. De waarde van de donkerveldmethode staat of valt dan ook met de mogelijkheid op dit punt tot een oplossing te komen (zie 8).

6.2. *Fluorescentiemicroscopie*

PESCH en LEMKE (1941) hebben getracht met een fluorescentiemicroscop de basophilie te onderzoeken. Ze behandelden eerst het preparaat met alcoholische aluminium-morine oplossing, waarna het met methyleenblauw werd ge-

kleurd. In de fluorescentiemicroscoop bleek de basophile korreling niet zichtbaar; wel de kernen van de normoblasten. Deze methodiek heeft voor praktisch onderzoek geen nieuwe wegen geopend.

6.3. *Phasecontrastmicroscopie*

Het spreekt welhaast vanzelf, dat men heeft getracht de basophile korreling te onderzoeken in het ongefixeerde en ongekleurde preparaat. Volgens MOESCHLIN (1949), ALBAHARY (1953), ACKERMAN en BELLION (1955) is de substantia reticulo-filamentosa pas na kleuring te zien. Volgens WASSERMANN, BUGEAG, MIHAIL en COJOCARU (1957, 1958) daarentegen waren in hun dier-experiment (konijnen, 1% Pb-acetaat intraveneus, 5 mg Pb/kg per dag) wel de basophile korrels aantoonbaar zonder kleuring of fixatie: in latere stadia der intoxicatie zagen ze bovendien onregelmatige contouren der erythrocyten en vacuolenvorming, ook in de niet basophiel gekorrelde cellen. Als bezwaar van deze methode werd gevoeld, dat binnen één uur na het afnemen van bloed het preparaat bekeken moet worden.

7. *Telmethode en statistische betrouwbaarheid*

7.1. *Telmethode:*

De basophiel gekorrelde erythrocyten kunnen worden geteld per:

1. *gezichtsveld*. Deze methode moge zijn nut hebben voor de practicus, die slechts zijn eigen cijfers onderling vergelijkt, voor wetenschappelijk onderzoek is ze onbruikbaar door de variatie in de vergroting en de dikte van uitstrijken, waardoor het aantal cellen per gezichtsveld zeer kan wisselen (DÉROBERT, 1954; ALBAHARY, 1953).
2. *aantal erythrocyten*. De erythrocyten worden per gezichtsveld geteld, het aantal basophiel gekorrelde cellen hierop berekend. Daar het niet doenlijk is voor elk gezichtsveld alle cellen te tellen, nemen de onderzoekers genoegen met het schatten van het aantal erythrocyten per veld, welke schatting berust op een eerder gedaan aantal waarnemingen (SANDERS, 1943; LANE, 1949; BRÜNE, 1955). Exact is deze methode niet, maar ze geeft toch beter vergelijkbare waarden dan de telling per gezichtsveld. Het preparaat moet gelijkmatig zijn uitgestreken en duidelijk afwijkende velden worden niet onderzocht.
3. *honderd leucocyten*. Het zijn alleen Franse onderzoekers, die deze methode, waaraan zich ook de Franse wet houdt, propageren. ALBAHARY (1953) acht deze wijze van tellen het meest betrouwbaar, vooral ook omdat, indien werkelijk per 100 leucocyten wordt geteld, het aantal onderzochte velden groter is dan bij een telling per bijvoorbeeld 10.000 erythrocyten. Over de variabiliteit, die voor het aantal leucocyten per mm^3 toch groter is dan voor het aantal erythrocyten per mm^3 , spreken deze schrijvers niet. BARON (1954) keert zich echter juist om bovengenoemde reden tegen deze methodiek. Volgens DÉROBERT (1954) komt 1 basophiele cel per gezichtsveld overeen met 1000 cellen per miljoen erythrocyten en met 30 tot 50 per 100 leucocyten.

7.2. *Statistische betrouwbaarheid.*

Hierover zijn maar weinig onderzoeken verricht. TELEKY (1954) refereert twee onderzoeken, nl. van PEARLMAN en LIMARSI (1938) en van BRÜCKNER en SPATZ (1926). Deze laatsten vonden een aanzienlijke variatie binnen een serie preparaten, die tegelijkertijd afgenomen en op dezelfde wijze gekeurd waren; dit gold zowel voor de polychromasie als voor de basophilie (bijvoorbeeld werden 0 tot 354 gekorrelde cellen geteld). Zij kwamen tot de conclusie, dat, om enigszins betrouwbare waarden te verkrijgen, een gemiddelde over 4–6 preparaten berekend moest worden. TELEKY vermeldt niet hoeveel cellen waren geteld en hoe ze procentueel werden berekend. Dit maakt immers een belangrijk verschil uit. De betrouwbaarheid zal toenemen naarmate meer cellen zijn onderzocht. De waarde van deze variaties kan slechts worden beschouwd in het licht van de betekenis, die de mate van basophile korreling heeft voor de diagnose der verhoogde loodopname c.q. intoxicatie.

8. *De mogelijkheid grof- en fijngekorrelde cellen te onderscheiden.*

In het voorgaande is reeds vermeld, dat de donkerveldbelichting meer basophiel gekorrelde cellen zichtbaar maakt dan de traditionele lichtveldmethodiek. Hierdoor verliest ze echter aan specificiteit, wat ze aan gevoeligheid wint (LAMBIN, 1952). De vraag is nu of het mogelijk is in het donkerveld een duidelijk onderscheid te maken tussen de grover gekorrelde cellen, die in het lichtveld ook als basophiele erythrocyten zichtbaar zijn, en de fijn gekorrelde cellen, die in het lichtveld onzichtbaar blijven. Volgens BASTENIER (1947) zijn duidelijk van elkaar te onderscheiden:

1. grof gegranuleerde cellen, die direct de aandacht trekken, met de korrels regelmatig verdeeld ten getale van meestal 10 à 30 per cel en goed van elkaar af te grenzen;
2. fijn gegranuleerde cellen met korrels, die diffuus door de gehele cel verspreid liggen en minder straalbrekend en moeilijker van elkaar te onderscheiden zijn.

De eerste soort zou overeenkomen met de basophiel gekorrelde cellen in het lichtveld, de tweede met reticulocyten en polychromatische erythrocyten. Voor de preventie der loodintoxicatie zou het slechts nodig zijn de grof gekorrelde cellen te tellen.

Naast BASTENIER is het eigenlijk alleen BRÜNE (1955), die in de praktijk de genoemde gedifferentieerde notatie van 2 celsoorten doorvoert, waarbij hij ook aan het aantal fijn gekorrelde cellen waarde toekent in het klinische beeld van het praesaturnisme. LAVERGNE, TROCHART en FOURNIER (1953) menen, zij het met enige aarzeling, de conclusies van BASTENIER te kunnen bevestigen. NIZET (1944), LAMBRECHTS, NIZET, LE FÈVRE, DU MARCHIN (1946) en LANE (1949), allen de donkerveldtechniek propagerend, laten zich over de differentiatie van de twee celsoorten niet

duidelijk uit. LANE (1949) maakt wel onderscheid tussen cellen met „small, medium and large” punctaties; het bezwaar hiervan is, dat de uitkomsten niet vergelijkbaar zijn met die volgens de klassieke methoden. LAMBIN (1952), ALBAHARY (1953) en BARON (1954) verwerpen echter de donkerveldtechniek, juist omdat de differentiatie niet goed mogelijk zou zijn vanwege „het bestaan van talrijke overgangsvormen”.

Geen der auteurs heeft het principe der gedifferentieerde notatie ook toegepast bij de telling der basophile aggregaten, waar toch ook gekorrelde groepjes naast ijlere netvormige structuren zichtbaar zijn. Wel heeft JONES (1933) aangetoond, dat het totaal aan aggregaten overeenkomt met het totaal aan reticulocyten. Blijkt het mogelijk te zijn de „echte” basophilie er uit te isoleren, dan zal de rest overeen moeten komen met de polychromatische cellen, die volgens BASTENIER (1947) in de donkerveldbelichting van een gefixeerd preparaat de fijnkorrelige structuren geven.

9. *Samenvattend* kan worden gesteld dat standaardisatie van de methoden een eerste vereiste is om tot goed vergelijkbare waarden te kunnen komen. Zowel de techniek van het kleuren als die van het tellen kan de uitkomsten sterk beïnvloeden.

De vergelijkbaarheid van verschillende methoden, de betrouwbaarheid en bruikbaarheid ervan en de mogelijkheid grof- en fijngekorrelde cellen te onderscheiden, zijn in een eigen onderzoek aan een nadere bestudering onderworpen (zie VIII).

HOOFDSTUK V-5

DE BETEKENIS VAN DE COPROPORPHYRINE-UITSCHEIDING

1. Hoewel het voorkomen van verhoogde uitscheiding van coproporphyrine bij loodintoxicatie reeds vóór 1900 bekend was, heeft het nog lang geduurd voordat routinebepaling der coproporphyrinurie bij het geneeskundig onderzoek ingang heeft gevonden. CANTAROW en TRUMPER (1944) laten zich nog sceptisch uit over de praktische betekenis ervan; dit berust op een vermeende aspecificiteit (zie 2) en op moeilijkheden bij de bepaling (zie 3). Toen de bepalingsmoeilijkheden overwonnen waren, bleek ook de specificiteit in de praktijk voldoende, vooral bij groepscreening, waardoor de toepassing zich sterk uitbreidde. Evenals de basophilie geeft de coproporphyrinurie de reactie der haematopoese aan, terwijl zij niet een directe uiting van functiestoornis is; beide zijn dus *pharmacologische-intoxicatiesymptomen*. Door de coproporphyrinurie als zodanig worden vermoedelijk geen klinische verschijnselen veroorzaakt. Op grond van coproporphyrinurie of basophile puncterings der erythrocyten alleen mag niet de diagnose klinische intoxicatie worden gesteld, laat staan intoxicatie in de zin der Ongevallenwet.

2. Verhoogde coproporphyrinurie (C III en/of C I) vinden we bij verschillende ziekten: pernicioze anaemie, haemolytische icterus, cachexie, enkele koortsende ziekten, porphyrie, enkele tropische ziekten, intoxicaties door barbituurzuur-preparaten, lood, tetrachloorkoolstof, selenium, kwik, benzeen, alcohol. De coproporphyrinurie is dan vaak meer een teken van storing van de leverfunctie dan van de haemsynthese. VANNOTTI (1937) stelde echter reeds, dat er geen industriële intoxicatie bekend was, die zo constant en in zo sterke mate verhoogde coproporphyrine-uitscheiding teweegbracht als de loodintoxicatie. Hoewel KEHOE (1949) en LANE (1954) juist op grond van deze vermeende aspecificiteit vooral voor individuele diagnostiek de waarde der bepaling sterk in twijfel trekken, staan daartegenover toch tal van schrijvers, die met GOLDBLATT en GOLDBLATT (1956) van mening zijn, dat een werknemer zeker niet aan loodvergiftiging lijdt, indien de coproporphyrine-uitscheiding bij enkele malen herhaalde bepaling binnen de normale grenzen ligt. Volgens VIGLIANI (1950) is er bij loodkoliek steeds verhoogde basophilie en coproporphyrinurie. In het bijzonder een gehalte $> 500 \gamma/l$ is „praktisch specifiek” (BARON, 1954) voor verhoogde loodopname, vooral indien men de beroepsanamnese mede in rekening brengt.

De bepaling der coproporphyrinurie is als een welkome aanvulling van die der basophilie te beschouwen, omdat men nu over een dubbele contrôle beschikt. Afgezien van de betekenis die de coproporphyrinurie bovendien nog heeft, zou deze mogelijkheid van dubbele contrôle alléén al een argument zijn beide bepalingen uit te voeren. Afwezigheid van verhoogde basophilie én coproporphyrinurie, mits goed bepaald, pleit er met grote zekerheid tegen verhoogde loodopname als oorzaak van klinische verschijnselen te mogen aanvaarden. Bij de bespreking der basophilie zijn enkele restricties aangegeven; deze gelden ten dele ook voor de coproporphyrinurie:

- de methodiek moet goed zijn (zie 3);
- de expositie moet niet reeds lang afgebroken zijn; toch blijft in het algemeen de verhoogde coproporphyrine-uitscheiding langer bestaan dan de basophilie (zie 4);
- tetra-aethylloodintoxicatie leidt vrijwel nooit tot verhoogde coproporphyrinurie;
- het is niet beschreven, dat bij langdurige expositie de coproporphyrine-uitscheiding merkbaar zou dalen, tenzij de nierfunctie gestoord is. Dit is van belang in verband met het gedrag der basophilie; de verhoogde coproporphyrine-uitscheiding geeft nu inlichtingen, die door de daling der basophilie dreigden verloren te gaan;
- bij zeer chronische functiestoornissen (hypertensie, nephrosclerose) kan evenals de basophilie ook de verhoogde coproporphyrinurie ontbreken, indien de expositie reeds lang onderbroken is.

Enkelen betwijfelen de constantheid van het verschijnsel, omdat zo nu en dan de coproporphyrine-uitscheiding bij floride intoxicaties niet verhoogd zou zijn. DÉROBERT (1954) zegt overigens zelf al, dat hij vermoedelijk de bepaling te laat heeft uitgevoerd. MINDEN en OPITZ (1957) werken met de minder gevoelige methode van WEIDNER (zie 3). HEIDEPRIEM (1952) vond bij 2 van 14 intoxicaties een uitscheiding $< 250 \gamma$ coprop./l; hij geeft echter niet het tijdsverloop aan tussen onderbreking der expositie en bepaling, wat van des te meer belang is, omdat bij de andere 12 gevallen de uitscheiding ook al betrekkelijk laag gevonden werd. PERRAULT, TRUHAUT, KLOTZ, BOUDÈNE, DREUX, CLAVEL en CHAIN (1956) zagen bij hun patiënt evenmin een verhoogde porphyrine-uitscheiding, wèl basophilie en verhoogd loodgehalte van het bloed; zij gaven echter niet de methodiek aan. DE BRUIN (1959) beschreef twee gevallen van „intoxicatie” zonder verhoogde coproporphyrine-uitscheiding; ook na zeer langdurige onderbreking der expositie verdwenen echter de klachten bij de éne patiënt niet, terwijl bij de ander E.D.T.A.-injectie géén verhoogde looduitscheiding gaf.

3. Men kan twee groepen van *methoden* ter bepaling der coproporphyrinurie onderscheiden:

3.1. *Quantitatieve bepaling.* De coproporphyrine wordt in ijsazijn-

aether geëxtraheerd, het aetherextract verschillende keren uitgewassen met HCl, waarna de fluorescentie van het gezuiverde coproporphyrine wordt gemeten met een fluorimeter of de concentratie spectrophotometrisch wordt bepaald. Deze methode is tijdrovend en daarom voor routinegebruik ongeschikt.

3.2. *Semi-quantitatieve bepaling.* Vooral door HIJMANS VAN DEN BERG en GROTEPASS en later door DE LANGEN en TEN BERG (1948) is een semi-quantitatieve methode gepropageerd: de in aether-ijsazijn uit de urine geëxtraheerde coproporphyrine wordt, al dan niet na toevoeging van H_2O_2 , blootgesteld aan ultraviolet-bestraling en de mate van fluorescentie wordt geschat. Vele onderzoekers hebben deze snelle, eenvoudige methodiek in de praktijk toegepast, waarbij zij een waardevolle aanwinst voor het onderzoek is gebleken. WYLLIE (1955) beschrijft 7 modificaties van de methode van DE LANGEN en TEN BERG; hij raadt zelf aan als oplosmiddel aethylacetaat in plaats van aether te gebruiken.

Verskillende onderzoekers hebben een eigen systeem ontwikkeld om de mate van fluorescentie te schatten, hetgeen de onderlinge vergelijkbaarheid niet ten goede komt. HARROLD, MEEK en PADDEN (1952) onderscheiden 4 graden; WALDMAN en SEIDEMAN (1950), BROOKS (1951), McCORD (1951), GUPTA en HARIHARA SYER (1954), die allen de semi-quantitatieve methode aanbevelen, geven, evenals DE LANGEN en TEN BERG (1948), 5 graden aan, terwijl BUCKUP (1955) en JOHNSON en WHITMAN (1950) met 6, respectievelijk 7 gradaties werken. Het is dan ook de verdienste van DONATH (1955, 1956) geweest een apparaat geconstrueerd te hebben, waarin de fluorescentie vergeleken kan worden met die van geprepareerde papiervlakjes. De fluorescentie van deze papiervlakjes is van tevoren gekoppeld aan die van logaritmisch oplopende hoeveelheden coproporphyrine. Men kan nu 8 schaaldelen onderscheiden:

1:	overeenkomend met	0—50	γ	coprop./l
2:	„	50—100	γ	„
3:	„	100—200	γ	„
4:	„	200—400	γ	„
5:	„	400—800	γ	„
6:	„	800—1600	γ	„
7:	„	1600—3000	γ	„
8:	„	3000—5000	γ	„

Met dit apparaat kunnen in 15 minuten 10 urines worden onderzocht. De standaardisering der schatting maakt de onderlinge vergelijkbaarheid veel groter, waarbij de verschillen in aflezing door verschillende personen praktisch niet van betekenis blijken.

De semi-quantitatieve methode is onnauwkeuriger dan de quantitative, ook al omdat de aetherextracten niet met HCl worden gezuiverd. Door in aether oplosbare stoffen uit de urine kan de fluorescentie worden ver-

zwakt, maar niet versterkt, als gevolg waarvan zwakke fluorescentie soms niet goed tot uiting komt (DE LANGEN en TEN BERG, 1948). Volgens STEIN (1954) zouden albumen en metaal-porphyrines een vermindering der fluorescentie kunnen geven, wat volgens hem de praktische bruikbaarheid van de semi-quantitatieve methode niet aantast. Van belang is het vooral nog eens door HOLOCEK (1957) genoemde feit, dat de bepaling zo spoedig mogelijk na het lozen van de urine moet plaatsvinden, omdat expositie aan zonlicht het coproporphyrine-gehalte doet dalen: de precursor wordt in het licht afgebroken tot niet-fluorescerende stoffen, waardoor soms reeds na 2 uren de fluorescentie verdwenen kan zijn.

HOSCHEK (1955) bestraalt de urine direct, zonder voorafgaande aether-extractie; door behandeling met Ehrlichs reagens en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ zouden andere fluorescerende stoffen in niet-fluorescerende worden omgezet; deze methode heeft geen verdere ingang gevonden.

WEIDNER en HUNOLD (1952) beschreven een semi-quantitatieve methodiek, waarin de fluorescentie van de urine vergeleken wordt met die van geijkte fluorescerende „AUERFOLIËN”. Het bezwaar van deze methode is dat hiermede slechts twee omslagpunten, die zeer hoog gekozen zijn, aangegeven kunnen worden: 1000 γ/l en 10.000 γ/l .

De semi-quantitatieve methode volgens DE LANGEN en TEN BERG, eventueel met geringe modificaties en gestandaardiseerd volgens DONATH, is de meest bruikbare methodiek gebleken om de coproporphyrinurie bij het geneeskundig onderzoek te kunnen betrekken. Zij mag het bezwaar hebben niet nauwkeurig de hoeveelheden aan te geven, het feit dat gestandaardiseerde schatting mogelijk is geworden, weegt ruimschoots tegen dit bezwaar op. De bepaling wordt meestal verricht in urine ex tempore.

4. De praktische specificiteit en de constantheid van de coproporphyrine-uitscheiding als teken van verhoogde loodopname zijn reeds onder 2 genoemd. De coproporphyrinurie is bovendien gekenmerkt door *vroegtijdig optreden* en langdurig voortbestaan. Zowel in het experiment als bij observatie van geëxponeerde personen is, mits de methode goed was, eigenlijk steeds aangetoond dat de verhoging der coproporphyrine-uitscheiding optrad vóór de stijging der basophilie en lang vóór de anaemie. VIGLIANI (1938) diende aan een proefpersoon 40 mg lood (44 mg menie) per dag per os toe gedurende 14 dagen; na 5 dagen steeg de coproporphyrine-uitscheiding, na 10 dagen verscheen de basophilie en begonnen verschijnselen van anaemie op te treden. In een uitvoerig experiment toonden DE LANGEN en TEN BERG (1948) eveneens de vroegtijdigheid der coproporphyrinurie aan. Het tijdstip van optreden was afhankelijk van de toegediende dosis. Ingestie van $1/3$ mg Pb per dag op nuchtere maag gaf na 7 maanden nog geen coproporphyrinurie, terwijl bijvoorbeeld ingestie van 2 mg reeds na 1 maand een positieve reactie te zien gaf, hoewel de basophilie nog niet was verhoogd. TEN BERG (1941) vond bij 87 aan lood-

houdend drinkwater geëxponeerde personen een hoog percentage positieve porphyrine-reacties, terwijl basophilie zeer vaak niet te vinden was (methode volgens May Grünwald-Giemsa, pH ?). Eigenlijk alle schrijvers vermelden soortgelijke waarnemingen. Verhoogde coproporphyrinurie treedt eerder op dan verhoging der basophilie en blijft ook langer bestaan: weken tot maanden na onderbreking der expositie. Geen onderzoeken zijn vermeld over het onderlinge verband in de tijd tussen de coproporphyrinurie en de reticulocytose, eertijds als het allervroegste verschijnsel aangegeven (zie V-3).

5. Een duidelijk verband tussen verhoogde coproporphyrine-uitscheiding en *klinische verschijnselen* is niet beschreven. Dit zou kunnen berusten op de relatief korte ervaring die men heeft met de semi-quantitatieve methoden, maar ook is het mogelijk, dat de coproporphyrinurie een zo gevoelig verschijnsel is, dat zij bij verhoogde loodopname zowel zonder als met klinische verschijnselen sterk positief uitvalt. Semi-quantitatieve bepaling gebaseerd op de logaritmische schaalindeling volgens DONATH, en ook die volgens schatting zullen eventuele verschillen niet zo gemakkelijk aan het licht brengen als bijvoorbeeld de quantitatieve methode van tellen der basophilie. Deze vragen eisen nadere studie. Volgens LITZNER (1952) bijvoorbeeld zou een uitscheiding van 1000–2000 γ /l ook op de lange duur volkomen onschuldig zijn, dus niet het ontstaan van functiestoornissen indiceren. De grote gevoeligheid blijkt ook uit het onderzoek van GERRITS en HEINEMANN (1950), die bij 47 personen 40 maal verhoogde coproporphyrinurie, 17 maal basophilie $> 1\%$, en 20 maal klachten vonden. GAULTIER, BRUYET en GARDETTE (1950) zagen dan ook geen verband met de ernst der klinische verschijnselen. PINTO, EINERT, ROBERTS, WINN en NELSON (1952) vonden wel een verband tussen het percentage personen met verhoogde coproporphyrinurie ($> 400 \gamma$ /l) en het voorkomen van klachten. Dit bleek slechts te gelden voor een gehele groep, maar niet per individu. Deze problematiek is nog lang niet zo uitvoerig bestudeerd als bij de basophilie.

6. Wel is er betrekkelijk veel aandacht besteed aan het *verband* tussen *coproporphyrine-uitscheiding* en *gehalte aan lood* in urine of bloed. Deze gegevens duiden niet hetzelfde aan: het eerste is een teken van reactie van het organisme op lood, terwijl het tweede de mate van „verontreiniging” aangeeft (zie V-7). Een hoge correlatie kan dus niet worden verwacht, daar individuele factoren de mate van reactie op een zelfde aanvalsdruk zullen bepalen. Een correlatie tussen de waarden bij één individu wordt dan ook vaak niet gevonden, wel echter tussen gemiddelden van groepen. WALDMAN en SEIDEMAN (1950) zagen bij onderzoek van 116 personen steeds een positieve porphyrine-reactie, indien het Pb-gehalte der urine $> 150 \gamma$ /l bedroeg, terwijl JOHNSON en WHITMAN (1950) omgekeerd bij $< 180 \gamma$ Pb/l steeds een coproporphyrinegehalte $< 500 \gamma$ /l vonden.

HARROLD, MEEK en PADDEN (1952) onderzochten 315 personen en vonden groepsgewijs een positieve correlatie tussen verhoogd gehalte aan coproporphyrine en Pb-concentraties $> 150 \gamma/l$. PINTO, EINERT, ROBERTS, WINN en NELSON (1952) concludeerden op grond van een onderzoek bij 123 personen, van wie 32 met lichte klinische intoxicatieverschijnselen, dat vooral een gelijktijdige verhoging van het loodgehalte van bloed en urine samenging met toegenomen coproporphyrine-uitscheiding. Ook GUPTA en HARIHARA SYER (1954) zagen vooral positieve porphyrine-reacties, indien de urine $> 100 \gamma \text{ Pb/l}$ of het bloed $> 80 \gamma \% \text{ Pb}$ bevatte. WENDE (1952) en MALOOF, BAVLEY en BOYLEN (1954) gaven als correlatiecoëfficiënten aan 0.958 (coproporphyrinegehalte van urine en loodgehalte van bloed), respectievelijk 0.965 (coproporphyrinegehalte en loodgehalte van urine).

Indien een groep werknemers onderzocht wordt, geven zowel de coproporphyrinurie als het loodgehalte van bloed of urine een redelijke indruk enerzijds van de reactie van de groep op de expositie, anderzijds van de opname van lood als gevolg van deze zelfde expositie. In serie-onderzoekingen bij een individu blijkt volgens de genoemde schrijvers de stijging der coproporphyrine-uitscheiding later te komen dan die der looduitscheiding.

7. In tabel 2 is een overzicht gegeven van een aantal onderzoekingen naar het coproporphyrinegehalte van de urine bij *niet geëxponeerde personen*: in het algemeen ligt de bovengrens bij 100 à 200 γ coproporphyrine per l (overeenkomend met ≤ 3 volgens DONATH). Alleen zij die gebruik maken van de methode van WEIDNER, komen tot $\leq 1000 \gamma/l$. Alle onderzoekers geven aan, dat bij semi-quantitatieve bepaling hoge gradaties nooit of zelden voorkomen bij deze bevolkingsgroep. DONATH (1955) acht eveneens schaal 1 t/m 3 nog niet „pathologisch”; bij niet-geëxponeerden werden geen hogere waarden gevonden. Zoals uit de tabel blijkt, hebben slechts weinigen zich er aan gewaagd bepaalde waarden in verband te brengen met klinische syndromen of op te vatten als indicator voor overplaatsing; zij die dat wel doen, komen tot uiteenlopende opgaven.

8. De bepaling van het *protoporphyrinegehalte der erythrocyten* is niet bruikbaar als screeningsmethode (quantitatieve bepaling van betrekkelijk kleine hoeveelheden en noodzaak voor venapunctie), al is volgens DÉROBERT (1954), VIAL, BALMACEDA, SCHULER en YESKOVIC (1954) de protoporphyrinaemie een betere indicator voor de stoornis der haematopoese dan de coproporphyrine-uitscheiding. Als normale waarden worden opgegeven: 20–40 $\gamma\%$ (DÉROBERT, 1954), 10–20 $\gamma\%$ (TEN BERG, 1941), 10–64 $\gamma\%$ (RUBINO, PAGLIARDI, PRATO en GIANGRANDI, 1958).

9. *Samenvattend* kan worden gesteld, dat in de laatste jaren de semi-quantitatieve bepaling der coproporphyrine-uitscheiding in de urine een

TABEL 2. Normen en grenswaarden van het gehalte aan coproporphyrine in de urine

Schrijver	Jaar van publicatie	Waarde gevonden bij niet-geëxponeerden	Grenswaarden
TEN BERG	1941	50—200 γ /dag	> 300 γ /dag is in elk geval pathologisch
DE LANGEN, TEN BERG	1948	50—200 γ /dag	> 300 γ /dag is in elk geval pathologisch
SENEILLART	1949	< 50 γ /l	—
TARA, BOUILLLOT	1950	10—100 γ /dag	> 500 γ /dag wijst op intoxicatie
GAULTIER, BRUYET, GARDETTE	1950	< 100 γ /l	bij loodintoxicatie 100—3500 γ /l
VIGLIANI	1950	20—60 γ /dag	bij loodintoxicatie 2000—3000 γ /dag
HEIDEPRIEM	1952	150 γ /dag	> 250 γ /l wijst op gevaar voor intoxicatie; > 600 γ /l wijst op een ernstige intoxicatie
PARKINSON, CHOLAK	1952	$\frac{\delta}{\delta} \frac{\delta}{\delta} 101 \gamma/l$ $\frac{\delta}{\delta} \frac{\delta}{\delta} 168 \gamma/l$	—
BÉNARD, GAJDOS, GAJDOS-TOROK, RAMBERT	1953	< 300 γ /dag	—
OTTO	1953	< 150 γ /l	—
ZIEVE, HILL, SCHWARTZ, WATSON	1953	$189 \pm 59 \gamma$ /dag	—
BARON	1954	< 50 γ /l	alleen bij loodintoxicatie > 500 γ /l
DÉROBERT	1954	15—100 γ /dag	—
STEIN	1954	$\leq 100 \gamma$ /dag	—
BAADER	1954	10—80 γ /dag 10—30 γ /l	tijdens kolieken 500—3000 γ /dag
DÉSOILLE	1955	$\leq 120 \gamma$ /l	—
PARTKE	1955	< 1000 γ /l	1000—5000 γ /l indiceert tot overplaatsing; > 5000 γ /l wijst op dreigend gevaar
WYLLIE	1955	6.5—81.5 γ /l gem. 27.6 γ /l	—
TELEKY	1955	ongeveer 100 γ /l	—
MOESCHLIN	1956, 1958	$\leq 80 \gamma$ /l	bij intoxicaties meestal $\geq 1000 \gamma$ /l
RIMINGTON	1957	$\frac{\delta}{\delta} \frac{\delta}{\delta} 166 \pm 45 \gamma$ /dag $\frac{\delta}{\delta} \frac{\delta}{\delta} 134 \pm 42 \gamma$ /dag	—
LEYNSE	1957	$60 \pm 50 \gamma$ /dag	—
MINDEN, OPITZ	1957	$\leq 1000 \gamma$ /l	—
MENDES DE LEON	1957	< 80 γ /dag	—
EGLI, KAPP, MARMET, GRANDJEAN	1957	—	700—800 γ /l is „tolerantiegrens”
RUBINO, PAGLIARDI, PRATO, GIANGRANDI	1958	20—156 γ /dag	—
MARMET	1958	—	600 γ /l is maximaal toelaatbaar

waardevolle aanwinst is gebleken bij het geneeskundig onderzoek, als indicator voor reactie van het lichaam op lood. Niet duidelijk komt in de literatuur tot uiting welke waarde moet worden gehecht aan de hoogte der coproporphyrine-uitscheiding en welk verband er bestaat met andere laboratoriumgegevens en met de ernst der functiestoornis, hoewel volgens de meeste schrijvers afwezigheid van verhoogde coproporphyrine-uitscheiding sterk pleit tegen het bestaan van loodintoxicatie. In een eigen onderzoek zal worden getracht een nader inzicht te krijgen in de waarde van de bepaling volgens DONATH, waarbij ook de betekenis van de hoogte der uitscheiding nader zal worden onderzocht en ook zal worden getracht een maximaal toelaatbare grens aan te geven.

HOOFDSTUK V-6

DE BETEKENIS VAN HET HAEMOGLOBINEGEHALTE EN HET AANTAL ERYTHROCYTEN

1. In tegenstelling tot een verhoogde basophilie of coproporphyrinurie kan een daling van het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten worden beschouwd als een uiting van het falen van het organisme om weerstand te bieden aan de aanvalsdruk van het lood: er is een *functiestoornis*, die door het preventief-geneeskundig onderzoek juist voorkómen moet worden.

Hoewel de anaemie reeds zeer lang bekend staat als een kardinaal verschijnsel van klinische loodintoxicatie, wordt toch door betrekkelijk weinigen bij het onderzoek systematisch het Hb en/of het aantal erythrocyten bepaald. Men richt zich op klachten: koliek, encephalopathie, paralyse etc., maar het uiteindelijke effect op de haematopoeze: de anaemie, ontsnapt aan de aandacht, al is de mogelijkheid er toe overbekend. Dit zal vermoedelijk berusten op het reeds door LEGGE en GOADBY (1912) waargenomen verschijnsel, dat de arbeidsgeschiktheid door anaemie ten gevolge van loodintoxicatie niet of zeer weinig wordt beïnvloed, zulks in tegenstelling tot vele anaemieën door andere oorzaak (zie V-2). FULLERTON (1952) beschreef bijvoorbeeld een groep loodwerkers met een Hb van 9.0—15.2 g% zonder enige klacht, en ook REINL (1954) wijst met nadruk op dit verschijnsel.

Nu door de verbeterde hygiënische omstandigheden de acute verschijnselen minder frequent voorkomen, leeft men veelal in de veronderstelling, dat de functies derhalve niet gestoord zijn. Slechts door een periodiek onderzoek, waarin ook het Hb en/of aantal erythrocyten wordt bepaald, zal men deze stoornissen op het spoor kunnen komen en verhoeden. Dit houdt bovendien in, dat de criteria voor de basophilie, gebaseerd op de preventie van subjectieve klachten, vermoedelijk te hoog zijn om anaemie te voorkomen: LAMBIN en BASÉIL (1950) bijvoorbeeld geven een grens op van 2.5⁰/₁₀₀ als maximaal toelaatbare basophilie, zonder het voorkomen van anaemie in de beoordeling te betrekken.

Men zal bij de beoordeling zo mogelijk uitgaan van de waarde gevonden vóór indiensttreding; deze is veelal niet bekend. Om een grens voor het bestaan van een functiestoornis vast te kunnen stellen, zal men dan zijn toevlucht moeten nemen tot vergelijking met een contrôlegroep, die, afgezien van de expositie aan lood, zo goed mogelijk equivalent is aan de te

onderzoeken fabrieksbevolking. Is de verdeling van de Hb-waarden of de aantallen erythrocyten verschoven naar de minuskant, dan mag men van een te sterke loodinwerking bij deze groep spreken. Voor de beoordeling van het individu kan men uitgaan van het gemiddelde van de contrôle-groep $\pm$ tweemaal de standaardafwijking, indien men de uitgangswaarde niet kent.

Het is niet aan te bevelen alleen af te gaan op haemoglobinegehalte of aantal erythrocyten en de bepaling van basophilie en coproporphyrinurie achterwege te laten. Immers moet de anaemie voorkómen worden, maar bovendien is zij als zodanig een specifiek verschijnsel. Typisch voor anaemie door loodinwerking is het samengaan met basophilie en verhoogde coproporphyrinurie. Deze laatste twee bepalingen kunnen ook nog bij afwezigheid van anaemie hoog uitvallen; zij kunnen dan een indicatie zijn voor een dreigende anaemie, daar deze meestal later optreedt. Bij zeer langdurige expositie kan de basophilie laag zijn, ondanks het bestaan van een anaemie; de verhoogde coproporphyrinurie verschaft hier dan, met de beroepsanamnese, de specificiteit. Het bestaan van een duidelijke anaemie zonder basophilie en zonder verhoogde coproporphyrinurie moet ernstig doen twijfelen aan de causale betekenis van het lood. In enkele gevallen treedt reeds spoedig een anaemie op zonder duidelijke verhoging der basophilie; het regenererend vermogen van het beenmerg is dan slecht. Deze personen moeten volgens LANE (1931) zo spoedig mogelijk uit het milieu worden verwijderd.

Al kunnen de primaire en secundaire prikkel, door het lood op het beenmerg uitgeoefend, soms een voorbijgaande stijging van haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten veroorzaken (zie V-2), na korte of lange tijd zal, afhankelijk van de expositie, een anaemie kunnen ontstaan, die meestal licht hypochroom is. Soms wordt een hyperchrome anaemie waargenomen, vooral bij acute intoxicatie na hoge expositie, waar de haemolyse op de voorgrond zou staan (CANTAROW en TRUMPER, 1944; BARON, 1954). In de meeste gevallen echter is de kleurindex < 1 . Bij industriële intoxicatie daalt het Hb in de regel niet beneden 60%, het aantal erythrocyten niet beneden 3 à 4 miljoen.

Een $Hb \leq 75\%$ zou volgens CANTAROW en TRUMPER (1944) meestal gepaard gaan met de aanwezigheid van subjectieve klachten.

Bij het onderzoek van een uitstrijkpreparaat zal men bij het bestaan van anaemie poikilocytose, anisocytose en microcytose kunnen opmerken. Als teken van zeer sterke activiteit van het beenmerg is van belang het perifeer voorkomen van normoblasten, wat steeds met een ernstige stoornis der haematopoese gepaard gaat.

2. In het experiment is de correlatie tussen de mate van anaemie en de toegediende dosis beter dan het verband tussen de mate van anaemie en *expositie* bij de industriële intoxicaties. In het eerste geval gaat het hetzij

om acute intoxicatie, hetzij om „chronische” intoxicatie van nog betrekkelijk korte duur, met doseringen die relatief veel hoger zijn dan met de industriële situatie overeenkomt. REMY en GERLICH (1953, 1955) bijvoorbeeld zagen het Hb en het aantal erythrocyten dalen evenredig met de toegediende hoeveelheid lood: 5.5 mg Pb-acetaat/kg aan konijnen gedurende een aantal dagen intraveneus. REMY en BUCKUP (1957) stelden zich daarna de vraag of een dergelijke evenredigheid ook aanwezig was bij „chronische” intoxicaties. Zij gaven aan 170 mannelijke ratten van 150 g lichaamsgewicht 20–100 mg Pb-acetaat/kg intraperitoneaal om de 2–4 dagen, totdat een totale dosis van 300–500 mg Pb/kg was toegediend. Bij injectie van 20 mg/kg daalde het Hb en het aantal erythrocyten eerst evenredig met de toegediende dosis, maar vanaf de 20e dag steeg het aantal erythrocyten weer tot de uitgangswaarde en het Hb bleef constant vanaf de 2e à 3e week. Bij toediening van 35 mg Pb/kg daalden Hb en aantal erythrocyten eveneens tijdens de eerste 3 à 4 weken (en sterker dan bij 20 mg Pb/kg), waarna beide een constant niveau bereikten. Bij toediening van 100 mg Pb/kg trad reeds een ernstige intoxicatie op voordat de anaemie tijd had te ontstaan. Er was volgens deze schrijvers derhalve een gewenningseffect aanwezig, dat bij lage dosis zelfs een stijgen van het aantal erythrocyten ten gevolge zou hebben en bij matig hoge dosis een persisteren op een lager niveau. Slechts in de eerste periode der expositie (2 à 3 weken) was dus de graad van anaemie een maat voor de toegediende dosis. Uit deze proeven mogen slechts zeer voorzichtig conclusies worden getrokken t.a.v. de farmacologische inwerking van lood bij industriële expositie; de inwerkingsduur is relatief zeer kort en de dosis zeer hoog. Een dosis van 20 mg/kg aan ratten komt overeen met meer dan 1 gram intraperitoneaal voor een volwassene man, hetgeen een extreem hoge dosis betekent. Toch maken ook CANTAROW en TRUMPER (1944) melding van enkele waarnemingen van een verbetering der anaemie, ondanks voortgezette expositie. Het bij gelijkblijvende expositie persisteren van Hb en erythrocyten op een verlaagd, min of meer constant niveau, wat ook bij de menselijke intoxicaties voorkomt (de anaemie komt immers meestal niet beneden een bepaald niveau), behoeft niet op een gewenning, een verminderde gevoeligheid, te berusten, maar kan ook een uiting zijn van evenwicht in aanval en verweer.

Na onderbreking der expositie kan het zeer lang duren voordat het rode bloed weer op peil is, langer dan het verdwijnen van basophilie of coproporphyrinurie. SAITA en ARRIGONI-MARTELLI (1955) zagen in 103 gevallen van intoxicaties met een gemiddeld Hb van 67% in de regel pas na ongeveer 16 maanden de anaemie zich herstellen. GOLDBLATT (1955) wijst er in dit verband op, dat het herstel, indien de mensen rust houden, sneller optreedt dan wanneer ze naar loodvrij werk worden overgeplaatst (2–5 jaren).

3. De *methoden* om het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten te bepalen vereisen een korte bespreking. De nauwkeurigheid van de bepalingen valt bij nadere beschouwing niet mee.

FORTUIN (1953) wees er op, dat indien een geroutineerde analyste met geijkte instrumenten het aantal erythrocyten op de gebruikelijke wijze bepaalt, de van de methodiek afhankelijke standaard-variatie al ongeveer 5% is, d.w.z. dat steeds de werkelijke waarde tot 10% van de gevonden waarde af kan liggen bij $P = 0.05$. Een groot bezwaar is, dat het tellen van erythrocyten een moeizame, tijdrovende bezigheid is. Indien het haemoglobinegehalte bekend is, verschaft het aantal erythrocyten weinig nieuwe gegevens; de tijd nodig voor het tellen der erythrocyten, kan beter aan andere laboratoriummethoden worden besteed.

De nauwkeurigheid van de bepaling van het haemoglobinegehalte laat eveneens te wensen over. DONATH, DE JONGE, VAN LEEUWEN en WIT (1956) vergeleken in een laboratorium-experiment de nauwkeurigheid van verschillende methodieken, waarbij gebruik werd gemaakt van TALLQVIST-schaal, SAHLI-haemometer, SICCA-haemometer en spectrophotometer volgens BECKMAN. De methode volgens TALLQVIST bleek zeer onbetrouwbaar, terwijl men onder laboratorium-omstandigheden met de SAHLI- en SICCA-haemometer even betrouwbare uitkomsten verkreeg. De spectrophotometer bleek het meest betrouwbare instrument, dat echter voor routine-onderzoek in de praktijk bezwaarlijk gebruikt kan worden. De SICCA-haemometer heeft boven de SAHLI-haemometer het voordeel, dat minder foutenbronnen aanwezig zijn (pipet, verlichtingsbron, onderzochte hoeveelheid bloed), zodat onder praktijk-omstandigheden de methode volgens SICCA nog het meest bruikbaar is, mits het apparaat geregeld geijkt wordt. In hun experiment vonden DONATH c.s. als standaarddeviatie voor de enkele waarneming voor een SICCA-haemometer 0.28 g % bij een Hb > 10 g %, zodat de werkelijke waarde tot ongeveer 6% van de gevonden waarde kan afwijken bij $P = 0.05$.

Het verdient aanbeveling het haemoglobinegehalte te noteren in g per 100 cc bloed (g%), daar men dan de moeilijkheid inzake verschillende opvattingen over de 100%-waarden omzeilt.

4. In een eigen onderzoek zal de analyse van de stoornis der haemato-posee, zoals deze tot uiting komt in de verandering van het haemoglobinegehalte der erythrocyten, een essentieel element vormen; de relatie tussen het Hb en de andere laboratoriumgegevens, de klinische verschijnselen en de expositie zullen nader worden bestudeerd. Daar het bedrijfsgeneeskundig toezicht het handhaven van een „normaal” haemoglobinegehalte dient na te streven, zal dit als een criterium worden beschouwd bij het vaststellen van maximaal toelaatbare grenzen voor basophilie en coproporphyrinurie.

HOOFDSTUK V-7

DE BETEKENIS VAN HET LOODGEHALTE VAN BLOED EN URINE

1. In tegenstelling tot het aantal basophiel gekorrelde erythrocyten, de reticulocytose, de coproporphyrinurie, het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten, geeft het loodgehalte van bloed of urine ons geen rechtstreeks inzicht in de reactie van het organisme. Het loodgehalte van het bloed geeft ons een indruk van de hoeveelheid circulerend lood, in het bloed terechtgekomen hetzij door opname, hetzij door mobilisatie. Het loodgehalte van de urine verschaft ons inlichtingen over de mate van uitscheiding. Bepaling van loodgehalten geeft op zichzelf geen aanwijzing of een functiestoornis aanwezig is of niet. Deze principes zijn reeds lang gemeengoed in de kringen der bedrijfsgeneeskundigen (CANTAROW en TRUMPER, 1944), maar veel andere medici hechten nog steeds te grote diagnostische waarde aan de bepaling der loodgehalten (zie VII).

Verhoging van loodgehalten bewijst met zekerheid dat er te veel lood in het lichaam aanwezig is of uitgescheiden wordt; het verschaft derhalve een strikt specifiek gegeven. Afwezigheid er van sluit echter niet een verhoogde loodopname of klinische intoxicatie uit. Afwezigheid van verhoogde basophilie of coproporphyrinurie geeft ons betere richtlijnen voor de beoordeling van het oorzakelijke verband tussen klachten en verhoogde expositie (zie V-3, V-5).

Toch blijkt het mogelijk te zijn de medische preventie grotendeels te baseren op loodbepalingen (zie 4); immers in het algemeen zal sterk verhoogde expositie zich spoedig kenbaar maken in toename van de loodgehalten van bloed en urine. Ongetwijfeld liggen hier mogelijkheden voor een vroegtijdig preventief optreden. Men baseert zich dan op de mate van „verontreiniging” van het organisme.

2. Het loodgehalte van bloed en urine is, afgezien nog van variatie door verandering in expositie, zeker geen stabiel gegeven. Mobilisatie van lood uit de depots, nierfunctiestoornissen en vooral verschil in diurese kunnen wijzigingen teweegbrengen. Spasmen van niervaten tijdens een koliek belemmeren bijvoorbeeld de looduitscheiding (RADULESCU c.s., 1957). KEHOE, CHOLAK, HUBBARD, BAMBACH, McNARY en STORY (1940) vonden dat de hoeveelheid voor de diurese beschikbaar water grotendeels verantwoordelijk was voor de variaties in de looduitscheiding per 24 uur. Er bestond een negatieve correlatie tussen hoeveelheid urine en loodconcen-

tratie. Er kan derhalve een sterke *variatie* zijn van dag tot dag. Dit geldt met name voor het individu; bij beschouwing van groepsgemiddelden treedt er nivellering op. In het algemeen is het loodgehalte van het bloed minder aan variatie onderhevig dan dat van de urine; het reageert trager op verandering in expositie of wateruitscheiding en geeft daarom een beter inzicht in de mate van verhoogde opname aan lood dan de looduitscheiding. Volgens Italiaanse onderzoekers (ANTONIOLI en TUFIGNO, 1946; VIGLIANI en BONSEMBIANTE, 1944; VIGLIANI, 1938, 1950) is de bloedspiegel 's morgens het hoogst. Indien de personen nuchter blijven treedt er in de loop van de dag een daling op; eten en drinken doen de bloedspiegel stijgen, zodat bij normale voeding het niveau ongeveer constant blijft. Al mag dan de loodconcentratie van het bloed een betere indruk geven van de mate van „verontreiniging” van het organisme dan het gehalte in de urine, de bepaling van de eerste is als routine-methode voor periodieke screening ongeschikt, alleen al vanwege de noodzaak tot herhaalde venapuncties van minstens 10 cc bloed.

3. Met nadruk stellen CANTAROW en TRUMPER (1944) en na hen nog vele anderen vast, dat er geen nauw *verband* bestaat tussen de loodconcentraties in bloed of urine én de overige *klinische verschijnselen*. Ernstige intoxicaties kunnen gepaard gaan met „normale” waarden; hoge gehalten worden gevonden zonder gelijktijdige aanwezigheid van functiestoornissen, zoals ook in ons land nog eens weer door DE BRUIN (1959) aangetoond werd. Wel is er gemiddeld een correlatie, dus bij vergelijking van groepen. Zoals hierboven reeds is gezegd, pleit afwezigheid van verhoogde loodgehalten dus niet tegen het bestaan van een loodintoxicatie en omgekeerd. Men moet bovendien bedenken, dat na onderbreking der expositie de looduitscheiding in vrij korte tijd tot „normaal” of „hoog normaal” kan dalen, sneller dan de daling van basophilie en coproporphyrinurie of de stijging van het haemoglobinegehalte tot de „norm” plaats vindt.

De laatste jaren heeft men hier een uitweg gezocht met de *versenaat-test*: toediening van versenaat ($\text{Ca-Na}_2\text{-EDTA}$) zou een extra verhoging der looduitscheiding te zien geven bij verhoogde expositie (recent of in het verleden). BASTENIER, DESLIJPERE, en DE GRAEFF-MILLET (1957) injecteerden intraveneus 12 mg $\text{Ca-Na}_2\text{-EDTA}$ per kg lichaamsgewicht in een tijdsverloop van 10 minuten (EDTA-oplossing 120 mg/cc). Bij een groep van 20 niet geëxponeerde personen zagen zij in de eerste drie uur na de injectie nooit een grotere uitscheiding dan van 300 γ/l . Bij een groep van 20 personen daarentegen, die wel verschijnselen van verhoogde loodopname hadden, werd deze waarde in 15 gevallen overschreden. Bij de overige 5 personen, die voor de injectie loodconcentraties in de urine van minder dan 100 γ/l hadden, steeg de uitscheiding niet boven 300 γ/l . DESOILLE, ALBAHARY, TRUHAUT en BOUDÈNE (1957) en ALBAHARY, TRUHAUT en BOUDÈNE (1958) zagen bij niet-geëxponeerden na intrave-

neuze injectie van $\text{Ca-Na}_2\text{-EDTA}$ (0.5 g in 30 cc 5% glucose) gedurende de eerste 6 uren na de injectie nooit meer dan 800–1000 γ/l , en na orale opname (4 g in dragees van 0.5 g in 24 uur) nooit meer dan 500 γ/l ; bij deze waarden ligt dus de grens van positieve uitslagen. Zij vonden evenmin bij alle personen met verhoogde loodopname positieve reacties. Bij sterk verhoogde opname verliep de looduitscheiding met een duidelijke top, bij matig verhoogde opname, of indien de expositie reeds geruime tijd onderbroken was, als een plateaucurve. ZABORSKI en MYSLAK (1957) lieten tabletten van 0.25 g EDTA-Ca opzuigen (2 à 3 g per dag). Indien de personen niet aan lood geëxponeerd waren, vonden ze gedurende de eerste drie dagen der toediening maximaal 1000 $\gamma \text{ Pb}/24$ uurs-urine. LECKIE en TOMPSETT (1958) vergeleken het effect van 2 g EDTA , als infuus toegediend in 6 uren, bij 8 aan lood geëxponeerde personen (van wie één met klachten) met dat bij 8 niet geëxponeerde t.b.c.-patiënten: de eersten scheidden minstens 1700 $\gamma \text{ Pb}/24$ uur, de laatsten maximaal 650 $\gamma \text{ Pb}/24$ uur uit.

Uit het voorgaande blijkt, dat ook bij verhoogde loodopname niet steeds positieve reacties optreden. Het bewijs voor een verband tussen op een bepaald ogenblik aanwezige verschijnselen en verhoogde loodopname, mag niet aan de testresultaten worden ontleend, omdat niets anders wordt aangetoond dan dat verhoogde opname aanwezig is geweest (recent of in het verleden). Bovendien dienen de resultaten steeds met voorzichtigheid te worden gehanteerd, daar individuele verschillen (diurese) de uitscheiding kunnen beïnvloeden. De versenaat-test kan dus niet meer dan een bouwsteen voor de individuele diagnostiek leveren, ze verschaft geen direct bewijs.

4. In bedrijven, waar het mogelijk was in grote series loodbepalingen in de urine te verrichten (zie 5), heeft men van de resultaten gebruik gemaakt om een inzicht te krijgen in de *expositie-intensiteit*, c.q. de luchtconcentraties aan lood. Ten aanzien van groepen werknemers kan men hier, evenals bij de reactiesymptomen der haematopoese, een zekere correlatie verwachten.

Volgens CANTAROW en TRUMPER (1944) zouden de concentraties in de urine sterker variëren met de luchtconcentraties dan de loodgehalten in het bloed. KEHOE (1959) legt er sterk de nadruk op dat de loodconcentraties in het bloed een betere indruk geven van de loodopname dan die in de urine. ELKINS, EGE en RUOTOLO (1941) vergeleken de gemiddelde luchtconcentraties in 19 fabrieken met de loodgehalten van 119 porties urine (ex tempore). Er bleek een redelijke correlatie te bestaan, uit te

drukken door het quotiënt:
$$\frac{\text{gem. Pb-conc. in fabrieksatmosfeer (mg/10 m}^3\text{)}}{\text{gem. Pb-conc. in urine—0.040 (mg/l)}}$$

De waarde van het quotiënt zou liggen tussen 10 en 45 en volgens SMUCKER en KISTLER (1942) meestal ongeveer 22 à 23 bedragen. CHOLAK

en BAMBACH (1943) trokken uit loodgehalten der urine conclusies ten aanzien van de luchtverontreiniging; zij konden op deze wijze verschillende afdelingen met elkaar vergelijken of de expositie van één afdeling in de tijd vervolgen. In zijn reeds aangehaald onderzoek in verschillende Amerikaanse accufabrieken zag DREESEN (1943) eveneens een duidelijk verband tussen expositie en looduitscheiding van groepen. GRANDJEAN (1956) komt er dan ook toe een loodconcentratie in de urine van gem. $150 \gamma \text{ Pb/l}$ als M.T.C.-waarde te bestempelen, daar een uitscheiding $< 150 \gamma \text{ Pb/l}$ urine correspondeerde met een luchtconcentratie $< 0.15 \text{ mg Pb/m}^3$. Niet altijd is de correlatie zo duidelijk; GRANDJEAN (1956) en MARMET (1958) beschreven voor loodwitfabrieken, evenals STALKER (1947) voor bronsgieterijen, dat de looduitscheiding de luchtverontreiniging „overtrof”. De verklaring moet hier worden gezocht in een relatief sterke orale opname of in lokaal hoge luchtconcentraties in de directe omgeving der werknemers (zie IV).

Ten aanzien van de loodconcentraties in de faeces kan worden opgemerkt, dat bepaling hiervan praktisch weinig nut oplevert indien men loodopname door luchtverontreiniging wenst te bestuderen. Wel geeft zij een inzicht in de opname per os (hygiëne). De looduitscheiding neemt zeer snel af tot ongeveer „normaal”, zo gauw de expositie wordt onderbroken. BAADER (1954) kent aan de bepaling van de faecale looduitscheiding waarde toe, voor zover deze opzettelijke loodingestie bij simulanten op het spoor kan komen; indien 4 weken na onderbreking der expositie de loodconcentratie $> 4 \text{ mg/100 g}$ faeces bedraagt, bewijst dit met zekerheid een (opzettelijke) ingestie.

5. Uit het voorgaande is reeds gebleken, dat het nuttig zou zijn om, evenals de reactieverschijnselen der haematopoese, ook de mate van uitscheiding van het lood en eventueel het gehalte in het bloed te kennen. Het blijkt nu echter, dat dit in de praktijk veel grotere *moeilijkheden* oplevert dan ten aanzien van de vroeger genoemde *bepalingen* geldt.

De loodconcentratie in biologische media wordt meestal volgens een der drie volgende methodieken bepaald: titrimetrische of colorimetrische bepaling van hoeveelheid gevormd Pb-dithizon, polarographische methoden en spectrographische methoden. Geen van deze methoden zijn in een normaal geoutilleerd bedrijfsgeneeskundig laboratorium zonder meer mogelijk. Deze moeilijke chemisch-analytische methoden vereisen geschoold personeel en eventueel een bijzondere apparatuur. In Nederland bestaan op dit ogenblik slechts enkele instituten, waar loodbepaling mogelijk is. Slechts in die gevallen, waar het bedrijf voor eigen onderzoekingswerk veel loodbepalingen (van zeer kleine hoeveelheden lood) moet verrichten, kan de medicus van deze faciliteiten gebruik maken. Dit mag in sommige grote Amerikaanse bedrijven het geval zijn, in Nederland bestaan deze mogelijkheden niet.

Naast de genoemde moeilijkheden zijn er nog andere. Men dient gebruik te maken van speciale loodvrije glassoorten (pyrex) en bij afnemen van bloed mag men geen recordspuit gebruiken (loodkit) en evenmin de venulen of glazen spuiten samen met recordspuiten uitkoken. Bij het verzamelen van porties urine dient men er zeker van te zijn, dat geen exogene besmetting optreedt via handen, kleding, atmosfeer, leidingwater; het verdient daarom aanbeveling de urine te lozen na douchen.

Een en ander geeft in de praktijk, vooral indien men periodiek urine wil onderzoeken, tot veel grotere moeilijkheden aanleiding dan het bepalen van de reactiesymptomen der haematopoeëse.

Tenslotte is er nog een ander bezwaar. De concentratie in $\gamma/1$ in 24 uurs-urine is variabel, ook bij gelijkblijvende expositie; de hoeveelheid voor diurese beschikbaar water bepaalt voor een groot deel de loodconcentratie. Toch wordt algemeen aangenomen dat de 24-uurs-urine nog de beste maat geeft voor de looduitscheiding. Op vele wijzen heeft men getracht aan bepaling in 24 uurs-urine te ontkomen, daar het zeer bezwaarlijk is deze bij werkende personen te verzamelen.

Het zijn vooral de Amerikanen geweest die dit probleem hebben aangepakt. WEBSTER (1941, 1941) onderzocht de dagvariatie in de looduitscheiding bij niet- en wel-geëxponeerden; de concentraties varieerden van 3 tot 60 γ Pb/1, respectievelijk van 25 tot 124 γ Pb/1. Bij een individu kan men dus weinig conclusies trekken op grond van loodbepaling in ex tempore verkregen porties. Bij een groep mag men volgens WEBSTER echter de gemiddelde loodconcentratie in de ochtendurine als een maat beschouwen voor de looduitscheiding per 24 uur; de gemiddelde concentratie in de ochtendurine $\times 1.4$ l (gem. urine-productie per dag per man) = gemiddelde looduitscheiding per dag per man uit de beschouwde groep. WEBSTER kon niet de conclusies van BARNES (1939) bevestigen, die een redelijke correlatie vond tussen de looduitscheiding per 24 uur en de mate van looduitscheiding gemeten in mg Pb per uur (men dient de tijd, waarover de urine geproduceerd is, te kennen). MEEK, COLLINS en HARROLD (1940) oordeelden, dat de loodconcentraties in porties urine over 8 uren verzameld een betrouwbare index gaven van de daguitscheiding, vooral indien de looduitscheiding relatief hoog was, dus bij geëxponeerden. Een uitgebreid onderzoek verrichtten PINTO, ELKINS en EGE (1941). De beste indruk van de looduitscheiding per 24 uur gaf het product van de concentratie in mg Pb/1 urine en de wortel uit de per minuut geproduceerde hoeveelheid urine: Pb conc. = $PbU \times \sqrt{v}$ (indien de urineproductie minder dan 2 cc per minuut bedraagt; in andere gevallen: Pb conc. = $PbU \times v$). De clearance voor lood berekenden ze op gemiddeld 0.284 ± 0.103 cc, waaruit bij benadering de loodconcentratie in het bloed kon worden bepaald:

$$\frac{PbU \sqrt{v}}{0.28}$$

Het bezwaar is dat men ook hier de tijd moet kennen waarover de urine geproduceerd is. LEVINE en FAHY (1945) sloegen daarom een andere weg in. Zij gingen uit van het feit, dat de hoeveelheid beschikbaar water de belangrijkste factor is die de variatie in loodconcentraties bepaalt. Zij betrokken daarom de loodconcentratie op het soortelijk gewicht van de portie urine, dat bij werkende personen gemiddeld 1024 bleek te zijn. De werkelijke looduitscheiding zou volgens LEVINE en FAHY nu het best benaderd worden met de for-

mule: $U_g = \frac{U \cdot 24}{s}$, waarin U_g = gecorrigeerde loodconcentratie in mg/l,

U = gevonden loodconcentratie in mg/l, s = s.g. — 1000. Bij $s \leq 8$ gaf de benadering te onnauwkeurige uitkomsten. De betrouwbaarheid van de berekening volgens LEVINE en FAHY bleek even groot te zijn als die volgens PINTO, ELKINS en EGE, maar daar de tijdsfactor is uitgeschakeld, verdient de eerste de voorkeur uit praktische overwegingen.

De hier gereleveerde onderzoeken hebben nog eens weer aangetoond, hoe uiterst voorzichtig men dient te zijn met het trekken van conclusies uit loodconcentratiebepalingen in urine, buiten de kliniek veelal in kleinere porties verkregen. Afgezien van het feit, dat er bij een individu geen verband blijkt te bestaan tussen klinische verschijnselen en loodconcentratie, is dus ook dit laatste getal nog sterk voor correctie vatbaar.

6. In tabel 3 zijn de recente literatuuropgaven verwerkt over „normen” voor loodconcentraties in urine en bloed. Er is een divergentie in de opvattingen, al is deze kleiner dan bijvoorbeeld ten aanzien van het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten. Duidelijk is, dat een looduitscheiding die hoger is dan „normaal” te verwachten valt, dus hoger dan bij niet-geëxponeerden regel is, nog geenszins de diagnose klinische intoxicatie wettigt. Er is een zone waarbij normale gezondheid en activiteit mogelijk zijn. Waarschijnlijk mag men de „normen” van KEHOE (1949) en LANE (1949) als representatief beschouwen voor de huidige opvattingen: indien voor een groep de concentratie in de urine gemiddeld 100–125 γ Pb/l bedraagt, met maxima van 150–200 γ Pb/l, bestaat er weinig kans op het optreden van functiestoornissen. Dit geldt echter zeker niet voor een individu.

7. Al mag dan de bepaling van de looduitscheiding met de urine volgens het voorgaande wel zijn nut hebben, de moeilijkheden als bovengenoemd belemmeren het invoeren hiervan in hoge mate. In feite is voor de meeste loodverwerkende industrieën in ons land, en dit geldt voor grote delen van Europa, het bepalen van de loodgehalten van urine en/of bloed als *hulpmiddel* bij het *periodiek geneeskundig onderzoek* niet mogelijk. BUCKUP (1957), DESOILLE (1955) en ALBAHARY (1957) verwerpen het dan ook vanwege de genoemde bezwaren als onbruikbaar. In V-3, V-5 en V-6 is evenwel reeds aangetoond, dat de gemakkelijker te bepalen reactiesymptomen der haematopoese eveneens een redelijk betrouwbare indruk der expositie aan lood kunnen geven, terwijl ze, in tegenstelling tot de loodconcentraties, ons meer rechtstreeks inlichten over de mate van beïnvloeding van het organisme door het lood. Niet alleen vanwege de praktische uitvoerbaarheid, maar ook vanwege de betekenis die er aan mag worden gehecht, verdient de bepaling van basophilie (en reticulocytose), haemoglobinegehalte en coproporphyrinurie de voorkeur. In het te beschrijven onderzoek is de nadruk dan ook steeds op deze gegevens gelegd.

TABEL 3. Normen en grenswaarden voor loodgehalte van bloed (PbB) en van urine (PbU)

schrijver	jaar van publicatie	waarden gevonden bij niet-geëxponeerden		grenswaarden
		PbB	PbU	
KEHOE, THAMANN, CHOLAK	1933	—	—	PbU > 100 γ /l en Pb faeces > 0.5 mg/dag wijzen op verhoogde expositie PbU > 200 γ /l en Pb faeces > 1 mg/dag wijzen op gevaar
REITH, VAN DIJK	1939	—	8—59 γ /dag, 5—55 γ /l	—
Summerconference on spectroscopy	1940	0—100 γ %, gem. 14 γ %	0.2—370 γ /l, gem. 38 γ /l	—
WEBSTER	1941	—	8—51 γ /l, gem. 30 γ /l	—
TEN BERG	1941	—	—	PbU > 90 γ /dag is pathologisch; PbB > 60 γ % wijst op te hoge opname
Comm. lead intox. Am. Publ. Hlth. Assoc.	1943	—	< 80 γ /l, < 120 γ /100 cc	PbU > 150 γ /l wijst op gevaar voor intoxicatie; PbB > 70 γ % wijst op recente expositie
CHOLAK, BAMBACH	1943	30 γ %	27 γ /l	—
CANTAROW, TRUMPER	1944	< 80 γ %	< 80 γ /l	—
DREESEN, SIEVERS	1946	—	—	PbB 70 γ % en PbU 150 γ /l te beschouwen als bovengrens voor veilige verhoogde opname
HAMLIN, WEBER	1947	—	—	PbU 300 γ /l vormt gevarengrens
WINN, SHROYER	1947	—	—	PbU 150—250 γ /l wijst op verhoogde opname; PbU > 250 γ /l indiceert tot overplaatsing
BERG	1948	♂ ♂ gem. 32 γ % ♀ ♀ gem. 22 γ %	—	—
MAYER	1949	—	—	vlg. besluit Franse regering d.d. 12 Dec. 1948: PbU > 200 γ /l en PbB > 80 γ % zijn verdacht
LANE	1949	—	—	indien groepsgemiddelde PbU $\leq$ 125 γ /l met max. waarden tot 200 γ /l, bestaat er weinig gevaar voor intoxicaties
KEHOE	1949	10—50 γ %, gem. 30 γ %	10—80 γ /l, gem. 30 γ /l	indien groepsgemiddelde PbU $\leq$ 100 γ /l met max. waarden tot 150 γ /l, bestaat er weinig gevaar voor intoxicaties
VIGLIANI	1950	30—70 γ %	10—120 γ /dag	—

SEIFERT	1951	71 $\gamma\%$	—	—
TILLMANN	1952	—	—	PbB > 70 $\gamma\%$ is verdacht; PbB > 100 $\gamma\%$ en PbU > 100 γ /dag zijn pathologisch
RICKLIN	1952	20—40 $\gamma\%$	—	—
GUPTA, SYER	1954	< 70 $\gamma\%$	< 100 γ /l	PbB > 100 $\gamma\%$ wijst op sterke expositie
KOELSCH	1954	< 70 $\gamma\%$	< 100 γ /l	—
BAADER	1954	—	< 100 γ /l	PbB 60 $\gamma\%$ is grenswaarde voor intoxicatie
DESOILLE	1955	—	—	PbB 90—120 $\gamma\%$ wijst op verhoogde opname
TEN HAAF	1955	< 80 $\gamma\%$	< 180 γ /l	—
ROSSI	1955	10—90 $\gamma\%$	10—130 γ /dag	—
VOUK, VOLODER, WEBER en PUREC	1955	< 60 $\gamma\%$	—	—
WEINIG	1955	< 50 à 60 $\gamma\%$	—	—
TELEKY	1955	< 70 $\gamma\%$	< 100 γ /l	—
ENNEKING	1956	—	—	PbU > 90 γ /dag is pathologisch
GRANDJEAN	1956	—	—	PbU 150 γ /l is biologische MAC-waarde
MEYERS	1956	< 40 $\gamma\%$	< 60 γ /l	PbB > 70 $\gamma\%$ en PbU > 150 γ /l wijzen op gevaar voor intoxicatie
MOESCHLIN	1956,	< 30 $\gamma\%$	< 80 γ /l	PbB > 60 $\gamma\%$ wijst op gevaar voor intoxicatie
	1958			
TOMPSETT	1956	< 50 $\gamma\%$	< 100 γ /dag	—
BUCKUP	1957	< 30 $\gamma\%$	—	PbB > 60 $\gamma\%$ wijst op gevaar voor intoxicatie
New Yk State Div. Hyg.	1957	< 70 $\gamma\%$	< 100 γ /l	—
California Div. Ind. Hyg.	1957	< 70 $\gamma\%$	< 150 γ /l	PbB > 100 $\gamma\%$ wijst op sterk verhoogde expositie
MINDEN, OPITZ	1957	—	—	PbB > 74 $\gamma\%$ gaat steeds gepaard met subjectieve verschijnselen of met anaemie (Hb < 70%)
MENDES DE LEON	1957	5—30 $\gamma\%$	< 80 γ /dag	—
EGLI, KAPP, MARMET, GRANDJEAN	1957	—	—	PbB 60 $\gamma\%$ en PbU 150 γ /l te beschouwen als „tolerantie-grens”
MARMET	1958	—	—	PbB 50 $\gamma\%$ en PbU 150 γ /l komen overeen met expositie aan 0.15 mg Pb/m ³
KEHOE	1959	—	—	PbB 70 $\gamma\%$ is gevarengrens

HOOFDSTUK V-8

DE BETEKENIS VAN ANDERE LABORATORIUMBEPALINGEN

1. Hoewel door enkele onderzoekers afwijkingen in het *leucocyten*-aantal (zowel matige stijging als daling) zijn beschreven, komen CANTAROW en TRUMPER (1944) tot de conclusie, dat afwijkingen hierin in de meeste gevallen niet optreden. Wel hecht BAADER (1954) waarde aan de differentiatie van het witte bloedbeeld: zware acute intoxicatie zou vaak gepaard gaan met relatieve lymphopenie ($< 20\%$), chronische intoxicatie met relatieve lymphocytose (30 à 45%). CANTAROW en TRUMPER (1944) vonden dergelijke veranderingen in het witte bloedbeeld alleen in gecompliceerde gevallen. BIONDI (1955) meende wel in het dierexperiment (konijnen kregen Pb-acetaat per os) op den duur een relatieve lymphocytose te zien optreden. SHIELS (1936, 1954, 1955) kent grote waarde toe aan de verhouding tussen het aantal grote lymphocyten + monocyten en het aantal kleine lymphocyten. In het begin der expositie zou de waarde van deze ratio stijgen, om sterk te dalen indien een intoxicatie optreedt. Reeds WINDSOR-McLEAN (1938) echter uitte kritiek op deze methode: in hetzelfde preparaat kon de ratio van 1.1 tot 9 variëren, afhankelijk van de dikte. De opvatting van SHIELS heeft dan ook weinig aanhang gevonden. WASSERMANN, MIHAIL en COJOCARU (1957, 1958) beschreven veranderingen in granulocyten (vacuolen en vermoedelijk toxische granulaties) en in de lymphocyten (vacuolen en granulaties in het protoplasma, ophelderingen in de kern), toen ze het bloed van konijnen, waarbij intraveneus de hoge dosis van 5 mg Pb/kg als Pb-acetaat geïnjecteerd was, onder de phasecontrastmicroscopie onderzochten. Hun waarnemingen gelden vooralsnog voor experimentele acute intoxicatie.

Over het effect op het aantal thrombocyten zijn weinig gegevens bekend (CANTAROW en TRUMPER, 1944). POPPER (1954) meende een daling te zien bij gedurende enige jaren geëxponeerde werknemers, welke vondst niet door anderen is bevestigd.

2. DREESSEN (1943) is op grond van zijn onderzoek in Amerikaanse accufabrieken van oordeel, dat naast het haematologische onderzoek steeds naar albumen in de urine moet worden gezocht: het percentage personen met albuminurie (methode ?) nam toe van 11.1% bij kortdurende lage expositie tot 39.1% bij langdurige hoge expositie; de *nierafwijkingen* zouden reversibel zijn en niet duiden op een beginnende nephrosclerose. De meeste auteurs hechten niet een dergelijk belang aan het bepalen der albu-

minurie, omdat ze deze niet zo frequent zien optreden, ook niet bij niet-geëxponeerden (BAADER, 1958). Bij een decreet van 23 Juni 1955 schrijft de Franse wetgever voor, dat bij in dienst treden en zover nodig daarna periodiek, het ureumgehalte van het bloed bepaald moet worden. LECOCQ en GUYOTJEANNIN (1956) voeren hiertegen als bezwaren aan, dat het ureum-gehalte door vele oorzaken verhoogd kan zijn en dat er in het algemeen geen correlatie is met de expositie-intensiteit. BALDI en GIUBILEO (1953) vonden bij 117 werknemers uit een accufabriek soms wel een verhoging van het rest-N-gehalte, die leek samen te hangen met de expositie en met het loodgehalte van het bloed. Volgens RADULESCU, DIOSCHIOTU, MAUGSCH, JONESCU en TEODORESCU (1957) zouden reversibele verhogingen van het ureum-gehalte vooral optreden tijdens of na kolieken als uiting van tijdelijke spasmus der niervaten; er was geen samenhang met de bloeddruk.

WILSON, THOMSON en DENT (1953), MARSDEN en WILSON (1955) en CLARKSON en KENCH (1956) vonden in de urine van een aantal (niet alle) intoxicatie-patiënten en ook in dierproeven verandering van de samenstelling der aminozuren in de urine. Dit zou berusten op een beschadiging der tubuli contorti en niet het gevolg zijn van een stofwisselingstoornis, daar verhoging in het bloed niet optrad.

3. Door verschillende auteurs zijn, vooral bij onderzoek van individuen of kleine groepen, nog andere afwijkingen beschreven, wellicht samenhangend met de reactie op lood. Het betreft hier meestal personen met een duidelijke klinische intoxicatie. De waarde van leverfunctietests, prothrombinebepalingen of electrophorese van serum-eiwit bijvoorbeeld voor het preventief-geneeskundig onderzoek is niet door hen aangetoond.

Wel werd door TARA en BOUILLOT (1951) aanbevolen periodiek de indoxyl-uitscheiding in de urine te bepalen, daar reeds vóórdát intoxicaties optreden de darmbewegingen verminderd zouden zijn. Bij 66% van 192 geëxponeerde personen vonden zij een gehalte > 20 mg/l. BARON (1954) kon op grond van eigen onderzoek bij 60 werknemers hun waarneming niet bevestigen.

4. *Samenvattend* kan men stellen, dat de in het voorgaande beschreven waarnemingen uitbreiding van het periodiek-geneeskundig onderzoek met de genoemde laboratorium-bepalingen vooralsnog niet noodzakelijk maken, al zal in individuele gevallen een meer uitgebreid onderzoek de beoordeling der gezondheidstoestand ten goede komen. De beschreven afwijkingen zijn niet specifiek, inconstant en staan in onvoldoend verband met de expositie.

HOOFDSTUK V-9

DE VERSCHIJNSELEN DER LOODINTOXICATIE EN HET PREVENTIEF-GENEESKUNDIG ONDERZOEK

Het preventief-geneeskundig onderzoek, dat ten doel heeft duidelijke functiestoornissen te voorkomen door op grond van vroege verschijnselen de reactie van het organisme op lood te beoordelen, kan niet of nauwelijks worden gebaseerd op aanwezigheid van subjectieve of bij lichamelijk onderzoek waargenomen objectieve verschijnselen. Dit wordt veroorzaakt door het feit, dat het vaststellen van vroege verschijnselen in vele gevallen, gezien de aspecificiteit, in geen enkel opzicht de causale diagnose loodintoxicatie toelaat. Bovendien moet het stadium van beginnende functiestoornissen juist worden voorkómen.

De meer typische verschijnselen van koliek, paralyse en encephalopathie vertegenwoordigen reeds ernstige functiestoornissen. De chronische irreversibele toestanden, bijvoorbeeld hypertensie, treden pas op indien meer acute verschijnselen zijn voorafgegaan. Preventie van de laatste betekent tevens preventie van de chronische ziekte-toestanden.

Daling van het haemoglobinegehalte, in het algemeen optredend voordat duidelijk subjectieve klachten worden geuit, dient als teken van functiestoornis te worden beschouwd. Bepaling van het haemoglobinegehalte zelf kan derhalve, evenmin als de anamnese en het lichamelijk onderzoek, voldoende basis bieden voor de preventie.

Vroeg optredende, in de praktijk goed te bepalen indicatoren worden gevonden in het aantal basophil gekorrelde erythrocyten, het aantal reticulocyten en in de coproporphyrine-uitscheiding in de urine. Om praktische en theoretische redenen is de bepaling van het loodgehalte in bloed en urine minder bruikbaar.

In dit hoofdstuk is de betekenis van de verschijnselen, zoals die in de literatuur naar voren komt, besproken. Over een maximaal toelaatbare grens voor basophilie, reticulocytose en coproporphyrinurie bleek geen overeenstemming te bestaan. Bij de pogingen die daartoe zijn gedaan, werd bovendien meestal de preventie van intoxicatie in de zin der Ongevallenwet ten doel gesteld. In het te beschrijven eigen onderzoek zal worden getracht dergelijke maximaal toelaatbare grenzen te ontwikkelen, waarbij het voorkómen van klinische intoxicatieverschijnselen, i.c. daling van het haemoglobinegehalte, tot richtsnoer zal dienen.

HOOFDSTUK VI

HET VOÓRKOMEN EN DE PREVENTIE DER LOODINTOXICATIE

HOOFDSTUK VI-1

HET VOÓRKOMEN VAN DE INDUSTRIËLE LOODINTOXICATIE

Na wat in hoofdstuk IV is gezegd over de factoren die het ontstaan van een industriële intoxicatie bepalen, zal het duidelijk zijn, dat het onmogelijk is een verantwoorde voorspelling te doen in welke bedrijven en beroepen vergiftigingen zullen optreden. De grootte van het bedrijf, het gevolgde procédé, de technische hygiëne, de conjunctuur, het productieniveau duiden even zovele factoren aan, die de locale situatie in gunstige of ongunstige zin kunnen wijzigen, waardoor binnen dezelfde bedrijfstak geheel verschillende risico's ontstaan. Bovendien is het aantal beroepen met mogelijk gevaar voor intoxicatie te talrijk om een zinvolle indeling te kunnen geven. MESZMER (1954) schat dit aantal voor Duitsland op ongeveer 150, CANTAROW en TRUMPER (1944) spreken voor Amerika zelfs over 900 beroepen.

Desalniettemin is het mogelijk enkele bedrijfstakken aan te geven, waar, gezien de ervaring, het gevaar evident is. BUCKUP (1955) deelt de bedrijven in drie klassen in:

1. hoog risico: gieten van loodbrons, homogeen verloden, ertsverwerking, slopen, pigmentproductie; de meeste dezer werkzaamheden eisen hoge temperaturen of geven sterke stofontwikkeling;
2. matig risico: accuproductie, patenteren van staaldraad, spuiten van loodhoudende verven en glazuren, slijpen, polijsten, keramische industrie; hier speelt de stof- of aerosolvorming de hoofdrol;
3. gering risico: verstrijken van loodhoudende verven (huisschilders), solderen, gieten, drukken; de stofproductie is gering, de temperaturen zijn niet hoog, de persoonlijke hygiëne is relatief belangrijk.

BUCKUP (1955) wijst er met nadruk op, dat de locale situatie deze classificatie kan doorbreken.

Zoals blijkt uit de gegevens van HARTOGENSIS en EBBENHORST TENGBERGEN (1954), die in 13 Nederlandse accufabrieken een gemiddelde luchtconcentratie van 2 mg Pb/m^3 (d.i. meer dan 10 maal de M.T.C. !) vonden, zal voor ons land de accuproductie vermoedelijk in de hoogste klasse moeten vallen. Binnen deze bedrijven waren het vooral weer de

malers, mengers, drogers en pasteerders, die de hoogste expositie hadden. Deze gegevens zijn veel ongunstiger dan voor de veel grotere Amerikaanse accufabrieken uit het onderzoek van DREESEN (1943) bleek.

Dat de ontwikkeling der techniek nieuwe mogelijkheden schept, ook voor het ontstaan der loodintoxicatie, wordt duidelijk uit de „epidemie” onder carrosseriebouwers in Amerika omstreeks 1934 (McCORD, HOLDEN, JOHNSTON, 1935). Ook UYTDENHOEFF (1954) beschreef in België 58 intoxicaties onder 258 werknemers in een carrosseriefabriek. De laatste jaren is het gevaar voor intoxicatie ook gesignaleerd in plastic-producerende bedrijven: poedervormige loodverbindingen worden soms verwerkt bij de productie van polyvinylchloride om bepaalde eigenschappen te bereiken (Goss en Ross, 1953). De rubber- en plasticindustrie zijn geregelde afnemers van loodpigmenten geworden (GUERDIKOFF, 1958).

Met nadruk classificeert BUCKUP (1955) de huisschilders en drukkers in de groep met gering risico. Verschillende onderzoekingen in drukkerijen (RUF en BELKNAP, 1940; BRANDT en REICHENBACH, 1943; KEPPLER en BUMSTEDT, 1948; WATANABE, TOMITA en MURAYAMA, 1956) hebben aangetoond, dat de luchtconcentraties in het algemeen ver onder de M.T.C. liggen. Het zijn eigenlijk vooral nog de stereotypeurs, die onder de huidige omstandigheden de hoogste expositie hebben. Dat dit niet geldt voor een offsetdrukkerij, waar keramisch verfpoeder op geprepareerd papier wordt gestrooid, bewijzen wel de waarnemingen in ons land van GERRITS en HEINEMANN (1950). BUCKUP (1957) vermeldt, dat in het jaar 1914 in Pruisen 216 loodintoxicaties bij drukkers en 254 bij schilders voorkwamen, tegen 0, respectievelijk 9 in 1952. Dit illustreert duidelijk, dat ook de huisschilders veel minder risico lopen dan vroeger, wat vooral te danken is aan het toenemend gebruik van loodwitverf binnenshuis, het verbod om loodwit als poeder te verwerken en het gebruik van afbijtmiddelen (geen stofvorming).

Hoewel getallen uit verschillende landen niet direct vergelijkbaar zijn (wegens verschil in wettelijke regelingen en criteria), moge uit het volgende een indruk worden verkregen van de frequentie van intoxicaties (in de zin der Wet) in onze nabuurlanden:

VERENIGD KONINKRIJK: jaar 1900: 1058 gevallen

(MEMORANDUM 1954)

1950: 57 „

1952: 48 „

1954: 47 „ , waarvan 17 in accufabrieken,

7 in pigmentfabrieken en 9 in scheepssloperijen.

FRANKRIJK (FABRE, 1949): jaar 1949: 152 gevallen, waarvan 51 in accufabrieken, 34 in smelterijen.

BELGIE (MERLEVEDE, 1956): jaar 1950: 111 gevallen; 1952: 57 gevallen; 1953: 62 gevallen; 1954: 122 gevallen.

W.-DUITSLAND (WICKE, 1954): jaar 1952, totaal erkend: 310 gevallen, waarvan 68 in electrotechnische industrie (accu), 86 in ijzer- en metaalindustrie (verlo-

den, slopen), 32 in chemische industrie (pigment), 33 in mijnbouw (ertsverwerking), 25 in keramische industrie.

ZWITSERLAND (NICOLET, 1958): jaar 1945: 37 gevallen, 1954: 26 gevallen.

In al deze landen zijn het vooral het produceren van accu's en loodhoudende pigmenten, het verwerken van erts, het slopen en het verloden, die de meeste intoxicaties veroorzaken.

In een eigen onderzoek is getracht een meer gedetailleerd beeld te verkrijgen van de huidige situatie in Nederland (zie VII, XIII).

HOOFDSTUK VI-2

DE PREVENTIE VAN DE INDUSTRIËLE LOODINTOXICATIE

1. De eerste Medical Inspector of Factories in Engeland (1898—1926), Sir THOMAS LEGGE, heeft in vijf bondig weergegeven *aphorismen* het principe van de preventie duidelijk uiteengezet (HUNTER, 1957):

- “Unless and until the employer has done everything (and everything means a good deal) the workman can do next to nothing to protect himself, although he is naturally willing enough to do his share”.
- “If you can bring an influence to bear external to the workman (that is, one over which he can exercise no control), you will be successful; and if you cannot or do not, you will never be wholly successful.”
- “Practically all industrial lead poisoning is due to inhalation of dust and fume; and if you stop their inhalation you will stop the poisoning”.
- “All workmen should be told something of the danger of the material with which they come into contact and not be left to find it out for themselves — sometimes at the cost of their lives”.
- “Examples of influences (useful up to a point, but not completely effective) which are not external, but depend on the will or whim of the worker to use them, are respirators, gloves, goggles, washing conveniences and waterproof sand-paper”.

Het beginsel, dat de technische preventie steeds primair moet zijn, heeft in Engeland en overal elders steeds haar goede vruchten afgeworpen. Slechts maatregelen onafhankelijk van de medewerking der werknemers getroffen, kunnen tot een volledig succes leiden.

In hoofdstuk IV zijn uitvoerig de factoren opgenoemd die het ontstaan van een intoxicatie bepalen. De mogelijke aangrijpingspunten van de preventie zijn hiermede gegeven.

Veranderingen in deze factoren komen voor het grootste deel tot stand buiten toedoen van de werknemer: ventilatie (locaal, algemeen), procédé, fysisch-chemische structuren, zwaarte van de arbeid (tempo), expositie-duur (overwerk). Hier liggen de voornaamste aangrijpingspunten voor de preventie. Pas op de tweede plaats komen factoren als individuele dispositie, extra-industriële opname, hygiëne.

2. De *technische voorzieningen* en de productieplanning kunnen hier niet uitvoerig worden besproken. Ze behoren niet rechtstreeks tot het arbeidsterrein van de bedrijfsarts. Schematisch gezien komen de technische maatregelen op het volgende neer:

- vervanging van lood door ander, minder giftig materiaal, of door andere loodverbinding;
- verminderen van stofproductie (natte procédés), vergroting van diameter van rondvliegende deeltjes (slijpmethoden), verlaging van temperatuur;
- afkapselen en localiseren van procédé;
- locale afzuiging, van tevoren in de bouw van de machines begrepen;
- algemene ventilatie, onafhankelijk van weersomstandigheden en ontworpen door ventilatietechnici;
- “good housekeeping”: drainage, gladde vloeren, stofzuigen;
- goede planning: werktijden, productieniveau, tempo;
- goede sanitaire voorzieningen: wasruimten, kleedhokjes, eetgelegenheden.

3. De *taak van de bedrijfsarts* ten aanzien van de preventie ligt niet primair op het onder 2 beschreven terrein, maar toch is hij wel bij het nemen van deze maatregelen betrokken. Hij zal niet de technisch-hygiënische maatregelen uitvoeren, maar wel bevorderen, doordat hij, op grond van zijn bevindingen bij de werknemers, de noodzaak tot of het effect van bedoelde maatregelen kan aantonen. Het zal in de eerste plaats de bedrijfsarts opvallen als de technische preventie tekortschiet, nog voordat klinische intoxicaties optreden. Het is dan ook een zeer belangrijk doel van het door hem verrichte periodieke onderzoek, niet in de eerste plaats om een dreigende intoxicatie bij een individu op te sporen, maar wel om de mate van opname bij een groep te beoordelen, zodat de groep als geheel kan worden beschermd. Overplaatsing van één individu brengt slechts mee, dat een ander aan hetzelfde gevaar wordt blootgesteld. De geconstateerde (groeps)expositie dient als referentie voor te treffen technische voorzieningen, in combinatie met bepaling der luchtconcentratie.

De bedrijfsarts zal meer rechtstreeks dan de bedrijfsleider, de technicus, betrokken zijn bij de persoonlijke factoren die mede leiden tot het ontstaan van een intoxicatie: keuring vóór indiensttreding, beoordeling van de gezondheidstoestand der reeds werkende personen, voorlichting aan groepen en individuen, verbetering der voeding. Voorlichting aan de bedrijfsleiding dient hierbij niet te worden vergeten (zie XVII).

4. Bestrijding van de luchtverontreiniging door loodhoudende verbindingen vormt, gezien het voorgaande, de belangrijkste methode om intoxicaties te voorkomen. Toch gaan er steeds stemmen op dit laatste na te streven door *verstrekking* van voedingsmiddelen (zie VI-3) of *medicamenten*. Het gevaar is groot, dat op deze wijze het paard achter de wagen wordt gespannen: de technische preventie wordt verwaarloosd vanwege de medische, op het moment goedkopere maatregelen. “Not by brilliant excursions into prophylactic medical therapy, but by the application of orthodox engineering principles and equipment” (KEHOE, 1949) moet het risico

worden bestreden. In bepaalde gevallen echter kan het zijn nut hebben als secundaire maatregelen geneesmiddelen toe te dienen, ten einde dreigend gevaar af te wenden in afwachting van het effect van technische maatregelen. Beslist verkeerd is het, zich op toediening van nutriënten of geneesmiddelen vrijwel geheel te verlaten.

In de laatste jaren is men, gezien de successen, die bij de therapie der loodintoxicatie werden bereikt met calcium-dinatrium-aethyleen-diamine-tetraazijnzuur (Ca-EDTA, Versenaat, Mosatil), er toe overgegaan dit geneesmiddel ook prophylactisch te geven.

MANVILLE en MOSER (1955) gaven aan 12 personen met verschijnselen van verhoogde loodopname, werkzaam in een accufabriek, gedurende 2 (5 personen) of 3 (7 personen) weken Ca-EDTA per os: 5 dagen per week 60 mg/kg. Zij vermeldden als resultaat: vermindering van subjectieve klachten, daling van Pb-conc. in bloed, 2- tot 4-voudige verhoging van Pb-uitscheiding met de urine, toename van haemoglobinegehalte, daling van coproporphyrinurie (semi-quantitatief in 4 graden). Aanbevolen werd in de Ca-EDTA-loze dagen extra vitamines en mineralen (Fe) te verstrekken. Nadere beschouwing leert echter, dat de daling van de Pb-concentratie in het bloed en de stijging van het Hb na 3 weken prophylaxe niet significant waren (toets van FRIEDMAN — m rangschikkingen). Daar geen contrôlegroep geobserveerd werd, moet achter de vermelde vermindering der subjectieve klachten een vraagteken worden gezet. Ongeveer terzelfder tijd verrichtte REINL (1956) een dergelijk onderzoek op groter schaal. Aan 17 personen, werkzaam in een loodertsverwerkend bedrijf, verstrekke hij gedurende 6 weken 3 dd 1 tablet à 1 g Mosatil. Een contrôlegroep (n = 10) werd eveneens geobserveerd (geen placebotabletten). REINL zag na 6 weken slechts bij 2 personen uit de proefgroep die door ziekte niet steeds de tabletten ingenomen hadden, een positieve porphyrinereactie (semi-quantitatief), terwijl in de contrôlegroep slechts 4 personen negatief reageerden. Duidelijk was de daling van de Pb-spiegel in het bloed. Basophile stippeling was ook bij de aanvang slechts spaarzaam aanwezig. Het haemoglobinegehalte wijzigde zich nauwelijks. Bij een voortgezet onderzoek bij 77 werknemers met aanvankelijk positieve porphyrinereacties vond hij na 6 weken Mosatil-verstrekking nog slechts 2 positieve gevallen. De uitkomsten van REINL zijn meer overtuigend dan die van MANVILLE en MOSER. ALBAHARY, TRUHAUT en BOUDÈNE (1958) adviseerden prophylaxe toe te passen door middel van inhalatie van een aerosol EDTA (1 g 20% oplossing), waardoor het in de longen aanwezige lood gemakkelijk via de nieren uitgescheiden zou worden zonder een toxische werking uit te kunnen oefenen. Deze schrijvers onderzochten echter niet of de stijging van de looduitscheiding met de urine werkelijk op dit principe berust.

Door verschillende schrijvers (KEHOE, 1955; RIEDERS en BREIGER, 1955; SHIELS, THOMAS en KEARLY, 1956) is er op gewezen, dat oraal toe-

gediend Ca-EDTA zich zou binden met Pb in de darmen, waarna Pb-EDTA geresorbeerd en via de urine uitgescheiden zou worden. De verhoogde Pb-uitscheiding met de urine zou dus een schijn-ontgiftiging te weegbrengen bij werknemers, die aan lood geëxponeerd blijven en bij wie dit metaal dus in de darminhoud aanwezig is. Dat deze enterale resorptie van Pb-EDTA toch niet alles verklaart toonden PAGNOTTO, ELKINS en BAYKA (1958) aan. Orale opname van 10 g Ca-EDTA over 4 dagen bij 2 niet beroepshalve aan lood geëxponeerde personen gaf een verhoogde uitscheiding van lood in de urine, welke afnam bij voortgezette toediening van het medicament. Na ongeveer 6 maanden nam een der proefpersonen nog eens 10 g in over 7 dagen: nu was er nauwelijks een stijging van de looduitscheiding. De (geringe) exogene loodtoevoer naar de darmen zal gedurende het experiment niet veranderd zijn. Bovendien kunnen de door MANVILLE en MOSER (1955) en REINL (1956) geconstateerde veranderingen (coproporphyrine-uitscheiding) moeilijk op rekening van enterale resorptie van Pb-EDTA worden geschoven. Er is dus wel degelijk een ontgiftiging der weefsels mogelijk door orale opname van Ca-EDTA, ook bij voortduren der expositie. Dat oraal opgenomen Ca-EDTA in de urine verschijnt, werd ook aangetoond door SRBOVA en TEISINGER (1957). Aan 4 gezonde personen werd 3 g Ca-EDTA in capsules per os gegeven binnen 8 uur, waarna binnen 24 uur gemiddeld 2,5% hiervan in de urine verscheen als Ca-EDTA; na 24 uur was de uitscheiding nihil. Hiermede werden de bevindingen van FOREMAN en TRUJILLO (1954) bevestigd. Oraal gegeven Ca-EDTA wordt langzamer uitgescheiden dan wanneer intraveneus toegediend. Als gevolg hiervan wordt gedurende langere tijd een licht verhoogde bloedspiegel onderhouden, waardoor relatief (maar niet absoluut) meer Pb wordt gebonden door het in het bloed komende Ca-EDTA dan bij intraveneuze therapie. SAVICEVIC, PETROVIC, STANKOVIC en DJIRDJEVIC (1959) toonden aan dat door orale therapie met 3 g Mosatil per dag in 7 dagen evenveel lood met de urine uitgescheiden werd, als anders in 30 dagen het geval geweest zou zijn.

Als ander bezwaar tegen prophylactische verstrekking van Ca-EDTA wordt genoemd, dat niet alleen de Pb-uitscheiding toeneemt, maar ook die van andere metalen, zodat er kans bestaat op verlies van voor het leven belangrijke elementen. MANVILLE en MOSER (1955) en REINL (1956), zich hiervan wel bewust, stelden dan ook voor, de verstrekking slechts over 3 tot 6 weken te doen plaatsvinden en mineralen met vitamines bij te geven. Dat na intraveneuze injectie het gevaar niet denkbeeldig is, zagen PERRY en SCHROEDER (1957). Bij 2 patiënten met nefrose ontstonden na 1 of 2 Ca-EDTA-kuren (2 à 3 g dd, gedurende 8 dagen), gegeven wegens een vermeend cholesterolytisch effect van EDTA, acute verschijnselen van B-complex-avitaminose, terwijl de uitscheiding van zink, ijzer en mangaan, maar niet die van koper toenam. TEISINGER en FISEROVA-BERGEROVA (1958) injecteerden aan wèl en aan niet aan lood geëxponeerde

personen intraveneus 2,8 g Ca-EDTA in 15 cc waterige oplossing. Het Fe- en Cu-gehalte van het serum steeg, met een maximum na 5 uren; de urine-uitscheiding nam voor Fe en Cu 12, respectievelijk 4 maal toe. Herhaalde injectie deed de Fe- en niet de Cu-uitscheiding dalen; er is dus een uitputting van de beschikbare voorraad ijzer. De schrijvers spreken zich om genoemde reden sterk uit tegen orale prophylaxe met Ca-EDTA. Vermoedelijk zal, indien de toediening in de tijd wordt beperkt, het risico van mineralenverlies bij orale opname geringer zijn, vanwege de absoluut lagere uitscheiding van deze elementen ten opzichte van intraveneuze injectie.

Gezien de genoemde bezwaren tegen orale prophylaxe met Ca-EDTA: verwaarlozen van technische hygiëne, mogelijkheid van enterale resorptie van Pb-EDTA en kans op verlies van ijzer, is het wel aangewezen zeer voorzichtig te zijn met het toepassen van deze methode ter preventie van loodintoxicatie. Ze is vermoedelijk alleen geïndiceerd om personen, die wegens dreigende intoxicatie tijdelijk naar loodvrij werk zijn overgeplaatst, in kortere tijd dan vroeger mogelijk was, te „ontloden”. Dan heeft ze dus meer het karakter van ambulante therapie aangenomen. Men dient echter te bedenken, dat deze uitwijkmogelijkheid niet mag worden gezien als een compensatie voor gebrekkige hygiëne en dat bij hervatting van het oorspronkelijke werk de hygiënische situatie verbeterd dient te zijn.

HOOFDSTUK VI-3

DE BETEKENIS VAN DE VOEDING

1. Verband tussen de voeding, die een werknemer tot zich neemt, en het optreden van een loodintoxicatie kan in tweeërlei opzicht worden gelegd: het voedsel bevat zelf de noxe (zie IV) òf het beïnvloedt de reactie van het organisme op lood. Aan de eerste mogelijkheid moet men wel denken, indien verhoogde loodopname geconstateerd wordt, maar onder de huidige omstandigheden speelt deze geen grote rol. In dit hoofdstuk zal alleen aandacht worden gegeven aan de tweede relatie, vooral in verband met de vraag, in hoeverre aan het nuttigen van bepaalde voedingsmiddelen preventieve waarde mag worden toegekend.

De beïnvloeding door voeding kan in principe plaatsvinden door verandering van opname, transport, depositie en excretie van lood (zie III) of reactie van bepaalde orgaansystemen op lood. MINOT (1938), die de directe werking van lood op weefsels, bijvoorbeeld glad spierweefsel, onderzocht, concludeerde dat interindividuele spreiding in gevoeligheid (o.a. door verschil in voeding) in hoofdzaak bepaald werd door factoren, die de hoeveelheid Pb, waaraan een weefsel is geëxponeerd, doen variëren; zij onderzocht echter niet de indirecte verschijnselen, bijvoorbeeld basophilie, coproporphyrinurie.

Vroeger werd veel nadruk gelegd op resorptie remmende of bevorderende factoren. Dit is voor de industriële intoxicatie echter slechts van secundair belang gebleken, daar deze voornamelijk wordt bepaald door inhalatie van lood en niet door ingestie.

In de volgende paragrafen zal worden getracht een overzicht te geven van enkele literatuurgegevens over dat onderwerp. Eerst wordt de betekenis van enkele componenten van de voeding, nutriënten, beschouwd, daarna die van de samenstelling van het voedsel als geheel.

2. Aan het gehalte van *Calcium* (Ca) en *Phosphor* (P) in de voeding is vooral grote betekenis gehecht sinds AUB, FAIRHALL, MINOT en REZNIKOFF (1926, 1935) meenden te hebben aangetoond, dat Pb en Ca zich steeds in dezelfde richting bewogen. Op grond hiervan werd aanbevolen extra Ca (1 l melk + 2 g Ca-lactaat) te geven, indien men het Pb in de beenderen wilde doen opslaan (acute phase intoxicaties) en een laag-Ca-dieet (melkloos), indien de looduitscheiding moest toenemen (ontloding). Van zowel klinische als farmacologische zijde zijn geleidelijk bedenkingen tegen deze opvatting gerezen. Mobilisatie van Pb uit de beenderen

loopt wel parallel aan Ca-mobilisatie, maar afzetting van Pb in het bot blijkt te kunnen verlopen in een richting juist tegengesteld aan die van Ca; dit zou berusten op een competitie van Ca en Pb voor Phosphor (CANTAROW en TRUMPER, 1944). SOBEL, YUSKA, PETERS en KRAMER (1940) bijvoorbeeld hadden in proeven bij ratten het Ca- en P-gehalte van de voeding onafhankelijk van elkaar gevarieerd. Ze concludeerden op grond van variaties in Ca- en Pb-gehalten der weefsels (bot), dat er enteraal een ten aanzien van depositie in het bot optimale $\frac{\text{Pb}}{\text{P}}$ -ratio bestaat, evenals een optimale $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ -ratio; het Ca neigt ertoe de P, nodig voor depositie van het Pb, weg te nemen. Voeding die deficiënt was in Ca, leidde in verschillende experimenten tot een relatief sterke depositie in de botten (CALVERY, 1938; SHIELDS en MITCHELL, 1941), maar tevens bleek dat het bot-Pb dan gemakkelijk mobiliseerbaar was, wat ook reeds door Aub c.s. was aangetoond.

Ten aanzien van de betekenis van Ca en P in de voeding kan worden geconcludeerd, dat:

- een voeding, deficiënt in Ca, gunstige voorwaarden schept voor (her)-opname van in de darmen aanwezig lood, mits voldoende P aanwezig is;
- een voeding, deficiënt in Ca, het Pb in de botten gemakkelijk mobiliseerbaar maakt (vooral in combinatie met stoornis in de zuurbalans, zie 3);
- het nut van extra Ca-toevoer (boven de normaal aanbevolen hoeveelheid) niet overtuigend is aangetoond.

Terwijl de P-voorziening in het algemeen geen zorgen baart, is het goed zich te realiseren dat, ook in onze huidige samenleving, de Ca-voorziening van de industriearbeiders te wensen overlaat (ALKEMADE, VAN LEEUWEN, DE WIJN, ZIELHUIS, 1956). De normale behoefte voor de volwassen man wordt in ons land gesteld op 1.0 g per dag (Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1957). Ook bij voldoende toevoer van Ca kunnen nog veel factoren de resorptie en retentie ongunstig beïnvloeden: oxaalzuur-, phytinezuur- en eiwitgehalte van de voeding, leeftijd, zuurbalans (COPP, 1957).

3. Reeds door AUB c.s. (1926) en door vele anderen na hen (CANTAROW en TRUMPER, 1944) is vastgesteld, dat toevoeging van *zuren* (NH_4Cl , HCl , H_3PO_4) of *basische* stoffen (NaHCO_3) aan de voeding, vooral indien gecombineerd met een Ca-deficiëntie, een duidelijke toename der Pb-uitscheiding veroorzaakte. Het zeer weinig oplosbare tertiaire Pb-phosfaat in de beenderen zou door verandering der pH overgaan in het beter oplosbare secundaire Pb-phosfaat. Volgens TAEGER (1940) zouden kleine doses alkali niet de depositie van Pb verminderen, in tegenstelling tot grote doses (ulcus-therapie). De weergegeven opvattingen hebben jaren-

lang hun stempel gedrukt op de therapie: ontloeding door acidogeen, Ca-deficiënt dieet. Bij het voorschrijven van geneesmiddelen (bicarbonas natricus) aan aan lood geëxponeerde personen, dient men met de kans op provocatie van een acute intoxicatie rekening te houden.

4. De preventieve waarde van *eiwit* en *aminozuren* in de voeding is pas de laatste decennia bestudeerd. BAERNSTEIN en GRAND (1942) gaven ratten gedurende 25 dagen PbCl_2 (1.5% van dieet) per os bij een voeding, die quantitatief of kwalitatief in samenstelling verschilde. Ze concludeerden dat, indien ratten geëxponeerd werden aan PbCl_2 per os, een hogere mortaliteit, een geringere gewichtstoename en een sterkere anaemie optraden bij quantitatief inadaequate eiwitvoeding. Gaven ze bij een inadaequaat dieet extra methionine of cystine, dan was de anaemie minder uitgesproken. BUCKUP, BÖHM, ZIMMERMANN, REMY, PORTHEINE en VOSS (1956) verrichtten een groots opgezet onderzoek naar de invloed van verschillende nutriënten. Zij omzeilden de resorptie uit de darmen door bij konijnen intraperitoneaal Pb-acetaat in te spuiten (1 cc 0.5% 2 maal per week, 14—16 weken). Aan vijf groepen, ieder van 25 dieren, dienden ze boven het basisdieet een extra nutriënt toe, waarbij ze het effect van de toediening maten aan de groepsgemiddelden voor gewicht, haemoglobinegehalte, aantal erythrocyten, basophilie, coproporphyrinurie en loodgehalten der schouderbladen. De zesde groep diende voor contrôle (wel lood, niet extra voeding). De onderzoekers voerden niet een contrôlegroep in die geen lood, maar wel extra voeding kreeg; dat een eventueel gunstige invloed van een nutriënt berust op een aanvulling van een inadaequaat basisdieet, is in dit onderzoek dus niet uit te sluiten. In de proef werd als effect van 50 mg methionine per kg per dag waargenomen: vertraagd ontstaan van de anaemie, verminderde afzetting van haemosiderine in lever en milt, minder gewichtsverlies, minder leververvetting. Toediening van 52 mg cysteine/kg/dag had geen effect op bloed en lever, maar verminderde wel het gewichtsverlies. BUCKUP c.s. verklaren het gunstig effect van methionine en cysteine uit een toevoer van SH-groepen. Zij deelden nog niet gepubliceerde resultaten mee van een onderzoek door HOCK, HORN en VON PILAR-DIETRICH: extra toevoeging van magere melkpoeder (bevat ook Ca !) of methionine aan laag eiwitdieet belemmerde de Pb-depositie in de beenderen; dit effect van methionine werd door Buckup c.s. niet gevonden. BUCKUP (1952) meende wel bij industriële toepassing een gunstig effect te zien van 0.18 g methionine per os per dag. REMY en GERLICH (1956) spoten bij konijnen op drie achtereenvolgende dagen intraveneus 6 mg Pb-acetaat in, waardoor ze een acute intoxicatie verwekten; het effect van toegediende nutriënten werd bepaald aan eventuele vertraging van het ontstaan der anaemie. Zij zagen van methionine en cysteine (SH-groepen) wel, van betaine (CH_3 -groep) en cystine (S-S-groep) niet een gunstig effect.

De resultaten van de beschreven dierexperimenten vormen sterke aanwijzingen, dat kwalitatief en kwantitatief volwaardige eiwitvoeding gewenst is ter preventie van de industriële loodintoxicatie. Er is geen aanleiding te veronderstellen dat extra eiwittoevoer, boven de aanbevolen hoeveelheid van 1 g per dag per kg lichaamsgewicht (Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1957), zinvol is.

Vroeger heeft men betekenis gehecht aan melkeiwitten als prophylacticum tegen loodintoxicatie: vorming van onoplosbare albuminaten. Dit standpunt is nu grotendeels verlaten, maar recent is dit probleem weer naar voren gekomen. Volgens enkele Italiaanse onderzoekers zou melkeiwit in de maag veranderingen ondergaan, waardoor onoplosbare Pb-albuminaten niet kunnen ontstaan. Ze stelden daarom voor albumine in capsules te geven, zodat pas in de darmen het albumine met Pb in contact zou treden. Hun dierexperimenten (BIONDI, 1957) en ervaringen in de industrie (AURELIA, 1957) kunnen echter de toets der kritiek niet doorstaan, doordat de schrijvers geen overigens gelijkwaardige contrôlegroepen invoerden en bovendien naast de capsules ook extra Ca en P toedienden.

5. De waarde van toediening van *vitamines* is bestudeerd zowel in het dierexperiment als bij de mens. Herhaaldelijk zijn de resultaten van deze onderzoeken tegenstrijdig, wat voor een deel berust op gebreken in de proefopzet: geen gelijkwaardige contrôlegroep, gering aantal geobserveerde personen, afmeten van effect aan subjectieve verschijnselen.

HOLMES, CAMPBELL en AMBURG (1939) en MARCHMONT-ROBINSON (1941) meenden een gunstig effect te zien van 100 à 200 mg vitamine C per dag: door opname van Pb zou er een relatieve vitamine C-deficiëntie ontstaan, opgeheven door vitamine C-verstrekking (geen contrôlegroep). In een statistisch gezien beter verantwoorde proef konden EVANS, NORWOOD, KEHOE en MACHLE (1943) geen enkel effect registreren van 100 mg vitamine C per dag bij 36 aan tetra-aethyl-lood geëxponeerde personen; of hun conclusies ook voor opname van anorganische Pb-verbindingen gelden, is niet door hen onderzocht.

In een dierexperiment konden PILLEMER, SEIFTER, KÜHN en ECKER (1940) ook geen positief resultaat van vitamine C-toediening bij caviae met „subklinische loodintoxicatie” aantonen. LANG (1943) en FROMMEL, PIQUET en CUÉNOD (1946) daarentegen zagen een daling van de gehalten aan vitamine C in de weefsels (hersenen, bijnier, lever), wat zou wijzen op het reële bestaan van een relatieve vitamine C-deficiëntie. FROMMEL en LAUFTI (1944) vermeldten dan ook een complete bescherming door 100 mg vitamine C/kg (zeer hoge dosis) toegediend aan caviae met een acute intoxicatie en een partiële bescherming bij chronische intoxicatie. Ook BUCKUP c.s. (1956) zagen in hun reeds vermeld onderzoek een gunstig effect van 50 mg vitamine C per kg per dag per os: vertraging van ontstaan van anaemie, terwijl REMY en GERLICH (1956) in hun proefopzet (acute

intoxicatie) eveneens een gunstig effect van vitamine C in combinatie met methionine op de haematopoese waarnamen.

Ten aanzien van de waarde der vitamine C-verstrekking zijn de acta nog niet gesloten. Vermoedelijk oefent vitamine C-deficiëntie een ongunstige werking uit; of dagelijkse toediening van 100 à 200 mg vitamine C per os in de industrie vruchten zal afwerpen, staat nog niet vast.

Over de invloed van vitamines der B-groep zijn vooral de laatste jaren veel mededelingen verschenen. STICH (1951) zag bij loodintoxicaties een snelle teruggang van de coproporphyrine-uitscheiding door injecties van riboflavine (vitamine B₂), terwijl dit vitamine het optreden van anaemie in een experiment bij konijnen grotendeels voorkwam. CACCURI (1940) nam enkele dagen na experimentele intoxicatie door Pb-carbonaat een daling waar van het nicotinezuurgehalte van bloed en urine; toediening van nicotinezuur (of -amide) vóór het optreden der intoxicatie verhinderde dit effect en de coproporphyrine-uitscheiding was relatief gering. Extra toediening van de P.P.-factor wordt dan ook aanbevolen (DÉROBERT, 1954). Vooral is echter de aandacht gevestigd op de betekenis van vitamine B₁₂. FRANK, LACHNIT en NEUMAYR (1952) gaven aan 6 arbeiders met verhoogde coproporphyrinurie ambulant 2 maal per week 30 γ vitamine B₁₂ i.m., en zagen, zonder dat de expositie gewijzigd werd, een daling der coproporphyrine III-uitscheiding optreden. KLEINSORGE (1952) verkreeg op dezelfde wijze een daling der basophilie. Deze resultaten, gebaseerd op zeer kleine proefreeksen zonder contrôlegroepen, werden bevestigd door SAITA, MOREO en SARTORELLI (1955): 9 patiënten met loodintoxicatie en anaemie ontvingen 12 maal 500 γ vitamine B₁₂ i.m. om de dag, waarbij een stijging der erythrocyten met 12.5% optrad alsmede een lichte reticulocytose, terwijl de coproporphyrinurie progressief daalde en het bloed-protoporphyrine tijdelijk steeg; vitamine B₁₂ zou een rijpingsremming van coproporphyrine tot protoporphyrine opheffen. Leverextracten hadden sterker effect dan vitamine B₁₂ alleen. Ook in dit onderzoek ontbraken contrôlewaarnemingen, terwijl de expositie-intensiteit wel verminderd was. Het is bijvoorbeeld zeer de vraag of ook niet spontaan, als teken van herstel, de erythrocyten met 12.5% zouden stijgen (betrouwbaarheid der telling?). MINDEN en THIELEN (1958) delen mede bij talrijke patiënten zonder succes vitamine B₁₂ te hebben toegediend. Evenmin kon SUNTYCH (1956) bij 15 personen met chronische loodintoxicatie een invloed aantonen op de loodconcentraties in bloed en urine en op de coproporphyrine-uitscheiding, nadat deze patiënten gedurende 10 dagen 20 γ vitamine B₁₂ per dag toegediend gekregen hadden; de basophilie nam wel af (onderbreking der expositie?).

In het experiment is eveneens de werking van dit vitamine onderzocht. KLEINSORGE (1952), KLEINSORGE en RÖSNER (1953) en KLEINSORGE, MORIGEROWSKI en RÖSNER (1954) vermeldten in proeven bij konijnen na injectie van vitamine B₁₂ een daling van door toediening van lood of

haematopoese-prikkelende stoffen opgewekte basophilie; indien gelijktijdig Pb-acetaat en vitamine B₁₂ gegeven werd, ontstond geen basophilie. REMY en GERLICH (1955) onderzochten in de reeds beschreven proefopzet (acute intoxicatie) de werking van vitamine B₁₂, leverextracten, cobalt en folinezuur; de laatste twee stoffen boden slechts in zeer hoge dosis bescherming, terwijl leverextract een 3 à 4 maal sterkere werking had dan vitamine B₁₂ alleen. HESSE en FLÖTER (1951) daarentegen konden aan konijnen, oraal vergiftigd met Pb-carbonaat, slechts een gunstig effect van subcutaan toegediend folinezuur waarnemen en niet van vitamine B₁₂. BUCKUP c.s. (1956) zagen in hun vermelde proefopzet geen werking van vitamine B₁₂ (subchronische intoxicatie). Gelijksortige ervaringen hadden WEATHERALL en COMFORT (1952), die aan vier konijnen met loodintoxicatie de werking van folinezuur, pyridoxine, vitamine B₁₂, alle gedurende een korte tijd toegediend (drie dagen, i.m.), bestudeerden; een daling der coproporphyrine-uitscheiding trad niet op.

Het is duidelijk, dat de vermelde literatuurgegevens niet zodanig eensluidend zijn, dat extra toediening van vitamine B₁₂ aan loodwerkers zonder meer gepropageerd kan worden. De mededelingen dragen vaak meer het karakter van casuïstische gegevens, ook wat betreft de dierproeven, en de statistische toetsing laat veel te wensen over. De indruk bestaat, dat vooral bij beginnende intoxicaties een gunstig effect van vitamine B₁₂ mogelijk is en bij chronische intoxicatie alleen indien de dosis zeer hoog is.

De literatuur betreffende de preventieve waarde van vitaminetoediening overziende, blijkt, dat er betrekkelijk weinig vaststaande gegevens bekend zijn. Het lijkt alleszins redelijk te bevorderen dat de vitaminetoevoer ruim is zonder extra toediening van één nutriënt aan te kunnen bevelen. Verder onderzoek in deze richting lijkt zinvol. Het is overigens merkwaardig dat, hoewel de symptomen moeheid en loomheid en veranderingen in het neuromusculaire apparaat bij chronische loodintoxicatie zo op de voorgrond kunnen treden, nog nimmer de invloed van vitamine B₁ aan een onderzoek is onderworpen.

6. Betreffende de waarde van *vet* en *koolhydraten* ten aanzien van de preventie van loodintoxicatie zijn weinig onderzoekingen verricht. HOCK, HORN en VON PILAR-DIETRICH zouden volgens BUCKUP c.s. (1956) geen invloed gezien hebben van stijging van het vetpercentage in de voeding van ratten op laag-eiwitdieet. WEYRAUCH en NECKE (1933) constateerden bij oraal met lood gevoederde proefdieren een sneller ontstaan van intoxicatie, indien ze volle in plaats van magere melkpoeder toegediend kregen. Mede gezien het acidogene karakter lijkt vetrijke voeding niet aan te bevelen.

MAINX en HAUF (1951) dienden aan 22 aan lood geëxponeerde personen laevaloral (1-draaiende fructose) toe, 100 g per dag als limonade gedurende 3 maanden. Ze vermeldde een stijging van haemoglobine-

gehalte en gewicht en een daling van basophilie en coproporphyrine-uitscheiding. Een contrôlegroep werd niet geobserveerd, gegevens over expositie-intensiteit ontbraken, een statistische bewerking vond niet plaats (uit de cijfers valt af te leiden, dat de stijging van het Hb bijvoorbeeld niet significant was volgens de tekentoets). Wel mag betekenis worden toegekend aan de koolhydraatrijksdom van een dieet dat, in zoverre het slakkenrijk is, een versnelde darmassage bewerkstelligt en zodoende resorptie van lood tegengaat (BAADER, 1952).

Aan de schaarse literatuurgegevens kunnen geen doorslaggevende argumenten worden ontleend om extra vet of koolhydraten te verstrekken aan loodwerkers.

7. Grote betekenis is steeds toegekend aan melkverstrekking. Reeds in de 17e eeuw werd door STOCKHAUSEN (BUCKUP, 1952) *melkprophylaxe* aanbevolen. Talrijke schrijvers hebben in vroeger jaren, vooral op grond van een resorptie vertragend effect, aan melkvoeding een preventieve waarde toegekend, in ons land o.a. HEYERMANS (1926) en BURGER (1936). In latere jaren is er een kentering gekomen. Men vreesde, dat het propageren van melkvoeding de aandacht van de primair noodzakelijke technisch-hygiënische maatregelen zou afleiden. Bovendien raakte men meer overtuigd van de grote betekenis der ademhalingsweg als porte d'entrée voor lood. Sommigen meenden zelfs een schadelijke werking van melkverstrekking te moeten overwegen (VAN LUYT, 1947). Het standpunt dat extra melkverstrekking boven de normale voeding niet zinvol is, is ook door officiële instanties overgenomen: Bleimerkblatt in Duitsland in 1941 (HOLZMAN, 1949), War Food Administration and Office of Price Administration in Amerika (ILO, 1946), Regering en General Council of the Trades Union Congress in Engeland (ILO, 1946), l'Académie de Médecine en Circulaire du Ministère du Travail in Frankrijk (DHERS, 1951).

Vooraf door niet gerechtvaardigde conclusies, getrokken uit een onderzoek van WITTGENS en NIEDERSTADT (1954, 1955), dreigt men nu tot het andere uiterste te gaan. Deze onderzoekers voederden ratten, die per os of intraperitoneaal met Pb-acetaat (2/wk 75 mg/kg, respectievelijk 2/wk 20 mg/kg) waren vergiftigd, hetzij met melk (ad libitum: 15–20 cc/dag), hetzij met water. Tussen beide groepen dieren bestond geen verschil in haemoglobinegehalte, aantal erythrocyten en basophilie, maar klinisch maakten de met melk gevoederde dieren de indruk zwaarder ziek te zijn met hogere mortaliteit, terwijl ook de coproporphyrinurie en het loodgehalte van het bloed hogere waarden aangaven. Enkele dieren die zeer ziek waren op melkdieet, herstelden spoedig toen ze in plaats hiervan water kregen. De conclusie van beide onderzoekers luidt, dat hun proefneming wel niet een voor de mens schadelijke werking van melk als prophylacticum tegen loodintoxicatie bewijst, maar dat hun experiment in ieder geval geen enkel nuttig effect van melkverstrekking aan het licht

heeft gebracht. BUCKUP c.s. (1956) hebben in hun proeven bij konijnen niet uitsluitend melk als vocht gegeven, en dan nog slechts 8 cc per kg. Zij zagen van deze kleinere hoeveelheid (ongeveer overeenkomend met een ½ liter voor een volwassen man) eerder een gunstige werking uitgaan: het haemoglobinegehalte bleef langer op peil, het Pb-gehalte van het schouderblad was lager dan bij de contrôledieren. Ze wijzen dan ook een door Wittgens en Niederstadt gesuggereerde ongunstige invloed van melkverstrekking af. Merkwaardig is, dat de schrijvers niet de nadruk leggen op de betekenis van een goede vochttoevoer als zodanig, daar deze ook de looduitscheiding bevordert (zie V-7).

Via een publicatie in de lekenpers (WITTGENS, 1955) en een door KOPP (1955) gepopulariseerd artikel, waarin door deze laatste wel een ongunstige invloed aan melkverstrekking werd toegeschreven, werd ook in de Nederlandse bladen voor drukkers, verffabrikanten en schilders een waarschuwing tegen melkprophylaxe gepubliceerd. Men dient echter, op grond van het voorgaande, ten aanzien van de melkprophylaxe het volgende standpunt in te nemen:

- de preventie moet primair worden gezocht in technisch-hygiënische maatregelen (zie VI-2);
- melkgebruik is voor Nederlandse verhoudingen de beste wijze om een voldoende voorziening van calcium, eiwit en vitamine B₂ te waarborgen (DE HAAS, 1958);
- de werkgever doet er goed aan te bevorderen, dat zijn aan lood geëxponeerde werknemers optimaal zijn gevoed, en dient uit te gaan van het feit, dat dit bij een aanzienlijk aantal der personen niet het geval is (een voldoende „gemiddelde” voorziening veronderstelt een lager dan gemiddelde voorziening bij ongeveer 50% der personen);
- een gebruik van ½ l melk per dag (of overeenkomstige hoeveelheid andere melkproducten) zal de calcium- en eiwitvoorziening dicht tot het optimum doen naderen;
- indien de voeding optimaal is, is extra melkverstrekking niet zinvol; in wezen verschilt de optimale voeding voor een loodwerker niet van die voor andere overigens gelijkwaardige personen;
- in tijden van schaarste dienen zo mogelijk voor aan lood geëxponeerde werknemers extra voorzieningen te worden getroffen.

8. Uit het voorgaande overzicht is gebleken, dat een voeding die voldoende Calcium (en Fosfor) en eiwit bevat, aanbeveling verdient, maar dit geldt in principe voor iedere werker, of hij nu aan lood geëxponeerd is of niet. Extra toediening boven de „aanbevolen voedingsnormen” lijkt niet geïndiceerd. Voor de vitamines geldt hetzelfde, al moet aan enkele vitamines uit de B-groep misschien bijzondere betekenis worden toegekend. Op grond van ervaringen uit de eerste en tweede wereldoorlog in Engeland en Duitsland komt men er toe een lactovegetarisch dieet aan te bevelen:

slakkenrijk, vetarm, alcoholarm, groenterijk. Dit meer herbivore dieet zou een slechtere resorptie van lood ten gevolge hebben dan een meer carnivore (vlees-, vetrijke) voeding en is bovendien alkalogeen.

Samenvattend kan worden gesteld, dat het voor loodwerkers aanbeveling verdient een lactovegetarisch dieet te nuttigen: groenterijk, weinig vet, met $\frac{1}{2}$ —1 l melk per dag. Melkverstrekking in de industrie van ongeveer $\frac{1}{2}$ l melk per dag verdient vooralsnog aanbeveling.

HOOFDSTUK VII

ONDERZOEK VAN GEGEVENS DER SOCIALE VERZEKERINGSBANK

1. De *doelstelling* van dit onderzoek was, op grond van door de Sociale Verzekeringsbank beschikbaar gestelde gegevens betreffende erkende gevallen van industriële loodintoxicatie, een indruk te krijgen van:

- de frequentie van de industriële loodintoxicatie in de zin der Ongevallenwet in Nederland;
- de bedrijven, waarin en de werkzaamheden, waarbij deze voorkwam;
- de leeftijd, de expositieduur en de duur der arbeidsongeschiktheid;
- de symptomatologie;
- de invloed van het seizoen op de frequentie;
- het recidiverende karakter;
- het tijdsverloop tussen aanvang der werkstaking en (eventueel specialistisch) onderzoek;
- de diagnostische criteria gebezigd door behandelende medici en door de Sociale Verzekeringsbank.

2. De *werkwijze* was als volgt:

2.1. Door de welwillende medewerking van de medisch adviseur der Sociale Verzekeringsbank en zijn staf konden de dossiers van vrijwel *alle in 1953 en 1954 begonnen beroepsziekten* die door de Sociale Verzekeringsbank als loodintoxicatie in de zin der wet *ex art. 87b sub a der Ongevallenwet erkend* waren, worden geanalyseerd. Op het tijdstip van onderzoek (1956) waren dit de meest recente gegevens, daar alle in 1955 begonnen gevallen nog niet afgehandeld waren.

Onderzocht werden 242 dossiers. Hierbij bleken te zijn 1 geval van loodintoxicatie bij een vrouw en 8 gevallen van huidaandoeningen, welke 9 gevallen van verdere bewerking werden uitgesloten als zijnde niet relevant ten aanzien van de gestelde vragen. Het bewerkte materiaal omvat dus 233 gevallen van industriële loodintoxicatie uit de jaren 1953 en 1954. Bovendien werden door de Sociale Verzekeringsbank gegevens verstrekt over frequentie en duur der rentetoekenning van alle erkende gevallen van beroepsintoxicatie in 1946 t/m 1956.

2.2. Op een voor dit doel ontworpen formulier werden uit alle dossiers zo mogelijk de volgende *gegevens* genoteerd:

- administratieve gegevens, in vrijwel elk dossier aanwezig:

duur der rentetoekenning, die in bijna alle gevallen overeenkwam met duur der arbeidsongeschiktheid;

datum van aanvang arbeidsongeschiktheid;

leeftijd bij aanvang der werkstaking;

expositieduur : deze moest in het algemeen gelijkgesteld worden aan de diensttijd aangegeven op het aanmeldingsformulier (een eventuele correctie kon hierop worden toegepast aan de hand van het rapport van de controleur der Raad van Arbeid);

aard van bedrijf en van werkzaamheden;

duur van eventuele ziekenhuisopname;

recidiverend karakter: genoteerd werd of in de jaren 1953 en 1954 dezelfde persoon meermalen een loodintoxicatie doorstond en of hij aangaf voor 1953 reeds aan deze ziekte te hebben geleden;

tijdsverloop tussen aanvang der werkstaking en eventueel onderzoek door specialist;

— medische gegevens, die niet in ieder geval systematisch waren vastgelegd;

subjectief : gevoel van moeheid, loomheid of slapte, spier- en gewrichtspijnen, maagdarmklachten (niet acuut optredende, niet zeer heftige pijnen in de buik), koliek (acute, zeer heftige pijnen in de buik), obstipatie, duizeligheid en/of hoofdpijn, slechte eetlust, paraesthesieën;

objectief : loodzoon, pyorrhoea, bloeddruk, parese (hetzij als gevoel van verminderde kracht, hetzij als duidelijke paralyse), coloriet, vermagering, slechte voedingstoestand;

laboratoriumgegevens: haemoglobinegehalte, coproporphyrine-uitscheiding, looduitscheiding, aantal basophil gekorrelde erythrocyten, aantal erythrocyten, aantal leucocyten, bloedbezing, albuminurie, urobilinurie.

2.3. Van de gegevens in elk dossier werd nagegaan of zij naar het oordeel van de onderzoeker de diagnose loodintoxicatie voldoende wettigden.

De diagnose loodintoxicatie werd waarschijnlijk geacht, indien:

- de klachten en verschijnselen in het klinische beeld pasten en de laboratoriumuitslagen wezen op verhoogde loodopname;
- de klachten en verschijnselen sterk in de richting van een loodintoxicatie wezen, terwijl de laboratoriumgegevens geen uitsluitel gaven, bijvoorbeeld door te late bepaling;
- de klachten en verschijnselen typisch waren voor loodintoxicatie, ook al waren er geen laboratoriumgegevens bekend.

De diagnose loodintoxicatie werd minder waarschijnlijk geacht, indien de volgende omstandigheden zich voordeden:

- de subjectieve en objectieve verschijnselen waren niet kenmerkend en konden evengoed op een andere ziekte wijzen, terwijl de laboratoriumgegevens geen steun aan de diagnose verleenden; vooral werd in dit

opzicht gelet op een al dan niet aanwezige verbetering tijdens de werkstaking;

- de subjectieve en objectieve verschijnselen pasten slecht in het beeld der loodintoxicatie en na verloop van tijd bleek vaak een andere diagnose gesteld te moeten worden, waarna de patiënt overging naar behandeling onder vigueur van de Ziektewet;
- er was geen verhoogde basophilie en/of coproporphyrine-uitscheiding;
- er bestond een licht verhoogde basophilie, coproporphyrine- of looduitscheiding, terwijl de subjectieve en objectieve verschijnselen niet duidelijk in de richting van een loodintoxicatie wezen.

De beide groepen worden in het vervolg *onderscheiden* als *A-gevallen*, respectievelijk *B-gevallen*.

2.4. Enkele gegevens uit de dossiers betreffende intoxicaties bij werknemers uit accufabrieken, werden in verband gebracht met gegevens uit een *onderzoek* naar de gezondheidstoestand der werknemers in de *Nederlandse accufabrieken*, zoals dat in 1952 tot en met 1954 werd verricht door de Medische Dienst der Arbeidsinspectie, de sectie Industriële Luchtverontreiniging afdeling Gezondheidstechniek T.N.O. en de afdeling Arbeidsgeneeskunde van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde (ZIELHUIS, 1956).

3. *Resultaten van het onderzoek.*

In 3.1. t/m 3.11. worden de gegevens van de A-gevallen nader geanalyseerd, in 3.12. die van de B-gevallen, terwijl in 3.13. en 3.14. nog enkele feiten die betrekking hebben op de A- en B-gevallen, zullen worden vermeld. In 3.15. wordt de loodintoxicatie geplaatst tegenover de andere beroepsintoxicaties.

3.1. Totaal 194 gevallen (84%) konden tot de A-groep worden gerekend, nl.

- 145 gevallen, waarbij de klachten en verschijnselen in het klinische beeld pasten en de laboratoriumgegevens wezen op duidelijk verhoogde reactie op lood,
- 43 gevallen, waarbij de klachten en verschijnselen wel sterk in de richting van loodintoxicatie wezen, terwijl de laboratoriumgegevens geen uitsluitsel gaven,
- 6 gevallen, waarbij de klachten en verschijnselen typisch waren voor loodintoxicatie en waarbij de laboratoriumgegevens niet bekend waren.

De 194 gevallen hadden betrekking op 170 personen.

3.2. De *verdeling* van deze 170 personen *over de bedrijven* is weergegeven in tabel 4.

Uit tabel 4 blijkt dat de overgrote meerderheid der gevallen stamt uit de accu- en pigmentfabrieken en niet bijvoorbeeld uit de schildersbedrijven en drukkerijen. Nog duidelijker komt dit verschil uit, indien men een

schatting maakt van de aantallen geëxponeerde werknemers in deze bedrijfstakken (tabel 5).

TABEL 4. Verdeling over de bedrijven van 170 personen, die in 1953 en 1954 één of meermalen een loodintoxicatie hadden

bedrijfstak	aantal personen met intoxicaties
accufabrieken	90
pigmentfabrieken	46
metallurgische bedrijven	9
loodbranderijen (verloden en lassen)	6
sloperij- en constructiebedrijven	5
schildersbedrijven	4
drukkerijen	3
verwerking loodhoudende glazuren	3
diverse bedrijven	4
totaal	170

TABEL 5. Verhouding van het aantal personen dat in 1953 en 1954 in enkele bedrijfstakken een intoxicatie had, tot de totale beroepsbevolking

bedrijfstak	aantal werkzame personen	aantal personen met intoxicatie	aantal personen met intoxicatie per 1000 werkzame personen
accufabrieken	300	90	297
pigmentfabrieken	300	46	152
schildersbedrijven	25000	4	0.16
drukkerijen	50000	3	0.06

Indien men de gegevens betreffende de accufabrieken in verband brengt met die uit het vermelde onderzoek naar de gezondheidstoestand der werknemers in deze industrie, kan men tabel 6 construeren. In deze tabel stellen A, B en C ieder afzonderlijke bedrijven voor, terwijl R een verzameling kleine bedrijven aanduidt.

TABEL 6. Verhouding van totaal aantal gevallen en van aantal eerste gevallen van loodintoxicatie in de accufabrieken tot het aantal geëxponeerde personen

bedrijf	aantal werkzame personen	aantal gevallen van intoxicatie in 1953 en 1954	aantal personen met eerste intoxicatie in 1953 en 1954	aantal eerste gevallen per 100 werknemers per jaar
A	50	25	21	21.0
B	60	45	32	26.7
C	100	4	3	1.5
R	70	34	16	11.4
totaal	280	108	72	12.9

Uit tabel 6 blijkt dat het aantal gevallen van intoxicatie ook tussen de accufabrieken onderling zeer wisselt en dat het aantal personen dat meer dan eenmaal een intoxicatie oploopt, vooral in R relatief groot is (zie 3.7.).

De gevallen uit de bedrijven A en B konden worden gerangschikt naar de aard der werkzaamheden, die de getroffensten hadden verricht (tabel 7).

TABEL 7. Verdeling van intoxicaties in de accufabrieken A en B in 1953 en 1954 over de werkzaamheden

werkzaamheden	gemiddeld aantal werkzame personen	aantal personen met intoxicatie
gieten	24	7
pasteren	18	6
monteren	17	18
formeren	7	4
overige werkzaamheden	44	26
totaal	110	61

Uit tabel 7 blijkt dat het monteren (fraisen, knakken, zagen) de grootste risico's opleverde. Voor de andere accufabrieken en de pigmentfabrieken was het niet mogelijk het materiaal op deze wijze te analyseren.

3.3. De *leeftijdverdeling* van de 170 personen, die in 1953 en 1954 één of meer malen een intoxicatie hadden, is weergegeven in tabel 8.

TABEL 8. Leeftijdverdeling van personen, die in 1953 en 1954 een loodintoxicatie hadden

leeftijdsklasse	aantal personen
20—29 jaar	42
30—39 jaar	56
40—49 jaar	47
50—59 jaar	20
60 jaar en ouder	4
onbekend	1
totaal	170

Een nadere analyse van de leeftijdsverdeling over de bedrijven levert geen belangrijke verschillen op; de tabel is niet weergegeven. Evenmin week de leeftijdsverdeling van de personen die in de accufabrieken een intoxicatie hadden, af van de leeftijdsverdeling van de totale geëxponeerde bevolking in deze bedrijven; de tabel is niet weergegeven.

3.4. De verdeling van de *expositieduur* van de personen, die in 1953 en 1954 voor de eerste maal een loodintoxicatie hadden, is weergegeven in tabel 9.

TABEL 9. Verdeling van expositieduur van personen, die voor de eerste maal een loodintoxicatie hadden

expositieduur	accufabrieken				pigment-fabrieken	overige bedrijven	totaal
	A	B	C	R			
1—5 maanden	10	5	1	4	21	5	46
6—12 maanden	4	11	—	2	8	—	25
1 jaar	2	7	1	2	3	4	19
2 jaar	3	1	—	2	4	1	11
3 jaar	—	1	—	2	—	2	5
4 jaar	1	1	—	—	—	—	2
5 jaar en langer	1	6	1	4	4	10	26
totaal	21	32	3	16	40	22	134
mediaanwaarde	7 mnd	11½ mnd	—	1½ jaar	4½ mnd	3 jaar	6—12 mnd

Uit tabel 9 blijkt dat de expositieduur in de pigmentfabrieken relatief het kortst is, gevolgd door accufabriek A en B; de groep R der kleine accufabrieken neemt een overgangsplaats in naar de overige bedrijven, waar een intoxicatie bij 50% der personen eerst na 3 jaren optreedt.

De gegevens van de accufabrieken werden nader geanalyseerd. In tabel 10 is aangegeven het verband tussen expositieduur en werkzaamheden in accufabrieken A en B. De totalen zijn hier hoger dan in tabel 6, omdat wel de recidieven in 1953 en 1954 uitgesloten zijn, maar de personen die reeds een intoxicatie vóór 1953 hadden gehad (8 personen), zijn meegeteld. Het aantal uit bedrijf C is te klein voor analyse. In de kleine bedrijven R verrichtte dezelfde persoon vaak verschillende werkzaamheden, waardoor een analyse als hier bedoeld niet mogelijk was.

TABEL 10. Aantal gevallen van loodintoxicatie in accufabrieken A en B, verdeeld naar expositieduur en werkzaamheid

werkzaamheden	expositieduur				totaal
	< ½ jr.	½—1 jr.	1—4 jr.	≥ 5 jr.	
gielen	2	3	1	1	7
pasteren	1	4	1	0	6
monteren	10	3	2	3	18
formeren	0	1	1	2	4
andere werkzaamheden	3	4	14	5	26
totaal	16	15	19	11	61

Uit tabel 10 blijkt dat 13 van de 18 gevallen van loodintoxicatie in de montageafdeling optraden binnen 1 jaar, waarvan 10 in het eerste halfjaar; het monteren lijkt dus de gevaarlijkste arbeid.

Het verband tussen expositieduur en leeftijd is onderzocht; er was geen correlatie; de gegevens zijn niet weergegeven.

3.5. De verdeling van de *duur der arbeidsongeschiktheid* over de bedrijven is weergegeven in tabel 11.

TABEL 11. Verdeling van de duur der arbeidsongeschiktheid

duur der arbeidsongeschiktheid	accu-fabrieken	pigment-fabrieken	overige bedrijven	totaal	percentage van het totaal	cumulatief percentage
0—4 weken	12	9	6	27	14.1	14.1
5—7 weken	18	15	9	42	21.9	36.0
8—12 weken	21	13	5	39	20.5	56.5
13—20 weken	36	11	10	57	29.8	86.3
21 weken en langer	19	3	4	26	13.6	99.9
onbekend	2	—	1	3	0.2	100.1
totaal	108	51	35	194	—	—
mediaan in weken	13	8	8	8—12	—	—

Uit tabel 11 blijkt dat in 36% der gevallen de arbeidsongeschiktheid korter duurde dan 2 maanden, terwijl in 43% deze de 3 maanden overschreed. De mediaanwaarde voor de arbeidsongeschiktheid bij de accufabrieken is groter dan bij de overige bedrijven; dit gaat vooral op voor de grotere accubedrijven A en B (analyse niet vermeld).

Een verband tussen leeftijd en duur van arbeidsongeschiktheid was niet duidelijk aanwezig; de gegevens zijn niet weergegeven. Evenmin kon een verband tussen duur van arbeidsongeschiktheid en expositieduur worden aangetoond; de gegevens zijn niet weergegeven.

3.6. Onderzoeken we de *seizoensverdeling* van de aanvangsdata der arbeidsongeschiktheid, dan is op grond van deze gegevens niet een duidelijke tendens te ontdekken. Uit tabel 12 blijkt dat er niet alleen tussen de drie bedrijfsgroepen verschillen bestaan, maar ook binnen de groepen zelf. In 1953 komen in de accufabrieken en in de overige bedrijven de minste intoxicaties voor in Juni t/m Augustus, maar in 1954 leveren de accufabrieken meer intoxicaties in de zomer dan in de periode September t/m December.

TABEL 12. Verdeling over de seizoenen van de aanvangsdata der intoxicaties

seizoen	accu-fabrieken	pigment-fabrieken	overige bedrijven	totaal
1953 Jan.—Mei	26	3	6	35
Juni—Aug.	3	6	3	12
Sept.—Dec.	20	7	6	33
1954 Jan.—Mei	42	15	15	72
Juni—Aug.	10	5	—	15
Sept.—Dec.	7	15	5	27
totaal	108	51	35	194

3.7. Ten einde een inzicht te krijgen in het *recidiverend karakter*, werden in tabel 13 de intoxicatiegevallen ingedeeld naar het rangnummer der intoxicatie; die gevallen in 1953 of 1954, waaraan vóór 1953 reeds een of meer intoxicaties voorafgegaan waren, werden ook als recidieven beschouwd.

TABEL 13. Verdeling der intoxicaties naar hun rangnummer (recidief)

rangnummer	accufabrieken				pigmentfabrieken	overige bedrijven	totaal
	A	B	C	R			
1e intoxicatie	21	32	3	16	40	22	134
2e intoxicatie	3	13	—	11	11	9	47
3e (of hogere) intoxicatie	1	—	1	7	—	4	13
totaal	25	45	4	34	51	35	194

Uit tabel 13 blijkt dat het aandeel van de recidieven in het totaal der intoxicaties onderling zeer verschilt; in de kleine accubedrijven (R) komen zeer veel recidieven voor ($> 50\%$), in accufabriek A daarentegen relatief weinig (16%).

Tussen de duur der arbeidsongeschiktheid en het rangnummer der intoxicaties bestond geen verband; de gegevens zijn niet weergegeven.

3.8. In tabel 14 is weergegeven het aantal malen dat een der genoemde *subjectieve verschijnselen* in de dossiers was vermeld.

TABEL 14. Aantal vermelde subjectieve verschijnselen

subjectieve verschijnselen	aantal
maagdarmlachten (exclusief koliek)	145
gevoel van moeheid, slapté, apathie	143
obstipatie	108
duizeligheid en/of hoofdpijn	84
slechte eetlust	84
pijnen in spieren en gewrichten	80
paraesthesiën	31
koliek	31

Uit tabel 14 blijkt dat de klachten hoofdzakelijk komen van de kant van het maagdarmkanaal of van meer algemene aard zijn.

3.9. De *koliekgevallen* konden nader geanalyseerd worden.

TABEL 15. Verdeling der koliekgevallen over de bedrijven

bedrijf	aantal kolieken	totaal aantal intoxicaties
accufabriek A	1	25
B	—	45
C	2	4
R	7	34
pigmentfabrieken	19	51
overige bedrijven	2	35
totaal	31	194

Uit tabel 15 blijkt dat de kolieken voornamelijk werden waargenomen in de pigmentfabrieken en in de kleine accufabrieken R.

De expositieduur der koliekgevallen uit deze twee bedrijfsgroepen werd vergeleken met die van de overige intoxicaties (inclusief recidieven).

TABEL 16. Verdeling der expositieduur van de koliekgevallen en de overige intoxicaties in de kleine accufabrieken en in de pigmentfabrieken

expositieduur	accufabriek R			pigmentfabrieken		
	koliek	niet-koliek	totaal	koliek	niet-koliek	totaal
1—5 maanden	—	4	4	12	10	22
6—12 maanden	—	1	1	2	8	10
1 jaar	1	2	3	2	3	5
2 jaar	3	3	6	2	4	6
3 jaar	—	5	5	—	4	4
4 jaar	—	2	2	—	—	—
5 jaar en langer	3	10	13	1	3	4
totaal	7	27	34	19	32	51
mediaan	2½ jaar	3½ jaar	3 jaar	3 maanden	8 maanden	6 maanden

Uit tabel 16 blijkt dat de expositieduur van de koliekgevallen in de pigmentfabrieken duidelijk korter is dan die van de overige intoxicaties; in de kleine accufabrieken is het verschil minder sprekend. Nadere analyse leert dat van de 19 koliekgevallen in de pigmentfabrieken 15 een eerste intoxicatie betreffen (mediaan expositieduur 3 maanden), terwijl daarentegen in de kleine accufabrieken 6 van de 7 koliekgevallen recidieven voorstellen. Verband tussen het optreden van koliek met de leeftijd en de duur van arbeidsongeschiktheid was niet aanwezig; de gegevens zijn niet weergegeven. De koliekgevallen traden duidelijk meer op in de wintermaanden; de gegevens zijn niet weergegeven.

3.10. De bij het *lichamelijk onderzoek waargenomen verschijnselen* zijn, voor zover vermeld, weergegeven in tabel 17.

TABEL 17. Het aantal waargenomen verschijnselen bij lichamelijk onderzoek

objectieve verschijnselen	aantal
loodzoom	74
bleekheid, coloriet	39
pyorrhoea	31
slechte voedingstoestand, vermagering	27
verminderd(e) kracht(gevoel) in een der armen	13
paralyse	1
encephalopathie	1

Uit tabel 17 blijkt dat ernstige verschijnselen van de kant van het zenuwstelsel slechts in 2 gevallen werden waargenomen. In 81 gevallen werd de bloeddruk vermeld (tabel 18).

TABEL 18. Verdeling van de bloeddruk

systolische bloeddruk	aantal	diastolische bloeddruk	aantal
80— 99 mm Hg	1	60— 69 mm Hg	3
100—119 mm Hg	6	70— 79 mm Hg	20
120—139 mm Hg	37	80— 89 mm Hg	34
140—159 mm Hg	31	90— 99 mm Hg	19
160—179 mm Hg	3	100—109 mm Hg	3
180—199 mm Hg	2	110—119 mm Hg	1
200—219 mm Hg	—	120—129 mm Hg	1
220—239 mm Hg	1		
totaal	81		81

Uit deze gegevens blijkt, vooral indien zij nog verder worden onderverdeeld, dat de aantallen per klasse ongeveer normaal zijn verdeeld met een top bij 130—139 mm Hg, respectievelijk 80—89 mm Hg.

3.11. *De laboratoriumuitkomsten.* In de volgende tabellen zijn alleen die gegevens nader geanalyseerd, die bepaald zijn binnen 14 dagen na de aanvang der werkstaking; de overige zijn als „te laat” genoteerd. Steeds zijn alleen de eerst verrichte waarnemingen vermeld, die een steun boden voor het stellen der diagnose.

De looduitscheiding werd in 151 gevallen aangegeven, waarvan in 46 „te laat” (tabel 19). Indien de hoeveelheid per 24 uur werd vermeld, is deze omgerekend per liter, zo mogelijk op grond van de genoteerde hoeveelheid urine, anders via een factor 2/3 (24-uurs urine bedraagt ongeveer 1½ liter).

TABEL 19. Verdeling van de looduitscheiding met de urine

Pb-gehalte der urine	aantal
0— 99 γ /l	8
100—199 γ /l	35
200—299 γ /l	27
300—399 γ /l	20
400—499 γ /l	4
500—599 γ /l	4
> 600 γ /l	7
te laat	46
totaal	151

Uit tabel 19 blijkt dat in 62 gevallen een duidelijk verhoogde uitscheiding werd waargenomen ($> 200 \gamma$ /l), terwijl 8 gevallen beneden de 100 γ /l bleven.

Het haemoglobinegehalte werd in 125 gevallen aangegeven, waarvan in 28 „te laat” (tabel 20).

TABEL 20. Verdeling van het haemoglobinegehalte

haemoglobinegehalte	aantal
50—59%	10
60—69%	26
70—79%	32
80—89%	14
90—99%	12
≥ 100%	3
te laat	28
totaal	125

Uit deze tabel blijkt dat in 68 gevallen een Hb < 80% werd genoteerd, waarvan in 36 gevallen < 70%; het minimum lag bij 50—59%. De waarden werden praktisch nooit in g % opgegeven.

De coproporphyrine-uitscheiding werd in 140 gevallen genoteerd, waarvan in 46 „te laat”. In 38 gevallen werd slechts kwalitatief gewaardeerd; opgaven volgens DONATH werden in γ/l omgerekend, evenals die voor 24-uurs urine. Bepalingsmethoden werden niet vermeld in de dossiers.

TABEL 21. De verdeling van de coproporphyrine-uitscheiding

coproporphyrinegehalte	aantal
—	6
+	16
(+) + +	16
0—199 γ/l	3
200—399 γ/l	8
400—799 γ/l	7
800—1599 γ/l	16
1600—2999 γ/l	17
> 3000 γ/l	5
te laat	46
totaal	140

Uit tabel 21 blijkt dat in 45 gevallen de uitscheiding > 400 γ/l bedroeg, waarbij 32 gevallen met (sterk?) verhoogde uitscheiding kunnen worden gevoegd.

Het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten is genoteerd in 168 gevallen, waarvan in 37 „te laat”; in 74 gevallen werd slechts kwalitatief gewaardeerd. Bepalingsmethoden werden niet aangegeven.

TABEL 22. De verdeling van het aantal basophil gekorrelde erythrocyten

aantal basophil gekorrelde erythrocyten	aantal
—	12
+	41
(+) + +	21
< 1.0 ⁰ / ₀₀	7
1.0—1.9 ⁰ / ₀₀	14
2.0—2.9 ⁰ / ₀₀	10
3.0—3.9 ⁰ / ₀₀	4
4.0—5.9 ⁰ / ₀₀	7
6.0—7.9 ⁰ / ₀₀	5
8.0—9.9 ⁰ / ₀₀	2
≥ 10.0 ⁰ / ₀₀	8
te laat	37
totaal	168

Uit tabel 22 blijkt dat in 50 gevallen de basophilie $\geq 1.0^0/_{00}$ was, waarbij kunnen worden gevoegd 62 gevallen, genoteerd als (sterk ?) verhoogd.

In 96 gevallen werd het aantal erythrocyten genoteerd, waarvan in 20 „te laat”; 53 van de „tijdig” bepaalde aantallen bedroegen < 4—5 mill./mm³, met een minimum van 2—2.5 mill./mm³.

In 89 gevallen werd het aantal leucocyten genoteerd, waarvan in 19 „te laat”; 60 van de „tijdig” bepaalde aantallen lagen tussen 4.000 en 10.000 per mm³ en 10 tussen 10.000 en 13.000 per mm³.

In 80 gevallen werd de bloedbezinkingssnelheid genoteerd, waarvan in 21 „te laat”; 48 van de „tijdig” bepaalde bezinkingen bedroegen < 10 mm/1ste uur.

In 76 gevallen werd vermeld, dat naar albumen in de urine gezocht was, in 23 gevallen „te laat”; in de 53 „tijdig” onderzochte urines was in 10 gevallen een „spoor” aanwezig en in 3 gevallen was de uitslag duidelijk positief.

In 66 gevallen werd vermeld, dat naar urobiline in de urine was gezocht, in 19 gevallen „te laat”; in de 47 „tijdig” onderzochte urines was in 10 gevallen een spoor urobiline aanwezig en in 13 gevallen was de uitslag duidelijk positief.

3.12. *De B-gevallen.* De 39 B-gevallen (16% van het totaal) kunnen als volgt worden onderverdeeld:

— 23 gevallen, waar door het verloop, achteraf gezien, de klachten zeer waarschijnlijk niet op loodintoxicatie bleken te berusten.

Voorbeeld: Man, 46 jr. O.W. 35331 S, loodgieter. Op 15-9-1953 werkstaking wegens moeheid, spier- gewrichtspijnen, maagdarmklachten met afwisselend obstipatie en diarree, anorexie; bloeddruk 165/95 mm Hg; op 30-10-53: Pb-uitscheiding 150 γ /1, coproporphyrine +, basophilie —. Deze klachten verbeterden in geen enkel opzicht gedurende 6 maanden werkstaking; ze bleken al

3 jaar discontinu aanwezig te zijn. Gezien het verloop der verschijnselen en het ontbreken van duidelijk afwijkende laboratoriumgegevens, moet de diagnose loodintoxicatie sterk in twijfel worden getrokken.

Man, 49 jaar, O.W. 254284 K, 8 jaar loodbrander. Op 13-11-1954 werkstaking wegens maagdarmpijnen, lichte obstipatie, algemene lusteloosheid. Op 1-12-1954: Hb 72%, Pb-uitscheiding 254 γ /1, porphyrine-uitscheiding 1200 γ /1. In 1950 reeds eenmaal een loodintoxicatie. De klachten namen toe tijdens de werkstaking, het Hb daalde (op 8-2-1955: 67%); de patiënt vermagerde, hoewel de Pb-uitscheiding daalde (op 8-2-54: 174 γ /1). Er openbaarde zich een miliaire longaandoening (ca?, t.b.c.?); overgang naar Ziektewet. Ondanks de aanwezigheid van verschijnselen van verhoogde loodopname werd niet aanneemelijk gemaakt, dat de klachten hiermede samenhangen.

Man, 53 jaar, O.W. 37328 S, 12 jaar schilder. Op 29-7-1953 werkstaking wegens reeds maandenlang bestaande buikklachten met diarree; hoge bezinking en verhoogde looduitscheiding: 250 γ /24 uur. Basophilie en coproporphyrinurie pas na 4 maanden bepaald: laag of negatief. Vermoedelijk mobilisatie van Pb-depot door intercurrente darmafwijking, die niet verbeterde tijdens 10 maanden werkstaking.

— 16 gevallen, waarbij de diagnose niet ontkend kan worden, maar waar voldoende positieve gegevens ontbreken:

Voorbeeld: Man, 23 jaar, O.W. 179868 K, 7 jaar loodgieter. Op 24-6-'53 werkstaking wegens maagdarmlklachten en moeheid; geen verbetering tijdens 2 weken werkstaking. Op 19-6-'53: basoph. $\pm$, loodzoom; op 6-7-'53 Hb 105%. Patiënt had in 1952 ulcus duodeni. Ulcusrecidief?

Man, 52 jaar, O.W. 53642 S, 4 jaar in gieterij van accufabriek. Op 7-12-'53 werkstaking wegens maagdarmpijnen, diarree; Pb-uitscheiding 259 γ /1. De diarree pleit tegen een loodintoxicatie, het onderzoek is onvolledig.

In tabel 23 is weergegeven de verdeling van de A- en B-gevallen over de bedrijven.

TABEL 23. Verdeling van aantal personen met B-, respectievelijk A-intoxicaties over de bedrijven

bedrijfstak	aantal personen B-groep	aantal personen A-groep
drukkerijen	7	3
accufabrieken	7	90
pigmentfabrieken	5	46
loodbranderijen	4	6
schildersbedrijven	4	4
metallurgische bedrijven	3	9
loodgietersbedrijven	3	—
sloperij- en constructiebedrijven	1	5
verwerking loodhoudende glazuren	1	3
diverse bedrijven	4	4
totaal	39	170

Indien we de verdeling van de B-gevallen over accufabrieken, pigment-fabrieken en de rest der bedrijven beschouwen, verschilt deze sterk significant van die der A-gevallen ($\chi^2 = 37.242$ ***, $P < 0.001$). De B-groep blijkt dezelfde verdeling van leeftijd en expositieduur te hebben als de A-groep; de gegevens zijn niet weergegeven. De duur van de arbeidsongeschiktheid in de B-groep is in zoverre afwijkend, dat relatief meer kortdurende (≤ 4 wk) en langdurende (≥ 21 wk) gevallen voorkomen dan in de A-groep.

3.13. Het *tijdstip van het specialistenonderzoek* ten opzichte van het begin der werkstaking is van de A- en B-gevallen gezamenlijk geanalyseerd. In 56 van de 171 door een specialist onderzochte gevallen verliepen er meer dan twee weken, in 30 gevallen meer dan één maand, voordat dit onderzoek plaatsvond; in 62 gevallen werd geen specialistisch consult gevraagd.

3.14. Op het totaal van 233 A- en B-gevallen werd 50 maal een *ziekenhuisopname* noodzakelijk geacht. De verpleegdure bedroeg in 6 gevallen meer dan één maand. EDTA-therapie werd nog niet toegepast.

3.15. Uit de door de S.V.B. ter beschikking gestelde gegevens over het *aantal erkende gevallen van beroepsintoxicatie ex art. 87 O.W. in 1946 t/m 1956*, is tabel 24 opgesteld.

TABEL 24. Frequentie van door S.V.B. erkende gevallen van beroepsintoxicaties in de jaren 1946 t/m 1956

jaar	aantal erkende gevallen van intoxicatie door:							
	lood	kwik	phosphor	arsenicum	benzol en homologen	nitro-amino-verbindingen van benzol	halogeen koolwaterstoffen	kool-monoxide
1946	43	—	—	2	38	12	5	74
1947	32	4	—	—	104	5	13	93
1948	62	5	1	3	142	49	46	131
1949	106	4	—	—	153	54	31	80
1950	169	8	—	2	143	112	34	135
1951	84	5	2	1	62	56	19	58
1952	91	8	—	3	25	24	34	100
1953	107	7	2	5	14	20	50	89
1954	141	6	8	2	12	28	47	76
1955	112	6	7	5	11	18	34	67
1956	103	7	8	3	8	5	40	98
1946 t/m 1956	1050	60	28	26	712	383	363	1001

Uit deze tabel blijkt dat vooral vanaf 1950 de industriële loodintoxicatie de meest voorkomende beroepsintoxicatie in Nederland is geweest.

Uit tabel 25, ontleend aan gegevens uit de jaren 1953 t/m 1956, komt de betekenis van de loodintoxicatie nog sterker naar voren; de indeling in renteduurklassen voor loodintoxicatie is hierin vergeleken met die voor alle boven aangegeven intoxicaties (inclusief loodintoxicaties) en voor koolmonoxydevergiftiging.

TABEL 25. Procentuele verdeling van aantal gevallen van intoxicaties in 1953 t/m 1956 over drie renteduurklassen

	duur der rentetoeckenning		
	≤ 2 dagen	3 t/m 42 dagen	> 42 dagen
loodintox.	1.7	22.9	75.4
CO-intox.	27.9	67.0	5.1
alle intox.	12.4	46.6	41.0

Uit deze tabel blijkt duidelijk, dat de loodintoxicatie een zeer ongunstige verdeling heeft voor de duur der rentetoeckenning; 75% der gevallen duurt langer dan 6 weken, zulks in tegenstelling tot bijvoorbeeld de CO-intoxicatie, die, in totale frequentie ongeveer gelijk, tot zoveel korter durend verzuim aanleiding geeft.

4. Discussie.

4.1. Bij de beoordeling van de resultaten moet men zich allereerst afvragen, welke *waarde aan* de uit de dossiers overgenomen *gegevens toegekend* mag worden. Hoe is de betrouwbaarheid, de uniformiteit, de onderlinge vergelijkbaarheid? De administratieve gegevens stonden in vrijwel ieder dossier vermeld en waren in het algemeen het antwoord op in het aangifteformulier gestelde vragen; de uniformiteit in beantwoording zal vermoedelijk voldoende zijn. Alleen de expositieduur is dubieus; zij moest gelijkgesteld worden aan de diensttijd in het betrokken bedrijf, tenzij een correctie mogelijk was. De totale expositie wordt echter bepaald door expositieduur en expositie-intensiteit, en in hoofdstuk IV is reeds uiteengezet hoe gecompliceerd deze factoren zijn.

De onderlinge vergelijkbaarheid der medische gegevens is echter veel geringer. Dit is terug te voeren op de volgende factoren:

- het tijdsverloop tussen het begin der werkstaking en het medisch onderzoek was vaak zeer aanzienlijk; talrijke eerste laboratoriumbepalingen geschieden „te laat”, waarbij 14 dagen als een vrij willekeurige grens gekozen is. Vroeger is reeds uiteengezet, dat de mate van beïnvloeding der haematopoese of de looduitscheiding afhankelijk is van de expositie-intensiteit, c.q. duur van werkstaking; „normale” uitkomsten bij te laat onderzoek kunnen niet meer bijdragen tot het stellen van de diagnose;

- het medisch onderzoek geschiedde door vele artsen, al dan niet internisten; uniformiteit in rapportering was niet aanwezig;
- uniformiteit in laboratoriummethodieken, op het belang waarvan vroeger herhaaldelijk is gewezen, ontbrak voor een groot deel; de gebruikte methoden (basophilie!) werden bijna nooit vermeld, de uitslagen werden soms kwalitatief, soms (semi-)quantitatief opgegeven;
- de gegevens van het medisch onderzoek hebben vaak niet betrekking op een zelfde tijdstip van meting; in slechts 12 van de 233 gevallen bijvoorbeeld was gelijktijdig Hb, basophilie en coproporphyrinurie bepaald;
- het al dan niet aanwezig zijn van subjectieve of objectieve verschijnselen werd niet steeds in de dossiers vermeld. Dit behoeft geen bezwaar te zijn voor het stellen der diagnose, daar een typische loodkoliek op zichzelf al „bewijzend” genoeg kan zijn, zodat niet al de andere subjectieve klachten worden genoteerd. Men zal van de niet duidelijke gevallen daarom de meeste gegevens vermeld vinden. Men kan dus slechts het totaal aantal vermelde afwijkingen berekenen, maar deze niet procentueel uitdrukken. Om dezelfde reden moest ook REINL (1954) zich beperken tot minimum-percentages;
- het begrip intoxicatie (zie II) werd door de onderzoekende medici verschillend gehanteerd, terwijl de diagnostische criteria elkaar niet dekten en vaak niet in overeenstemming waren met de opvattingen zoals die in hoofdstuk V zijn weergegeven. Een zeer korte bloemlezing uit enkele dossiers moge hier als voorbeeld dienen:
 - „540 γ Pb/24 uurs-urine is 5 maal de maximaal toelaatbare waarde”, ergo: de maximaal toelaatbare waarde is 108 γ /24 uur (70 γ /l) urine;
 - „boven 39 γ Pb/l urine en 50 γ Pb/24 uurs-urine is er een intoxicatie”;
 - „90 γ Pb/l urine is pathologisch”;
 - „78 γ Pb/l urine en 172 γ Pb/dag is iets verhoogd, dus pathologisch”;
 - „128 γ Pb/l urine is veel te hoog” werd als enig criterium voor loodintoxicatie gebezigd bij een negatieve basophilie;
 - „het lijdt geen twijfel dat betrokkene (patiënt met gingivitis, die een loodzoon zou hebben; geen laboratoriumgegevens) een loodvergiftiging heeft”;
 - „de aanwezigheid van een loodzoon en een basophilie is een bewijs voor een intoxicatie”, ergo: intoxicatie in de zin der Wet.

Deze factoren maakten het onmogelijk de medische gegevens onderling en met de administratieve gegevens te correleren, wat een duidelijke beperking geeft aan de betekenis van het beschreven onderzoek. Indien de diagnostische gegevens over beroepsintoxicaties meer systematisch en uniform genoteerd zouden zijn, zou een onschatbare bron van nadere informatie beschikbaar komen.

4.2. Naar het oordeel van de onderzoeker wettigden de in de dossiers vermelde gegevens niet steeds de diagnose industriële loodintoxicatie in de zin der Wet. De criteria hiervoor zijn reeds in 2.3. gegeven. De B-gevallen, 16% van het totaal, omvatten die gevallen, waar, gezien het gehele dossier, niet voldoende grond was een loodintoxicatie te accepteren. In deze gevallen is er dus een discrepantie tussen het *oordeel van de S.V.B.* en dat van de onderzoeker. Tot dit verschil in beoordeling hebben in hoofdzaak de volgende omstandigheden bijgedragen:

- de beoordeling door de onderzoeker geschiedde achteraf, toen het gehele dossier afgesloten was; op dit tijdstip waren soms gegevens bekend over het verloop der ziekte na het aanvaarden door de S.V.B., waaruit bleek dat een andere aandoening aanwezig was;
- de beoordeling door de S.V.B. geschiedde in het licht van de ervaring en de kennis van 1953—1954, door de onderzoeker in het licht van 1956—1957. Vooral door de screeningsonderzoekingen bij niet geëxponeerde werknemers is men beter op de hoogte gekomen van de betrekkelijke waarde van eertijds als diagnostisch criterium gehanteerde grenswaarden;
- de S.V.B. werd soms pas in de diagnostiek betrokken enkele maanden ná de werkstaking; de patiënt werd eerst onder vigueur van de Ziekte-wet behandeld. Daar pas naderhand de diagnose loodintoxicatie werd overwogen, konden de zo van belang zijnde gegevens uit het begin der werkstaking niet meer achterhaald worden. Het gevolg is dan, dat, evenmin als het strikte bewijs voor het bestaan van een intoxicatie is geleverd, ook het tegendeel niet meer valt aan te tonen. In de praktische situatie van het ogenblik is het dan vaak niet gerechtvaardigd een geval af te wijzen, hoewel de diagnose dubieus is;
- volgens de medisch adviseur (BRESLAU, 1957) meende de S.V.B. in bepaalde gevallen op medisch-wetenschappelijke gronden een loodintoxicatie te moeten afwijzen, maar moest zij op grond van uitspraak van de beroepsrechter tot aanvaarding overgaan.

Deze omstandigheden maken het begrijpelijk, dat een onderzoeker die achteraf een diagnose beoordeelt in het bezit van meer volledige gegevens en volgens strengere normen dan de praktijk soms toelaat, in een aantal gevallen de diagnose loodintoxicatie minder waarschijnlijk acht.

4.3. Uit tabel 4 en 5 blijkt zeer duidelijk, dat in Nederland loodintoxicaties vooral voorkomen onder werknemers in accu- en pigmentfabrieken; beroepen als loodgieter, schilder en drukker, die bij vele medici in een kwade reuk staan, leveren relatief zeer weinig gevallen meer op. In de accu- en pigmentfabrieken, waar ieder jaar 7 tot 15% der werknemers aan een intoxicatie ten offer valt (in 1953 en 1954), komen ook bijna alle kolieken voor.

De *verdeling over de bedrijven* is in overeenstemming met de literatuur

(zie VI-1), waarin ook met name wordt gewezen op het relatief zeldzame voorkomen van manifeste vergiftigingen bij drukkers en schilders. De in tabel 4 gegeven indeling komt goed overeen met de classificatie volgens BUCKUP (1955); gezien de industriële ontwikkeling in ons land zijn er weinig ertsverwerkende bedrijven. Intoxicaties bij sloopwerk kwamen ook bij ons in en na de tweede wereldoorlog herhaaldelijk voor (KRAMER, 1947).

Uit tabel 5 zou de indruk worden verkregen, dat het risico voor arbeiders in de accufabrieken groter is dan in de pigmentfabrieken; dit strookt echter niet met het grote aantal kolieken in de laatste bedrijfstak (mediaan-expositieduur 3 maanden!). Men kan immers het ontstaan van intoxicaties na kortdurende expositie beschouwen als een aanwijzing, dat de expositie-intensiteit hoog is. Dat toch voor de gehele beroepsbevolking uit de pigmentfabrieken procentueel het aantal intoxicaties geringer is, hangt samen met het feit, dat in sommige pigmentfabrieken in verschillende afdelingen niet loodhoudende pigmenten worden gemaakt (zie XIII), waardoor de in werkelijkheid geëxponeerde bevolking kleiner is dan in tabel 5 aangegeven, terwijl in de accufabrieken slechts één product wordt gemaakt, waar het gehele personeel direct of indirect bij betrokken is. Dit klopt ook met de indeling volgens BUCKUP, waar de pigmentfabrieken hoger dan de accufabrieken staan ingedeeld. Tussen de accufabrieken onderling is er ook een belangrijk verschil in frequentie van intoxicatie, wat samenhangt met de hygiëne in de verschillende bedrijven, personeelspolitiek (ontslag bij dreigende intoxicatie), grootte van het bedrijf, productieniveau, etc. (zie IV).

Opvallend is in dit verband de ten opzichte van de bedrijven A en B relatief lange expositieduur bij voor het eerst optredende intoxicaties in de groep der kleine bedrijven R (tabel 9), wat vermoedelijk samenhangt met een discontinue afwisselende expositie (lager gemiddelde) in deze groep doordat dezelfde werknemers allerlei werk moeten verrichten; bovendien ligt de productie per man hier lager (minder mechanisatie). Ook zal wellicht meespelen de geographische ligging: A en B liggen in grote steden, de bedrijven R meer op het platteland, waar de geneigdheid te verzuimen (ook afhankelijk van grootte van bedrijf) vermoedelijk kleiner is. De duur der arbeidsongeschiktheid is hier ook korter. De veronderstelling ligt voor de hand, dat met dit langer doorwerken in R ook het relatief grote aantal kolieken samenhangt (tabel 15), die niet berusten op hoge expositie zoals in de pigmentfabrieken, maar meestal recidiefgevallen voorstellen (6 van de 7), hier een uiting van een langzame cumulatie (mediaan-expositieduur $2\frac{1}{2}$ jr.) met perioden van zeer hoge expositie. De tendens om na een intoxicatie ontslag te nemen (of te krijgen) is blijkbaar in de bedrijven R geringer dan bijvoorbeeld in A. De ten opzichte van A langere mediaan-expositieduur in B komt overeen met een gemiddeld geringere luchtverontreiniging in B, gevonden bij het onderzoek in 1952—1954.

Zoals uit tabel 7 en 10 blijkt is vooral het monteren van accu's (zagen,

knakken, fraisen met grote stofproductie van kleine diameter) het gevaarlijkste werk; wel vonden HARTOGENSIS en EBBENHORST TENGBERGEN (1954) de hoogste luchtconcentraties bij malen, mengen, drogen en pasteren, maar dit zijn ten dele werkzaamheden die discontinu worden verricht, in tegenstelling tot het monteren.

De indruk bestaat, dat het aantal loodintoxicaties in de accu- en pigmentfabrieken in ons land ongunstig afsteekt bij dat in vele buitenlandse bedrijven. De Nederlandse bedrijven zijn relatief klein, er wordt gewoekerd met ruimte in localiteiten, die voor een veel lager productieniveau jaren terug zijn gebouwd. De financiële draagkracht van dergelijke ondernemingen laat een radicale oplossing van de technisch-hygiënische problemen vaak niet toe.

Overigens mogen op grond van de vermelde gegevens, die betrekking hebben op de morbiditeit, geen directe gevolgtrekkingen worden gemaakt over de gezondheidstoestand in de fabrieken. Ook voor de loodintoxicatie geldt, dat het verzuim mede wordt bepaald door vele niet strikt medische factoren (DE GROOT, 1958). Een nader onderzoek naar de beïnvloeding van de gezondheidstoestand in verschillende bedrijven zal in XIII worden beschreven.

4.4. De *expositieduur* voor het optreden van een intoxicatie is relatief kort, met name voor de koliekgevallen. Het merendeel der intoxicaties treedt op binnen één jaar na indiensttreding. Dit wordt nog te sprekender, indien men bedenkt, dat door wisseling der werkzaamheden in een bedrijf de reële expositieduur korter kan zijn dan uit de dossiers blijkt. Onder de gevallen met lange expositieduur zullen dus vermoedelijk ook nog in werkelijkheid kortdurende exposities voorkomen. De indruk wordt dus gewekt, dat in het eerste jaar, misschien zelfs in het eerste halve jaar na indiensttreding, het organisme op verhoogde loodopname reageert met acute, subjectief waarneembare verschijnselen (bijvoorbeeld koliek). Daarna begint een periode van aanpassing, waarbij de subjectieve verschijnselen minder op de voorgrond treden, tenzij de expositie-intensiteit zo hoog blijft dat recidieven ontstaan en op den duur ernstige chronische, minder reversibele afwijkingen.

4.5. De *duur der arbeidsongeschiktheid* bij de loodintoxicatie is relatief zeer lang; in bijna de helft der gevallen is deze langer dan drie maanden, wat zowel aan de betrokkene in het bedrijf als aan de Sociale Verzekeringsbank grote lasten oplegt. Sterfgevallen kwamen in de jaren van onderzoek niet voor. De intoxicatie is in het algemeen wel een „self-limiting disease” (KEHOE, 1951; BUCKUP, 1957), maar dit houdt kennelijk niet in, dat de betekenis voor de patiënt en zijn omgeving gering is. Bij de accufabrieken A en B, beide in een grote stad gelegen, is de ziekte-duur gemiddeld langer dan bij de kleine accufabrieken en bij de pigmentfabrieken, die meer op het platteland in de peripherie zijn gesitueerd. Dit

verschil is niet terug te voeren op het relatief grote aantal koliekgevallen in de laatste groep, daar een koliekgeval in het algemeen dezelfde duur van arbeidsongeschiktheid meebrengt. Misschien speelt hierin een verschil in verzuimbereidheid mede.

4.6. Het aandeel van de *recidieven* in het totaal der intoxicaties verschilt, vooral binnen de accufabrieken, aanzienlijk (tabel 13): in bedrijf A 4 op 25, in B 13 op 45, in R 18 op 34 gevallen. Verschillende factoren kunnen dit verschil mede bepalen: het personeelsbeleid, dat een herstelde patiënt als blijkbaar „ongeschikt voor het bedrijf” kenschetst; de adviezen van een bedrijfsarts, die een herstelde onder scherpe contrôle stelt of ander werk laat geven; de neiging om ontslag te nemen na het doormaken van een intoxicatie. In dit verband is het opmerkelijk, dat 6 van de 7 koliekgevallen in de accufabrieken R recidieven zijn.

4.7. Het aantal genoteerde *subjectieve en objectieve verschijnselen* kon niet worden betrokken op het totaal aantal intoxicaties, daar de dossiers vaak niet aangaven of een bepaald verschijnsel al dan niet aanwezig was. Daar de koliek een zo kenmerkend verschijnsel is, mogen we er van uitgaan, dat deze steeds in de dossiers zal zijn vermeld, zodat het genoteerde aantal wel als maat voor de frequentie kan dienen. Uit tabel 14 blijkt dat de klachten voornamelijk komen van de kant van het maagdarmkanaal of van meer algemene aard zijn. Zij zijn niet-specifiek, behoudens de 31 kolieken, die, mede gelet op de beroepsanamnese, als min of meer typisch kunnen worden beschouwd. De uitdrukking „loodintoxicatie is de tweede grote imitator” wordt door dit onderzoek bevestigd.

Vergelijking van tabel 14 met tabel 17 toont ook, dat de subjectieve symptomen overwegen over de objectieve. Het algemene beeld is in overeenstemming met de literatuur (zie V). Slechts in twee gevallen werden neurologische complicaties vastgesteld (paralyse, encephalopathie), hoewel vaker paraesthesiën en verminderd(e) kracht(gevoel) in een der armen werden vermeld.

Een loodcoloriet en een loodzoom werden in 39, respectievelijk 74 gevallen genoteerd, een zelfde orde van grootte als REINL (1954) aangeeft. Ze zijn dus zeker niet obligaat voor een intoxicatie; in enkele dossiers werd de afwezigheid ervan zelfs met name medegedeeld.

De overige objectieve afwijkingen werden slechts betrekkelijk zelden geconstateerd, in het bijzonder de neurologische gevolgen. De encephalopathie trad op in een serie van vier recidieven bij een arbeider uit een accufabriek. Een „dropping hand” werd geconstateerd bij een werknemer van 52 jaar uit een pigmentfabriek na 9 maanden expositie met een arbeidsongeschiktheid van 13 maanden.

De gegevens over de bloeddruk laten geen conclusie toe over het probleem van de hypertensie als gevolg van loodintoxicatie; zij pleiten niet vóór een verband, maar kunnen ook niet als tegenargument worden ge-

bruikt, omdat over het verdere verloop niets bekend is. Hypertensie met een diastolische bloeddruk ≥ 100 mm Hg werd gevonden in de volgende gevallen:

220/120 mm Hg: 52-jarige man, 7 jaar in pigmentfabriek, met anaemie, obstipatie en algemene klachten, geen albumen, eerste intoxicatie;

180/110 mm Hg: 47-jarige man, 7 jaar geëxposeerd aan keramische verfstoffen, met maagklachten, anaemie en spoor albumen, eerste intoxicatie;

180/100 mm Hg: 21-jarige man, 2 jaar in pigmentfabriek, met anaemie en koliek, geen albumen, recidief;

165/100 mm Hg: 57-jarige man, 6 jaar in accufabriek, met buikklachten, geen anaemie, geen albumen, recidief;

160/100 mm Hg: 42-jarige man, 7 jaar loodbrander, met algemene klachten en buikklachten, geen anaemie, geen albumen, recidief.

Loodjicht werd niet vermeld in de dossiers; de gegevens over maag-darmulcera waren te summier voor bewerking.

4.8. Een ernstig nadeel, bij de bewerking der dossiers naar voren getreden, is het feit, dat wegens de in 4.1. genoemde redenen de toch in vrij groot aantal genoteerde *laboratoriumuitslagen* onbruikbaar zijn voor het verkrijgen van dieper inzicht in de farmacologische werking van het lood op het organisme, terwijl een correlatie met de klinische bevindingen niet mogelijk is. Volstaan moest worden met een notatie van de verkregen uitkomsten, waarbij die verkregen na 14 dagen werkstaking buiten beschouwing werden gelaten. Ook was het niet mogelijk voldoende gegevens te verzamelen over het verloop der waarden bij individuen.

De 105 bruikbare gegevens over de looduitscheiding (tabel 19) tonen aan, dat een verhoging boven $100 \gamma/l$ niet obligaats is, terwijl in 43 gevallen waarden werden gevonden, die ook frequent bij niet zieke arbeiders voorkomen. De gegevens laten geen positiebepaling toe ten aanzien van de gerefereerde „normen” uit tabel 3. De bepalingen geschieden in hoofdzaak door 2 laboratoria in ons land, wat de onderlinge vergelijkbaarheid ten goede komt; de in V-7 vermelde dubieuze factoren kunnen echter ook hier een rol hebben gespeeld. In enkele gevallen werd opzettelijke toevoeging van lood aangegeven.

Al is in de meerderheid der hierop onderzochte gevallen wel een anaemie aanwezig (tabel 20), gevallen zonder verlaagd haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten werden ook vermeld. Hoe groot de betrouwbaarheid der bepalingsmethoden was, is niet aan te geven; het geeft te denken, dat bij één patiënt door verschillende medici ongeveer tegelijkertijd 98% en 45% Hb werd opgegeven.

Ten aanzien van de coproporphyrine-uitscheiding geeft tabel 21 aan, dat in minstens 9 gevallen de waarden niet of nauwelijks waren verhoogd ($< 200 \gamma/l$ of $-$). Dit lijkt in strijd te zijn met de in V-5 gegeven opvatting, dat een niet verhoogde coproporphyrine-uitscheiding sterk pleit tegen

de diagnose loodintoxicatie. Hetzelfde geldt voor de basophilie gekorrelde cellen (tabel 22), die in 12 gevallen als afwezig waren genoteerd. Niets is echter bekend over gebezigde bepalingsmethoden en betrouwbaarheid ervan, terwijl op grond van de literatuur (zie V-4) en eigen ervaring (zie VIII) is gebleken, dat voor onderlinge vergelijking het gebruik van goed gestandaardiseerde methoden noodzakelijk is. Vooralsnog overtuigen de negatieve uitkomsten niet van de onjuistheid van de in V-3 en V-5 gegeven opvatting. Bij de indeling in A- en B-gevallen heeft de onderzoeker dan ook bewust in een aantal gevallen de diagnose loodintoxicatie in de in de zin der Wet geaccepteerd bij afwezigheid van basophilie of verhoogde coproporphyrine-uitscheiding.

De gegevens over aantal leucocyten en bezinkingssnelheid laten geen conclusies toe over een verband met loodintoxicatie; ze pleiten niet voor een correlatie.

Vermeldenswaard is, dat slechts in enkele gevallen albuminurie of urobilinurie werd gevonden. De waarnemingen van DREESEN (1943) over het frequent voorkomen van albuminurie konden dus niet worden bevestigd, terwijl ook de urobilinurie een niet obligaat symptoom bleek. Dit is in overeenstemming met de mening van BAADER (1958).

4.9. In 4.2. is reeds aangegeven hoe de discrepantie in beoordeling tussen de Sociale Verzekeringsbank en de onderzoeker, resulterend in 39 B-gevallen, haar verklaring vindt. Uit tabel 23 blijkt zeer duidelijk, dat de B-gevallen vooral voorkwamen in die bedrijven en bij die werkzaamheden, die ten onrechte bij de medici in een kwade reuk staan: drukkers, schilders, loodgieters. Zonder zich een duidelijk beeld te vormen van de werkelijke expositie aan lood, hebben de behandelende medici, mede op grond van een vooropgestelde mening, te vlug het woord loodintoxicatie laten vallen, wat niet alleen voor de werkgever moeilijkheden meebrengt, maar ook bij de patiënt in kwestie een ongerechtvaardigde houding ten aanzien van de werkomstandigheden kan induceren.

Dat de duur der arbeidsongeschiktheid voor de B-gevallen afwijkt van de verdeling voor de A-gevallen, hangt samen met het feit, dat deze mede bepalend was voor de classificatie zelf (bijvoorbeeld lange ziekteduur zonder verbetering van klachten).

4.10. In ongeveer een derde der gevallen, waar *specialistisch onderzoek* plaatsvond, verliepen meer dan twee weken na het begin der werkstaking, voordat dit geschiedde, in 30 gevallen zelfs meer dan één maand. Dat dit de zekerheid der diagnostiek niet ten goede komt, is reeds uiteengezet, maar bovendien zal het de tewerkstelling van de patiënt ten zeerste vertragen. Dit laatste wordt van te meer belang, nu door het instellen van een Ca-EDTA-therapie het herstel bespoedigd kan worden. Een voorwaarde voor een vroegtijdige diagnostiek is, dat de eerstbehandelende medicus de symptomen kent, maar tevens bij zijn patiënten een goede be-

roepsanamnese opneemt, waardoor al direct vermoedens kunnen worden gewekt. Tevens zal de controlerend geneesheer voor de Ziektewet, die door zijn werk een nog beter overzicht over het verband tussen werkomstandigheden en ziekte kan verkrijgen en bovendien meer patiënten van verschillende huisartsen beoordeelt, hier grote steun kunnen verlenen. De vroege diagnostiek zal echter pas goed tot zijn recht kunnen komen, indien de werknemers tijdens hun werk regelmatig worden onderzocht door een bedrijfsarts, die bij een falen van de preventie direct de behandelende medicus kan inschakelen en aangifte bij de S.V.B. bewerkstelligen. Niet alleen het stellen van een vroege, maar ook van een gerechtvaardigde diagnose wordt hierdoor bevorderd, omdat de gegevens van de bedrijfsarts uit de werkperiode bijdragen tot het totale beeld. Dat hiervoor een goede samenwerking tussen bedrijfsarts en huisarts, c.q. specialist noodzakelijk is, behoeft nauwelijks betoog. Van de kant der S.V.B. kan worden bevorderd, dat de (zo nodig specialistische) diagnostiek, zo gauw de aangifte binnen is, op meer uniforme wijze met gebruikmaking van adaequate onderzoekmethoden binnen korte tijd plaatsvindt, wat bij een goede samenwerking binnen één week na werkstaking mogelijk moet zijn. Door van de rapporterende medici gespecificeerde rapporten te verlangen, waarin bepaalde gegevens dienen te worden vermeld, kan de S.V.B. zeer snel, zonder heronderzoek, een beslissing nemen, die meer bevredigt dan in 1953 en 1954 mogelijk was. Men dient hierbij voorop te stellen, dat het belang van de betrokken patiënt vooropgaat. Dit belang is:

een snelle diagnostiek;

een juiste diagnostiek, waarbij het ook in zijn belang is als op goede gronden een loodintoxicatie wordt afgewezen;

een snel instellen der behandeling;

een spoedige werkhervatting.

Blijkens de onderzochte dossiers ontbrak in 1953 en 1954 nog veel aan deze snelheid van (be)handelen, zeer ten detrimente der patiënten, medisch en sociaal.

4.11. *De grote betekenis van de industriële loodintoxicatie als beroepsziekte* in de zin der Wet wordt gedemonstreerd door tabel 24 en 25. Niet alleen komt de loodintoxicatie veelvuldiger voor dan de overige genoemde ziekten, maar ook is de duur van rentetoekenning en arbeidsongeschiktheid ten opzichte van deze buitensporig groot. Al komen de huidaandoeningen (bijvoorbeeld door chroom) nog veelvuldiger voor, onder de intoxicaties neemt de loodvergiftiging toch de eerste plaats in. Overigens dient te worden bedacht, dat in tabel 24 en 25 geen onderscheid kon worden gemaakt tussen A- en B-gevallen en in de totalen ook wel enkele huidaandoeningen zullen zijn opgenomen.

Het is een open vraag in hoeverre de tabellen het werkelijke aantal voorgekomen intoxicaties aangeven. Uit eigen ervaring is gebleken, dat

niet alle vergiftigingsgevallen worden doorgegeven. Verder kwam uit de dossiers naar voren, dat aan de intoxicatie soms enkele perioden van ziek zijn (Ziektewet) waren voorafgegaan, die achteraf gezien vermoedelijk hebben berust op een loodvergiftiging. De indruk bestaat echter, dat de niet aangegeven gevallen slechts een klein percentage zullen vormen van de wel doorgegeven gevallen, daar de medici in ons land blijkbaar spoedig geneigd zijn een verband met loodexpositie aan te nemen, en ook omdat de relatief lange duur van arbeidsongeschiktheid de herkenning vergemakkelijkt, een en ander in tegenstelling bijvoorbeeld tot de meer kortdurende intoxicaties door oplosmiddelen.

5. *Samenvatting:* Onderzocht werden de dossiers van 233 door de S.V.B. in 1953 en 1954 erkende gevallen van loodintoxicatie. In 16% der gevallen werd op grond van de beschikbare gegevens de diagnose minder waarschijnlijk geacht.

Ten aanzien van de overige 84% kon worden vastgesteld dat:

- het merendeel der intoxicaties voorkwam in accu- en pigmentfabrieken;
- ongeveer de helft der gevallen optrad binnen het eerste jaar van de expositie, waarbij met name de expositieduur in de pigmentfabrieken relatief zeer kort was;
- tweederde der gevallen een arbeidsongeschiktheid ten gevolge had van meer dan 7 weken;
- de ernst der aandoening betrekkelijk licht was, met weinig neurologische gevolgen;
- de door de behandelende medici gebezigde criteria voor loodintoxicatie zeer uiteenliepen en vaak geen aansluiting hadden aan de door bedrijfs-geneeskundigen verworven ervaring;
- de tijd, verlopen tussen aanvang der werkstaking en gericht medisch onderzoek, in veel gevallen te lang was, waardoor het nemen van juiste beslissingen werd bemoeilijkt.

Te midden van de beroepsintoxicaties neemt de loodintoxicatie met ruim 100 gevallen per jaar de eerste plaats in, waarbij de relatief lange duur van arbeidsongeschiktheid deze positie nog extra accentueert.

HOOFDSTUK VIII

ONDERZOEK VAN VERSCHILLENDE METHODIEKEN OM HET AANTAL BASOPHIEL GEKORRELDE ERYTHROCYTEN TE BEPALEN

1. De *doelstelling* van dit onderzoek was, een inzicht te verkrijgen in:
 - de onderlinge vergelijkbaarheid van verschillende methodieken;
 - de mogelijkheid in het donkerveld het aantal basophiel gekorrelde cellen s.s. te bepalen;
 - de mogelijkheid met de „basophilic aggregation test” het aantal basophiel gekorrelde cellen s.s. te bepalen;
 - de betrouwbaarheid van verschillende methodieken;
 - de bruikbaarheid van verschillende methodieken.

2. De *werkwijze* was als volgt:

2.1. Vier algemeen aanvaarde *methodieken* werden aan elkaar getoetst:

a. gemodificeerde kleuring volgens PAPPENHEIM.

Methodiek:

- bloed, verkregen door een vingerprik, wordt dun en gelijkmatig uitgestreken op schoon in alcoholaether ontvet nieuw voorwerpglas;
- $\frac{1}{2}$ —3 uur drogen aan de lucht;
- 3 minuten kleuren met May-Grünwald kleurstof;
- 1 minuut zoveel druppels buffer er bij als er aan kleurstof is verbruikt;
- kleurstof afgieten (niet afspoelen);
- 15—20 minuten kleuren met een mengsel van 10 cc buffer en 20 druppels Giemsakleurstof;
- afspoelen met aqua destillata;
- staande laten drogen (niet tussen filtreerpapier).

De modificatie ten opzichte van de gebruikelijke kleuring berust op het volgende:

- als Sörensen-buffer wordt gebruikt een mengsel van 30 cc opl. I (9.08 g primair K-phosfaat per l) en 70 cc opl. II (11.876 g secundair Na-phosfaat per l); de pH van deze buffer is 7.2;
- de kleuringstijd van buffer met Giemsa is niet 10-15, maar 15-20 minuten;
- de hoeveelheid Giemsa is niet 10, maar 20 druppels.

De gebruikte kleurstoffen dienen van goede kwaliteit te zijn. Het preparaat wordt in lichtveld onderzocht. De erythrocyten zijn rose en tonen blauwpaarse korrels.

b. kleuring volgens LANE (1931, 1949).

Methodiek:

- bloed, verkregen door een vingerprik, wordt dun en gelijkmatig uitgestreken op schoon, geslepen, vetvrij, 1 mm dik voorwerpglas;
- ½—3 uur drogen aan de lucht;
- 3 minuten fixeren in acetonvrije methylalcohol;
- 15 seconden kleuren met kleuroplossing;
- afspoelen met aqua destillata tot kleur groen is;
- staande laten drogen (niet tussen filtreerpapier).

De kleuroplossing wordt als volgt bereid: 3 g bicarbonas natricus wordt opgelost in 90 cc warme aqua destillata; dit wordt toegevoegd aan 0.5 g methyleenblauw; de oplossing wordt aangevuld tot 100 cc; filtreren.

Voor gebruik moet de oplossing steeds opnieuw worden gefiltreerd; deze is 2 weken houdbaar.

Het preparaat wordt bekeken in:

- lichtveld: licht blauwpaarse erythrocyten met donkerblauwe korrels;
- donkerveld (zie foto): oplichtende korrels op donkere achtergrond; de grovere korrels hebben een gele tint; de fijne zijn meer groen.

c. kleuring volgens McCORD, HOLDEN en JOHNSTON (1935).

Methodiek:

- bloed, verkregen door een vingerprik, wordt dun en gelijkmatig uitgestreken op schoon, vetvrij voorwerpglas;
- ½—3 uur drogen aan de lucht;
- voor de helft wordt het preparaat in de lengte bedekt met een strookje filtreerpapier;
- het papier wordt vochtig (niet nat) gemaakt met acetonvrije methylalcohol met behulp van een pipet;
- wachten tot het papier droog wordt en zelf loslaat;
- 10 minuten kleuren met kleuroplossing;
- afspoelen met aqua destillata en aan lucht drogen.

De kleuroplossing wordt als volgt bereid: 1 g borax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) wordt opgelost in 100 cc bijna kokend water; daarna wordt bijgevoegd 2 g methyleenblauw; de oplossing wordt gefiltreerd; deze is 14 dagen houdbaar en moet steeds voor het gebruik worden gefiltreerd.

Het preparaat wordt bekeken in lichtveld. Het gefixeerde gedeelte toont lichtgroenblauwe erythrocyten met donkerblauwe korrels. Het ongefixeerde gedeelte toont aggregaten van grove korrels en van fijn gestructureerde netwerken met hoogstens enkele schaduwen van celmembranen.

Het aantal „aggregaten” wordt berekend per 1000 erythrocyten door vergelijking met het gefixeerde gedeelte.

d. vitaalkleuring der reticulocyten.

Methodiek:

- op een schoon, vetvrij voorwerpglas wordt een uitstrijkfilm gemaakt van een 1% oplossing van brillant-cresylblauw;

- een op een dekglasje opgevangen druppeltje bloed, verkregen door een vingerprik, wordt voorzichtig geplaatst op de droge kleurstoffilm; de druppel moet gelijkmatig uitvloeien;
- het preparaat wordt ongeveer 15 minuten in een vochtige Petri-schaal geplaatst en daarna geteld.

2. Om de verschillende methoden met elkaar te vergelijken werden bij werknemers uit een loodwit-producerend bedrijf direct na elkaar preparaten afgenomen en volgens de aangegeven methoden gekleurd. Om de variatiecoëfficiënt der telling te bepalen, werden na elkaar twee preparaten afgenomen, op dezelfde wijze gekleurd en beide op drie achtereenvolgende dagen geteld; de gemiddelde waarde ($\bar{x}$), standaarddeviatie(s) en variatiecoëfficiënt (v.c.) zijn dus telkens berekend over zes waarnemingen. Deze waarden werden voor de methode volgens LANE-lichtveld niet berekend.

Behalve bij vitaalkleuring der reticulocyten, waar per preparaat 1000 cellen werden geteld, zijn steeds 50 velden per preparaat onderzocht. Uit een aantal waarnemingen is gebleken, dat per gelijkmatig verdeeld gezichtsveld gemiddeld 200 cellen aanwezig zijn bij een vergroting $800\times$, met een spreiding tot $+$ en -10 ; het aantal onderzochte erythrocyten mag derhalve op 10.000 worden gesteld. Het gevonden aantal basophiel gepuncteerde cellen (en reticulocyten in donkerveld) is steeds berekend per 1000 erythrocyten (‰).

In het parallel-onderzoek van gelijktijdig afgenomen preparaten konden met elkaar worden vergeleken:

de methoden volgens PAPPENHEIM — lichtveld, McCORD — gefixeerd-lichtveld, McCORD — ongefixeerd-lichtveld, LANE — lichtveld en LANE — donkerveld. Dit onderzoek werd voor de vergelijking tussen de methoden volgens PAPPENHEIM — lichtveld en LANE — donkerveld over een groter aantal waarnemingen uitgebreid, daar tijdens een voorlopige bewerking bleek, dat deze twee het best voldeden aan de eisen van bruikbaarheid en betrouwbaarheid. Telling van reticulocyten in lichtveld werd slechts vergeleken met telling volgens LANE — donkerveld.

Ter beantwoording van de vraag naar de mogelijkheid, in het volgens LANE gekleurde, in donkerveld bekeken preparaat en met de „basophilic aggregation test” het aantal basophiel gekorrelde erythrocyten s.s. te bepalen, werden voor het eerste geval de criteria van BASTENIER (1947) (zie V-4) aangehouden en voor het tweede de grof gekorrelde structuren (aggregaten) afzonderlijk geteld, naast de fijnere aggregaten.

Als microscoop werd gebruikt een Zeiss Winkel, met oculair 8 en objectief PI 100/1.25-öl voor lichtveld, en met oculair 8, objectief PI 100/1.25-öl en ultracondensor voor donkerveld. Het afnemen van bloed, het kleuren en het tellen geschiedde steeds door dezelfde analyste.



Grof en fijn gekorrelde erythrocyten in donkerveld volgens LANE. Bloed van konijn met loodintoxicatie. Vergroting 800 $\times$.

Foto DR. J. VERSTEEG
N.I.P.G.

3. De volgende *resultaten* werden verkregen:

3.1. *Vergelijkbaarheid der verschillende methodieken.*

- vergelijking methoden volgens PAPPENHEIM - lichtveld en McCORD - gefixeerd - lichtveld

$n = 48$ (aantal waarnemingen)

$r = 0.994$ (correlatiecoëfficiënt)

$\hat{y} = 0.054 + 0.959 x$ (regressievergelijking)

zie figuur 6.

De beide methoden geven een goede mate van overeenstemming in het waargenomen aantal basophiel gekorrelde erythrocyten over een gebied van $0^{\circ}/_{00}$ — $13^{\circ}/_{00}$;

- vergelijking methoden volgens PAPPENHEIM - lichtveld en McCORD - ongefixeerd - lichtveld - grove aggregaten.

$n = 48$

$r = 0.992$

$\hat{y} = 0.133 + 0.926 x$

zie figuur 7.

Het aantal grove aggregaten volgens de „basophilic aggregation test” stemt goed overeen met het aantal basophiel gekorrelde cellen geteld volgens PAPPENHEIM in lichtveld over een gebied van $0^{\circ}/_{00}$ — $13^{\circ}/_{00}$;

- vergelijking methoden volgens PAPPENHEIM - lichtveld en LANE - lichtveld

$n = 43$

$r = 0.947$

$\hat{y} = 0.069 + 0.648 x$

zie figuur 8.

Het aantal volgens LANE - lichtveld gevonden basophiel gekorrelde cellen bedraagt ongeveer 65% van het aantal gevonden volgens PAPPENHEIM - lichtveld;

- vergelijking methoden volgens PAPPENHEIM - lichtveld en LANE - donkerveld - grove korreling

$n = 311$

$r = 0.997$

$\hat{y} = 0.073 + 0.998 x$

zie figuur 9.

Het aantal grof gekorrelde cellen geteld volgens LANE - donkerveld naar de criteria van BASTENIER stemt zeer goed overeen met het aantal gevonden volgens PAPPENHEIM - lichtveld over een gebied van $0^{\circ}/_{00}$ — $13^{\circ}/_{00}$;

- vergelijking methoden volgens LANE - donkerveld - fijn gekorrelde cellen en McCORD - ongefixeerd - lichtveld - fijne aggregaten

$n = 33$

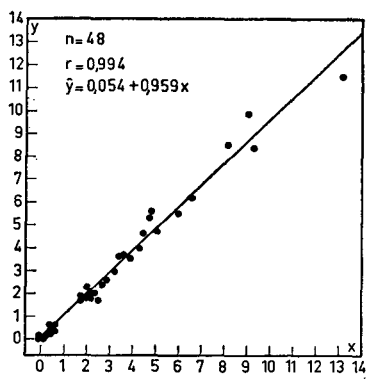
$r = 0.950$

$\hat{y} = -1.459 + 1.191 x$

zie figuur 10.

Het aantal fijn gekorrelde cellen volgens LANE - donkerveld stemt goed overeen met het aantal fijne aggregaten in de „basophilic aggregation test” over een gebied van $1^{\circ}/_{00}$ — $23^{\circ}/_{00}$;

aantal bas. gekorr. erythr. in ‰ vgl. McCord
gefixeerd-lichtveld

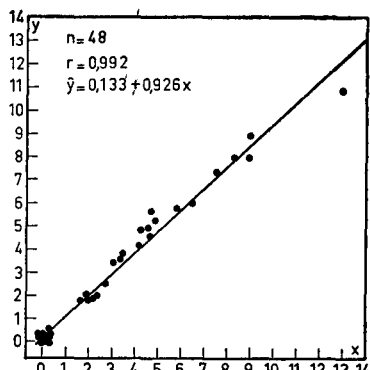


aantal bas. gekorr. erythr. in ‰ vgl.
Pappenheim — lichtveld

fig. 6

Spreadingsdiagram en regressievergelijking voor het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten geteld volgens Pappenheim — lichtveld en McCord — gefixeerd-lichtveld.

aantal grove aggreg. in ‰ vgl. McCord
ongefixeerd-lichtveld

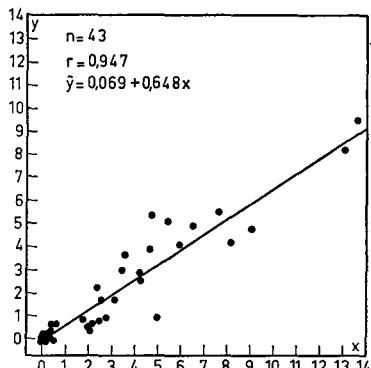


aantal bas. gekorr. erythr. in ‰ vgl.
Pappenheim — lichtveld

fig. 7

Spreadingsdiagram en regressievergelijking voor het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten geteld volgens Pappenheim — lichtveld en McCord — ongefixeerd-lichtveld-grove aggregaten.

aantal bas. gekorr. erythr. in ‰ vgl.
Lane — lichtveld

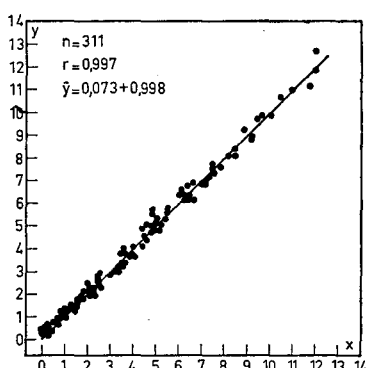


aantal bas. gekorr. erythr. in ‰ vgl.
Pappenheim — lichtveld

fig. 8

Spreadingsdiagram en regressievergelijking voor het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten geteld volgens Pappenheim — lichtveld en Lane — lichtveld.

aantal grof gekorr. erythr. in ‰ vgl.
Lane — donkerveld



aantal bas. gekorr. erythr. in ‰ vgl.
Pappenheim — lichtveld

fig. 9

Spreadingsdiagram en regressievergelijking voor het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten geteld volgens Pappenheim — lichtveld en Lane — donkerveld-grove korreling.

- vergelijking methoden volgens LANE - donkerveld - totaal aantal gekorrelde cellen en McCORD - ongefixeerd - totaal aantal aggregaten

$$n = 33$$

$$r = 0.975$$

$$\hat{y} = -1.582 + 1.110 x$$

zie figuur 11.

Het totaal aantal gekorrelde cellen volgens LANE stemt goed overeen met het totaal aantal aggregaten in de „basophilic aggregation test” over een gebied van 1⁰/₀₀—28⁰/₀₀;

- vergelijking methoden volgens LANE - donkerveld - totaal aantal gekorrelde cellen en vitaalkleuring - lichtveld

$$n = 110$$

$$r = 0.984$$

$$\hat{y} = 0.3 + 1.01 x$$

zie figuur 12.

Het totaal aantal grof en fijn gekorrelde cellen volgens LANE - donkerveld stemt goed overeen met het aantal reticulocyten over een gebied van 1⁰/₀₀—35⁰/₀₀.

3.2. *De betrouwbaarheid der telling.*

In tabel 26 zijn weergegeven de standaardafwijking (s) en de variatiecoëfficiënt (v.c.) bij 13 waarnemingen ($\bar{x}$) van basophilie, verkregen volgens PAPPENHEIM - lichtveld en LANE - donkerveld - grove korreling. Zoals beschreven, is $\bar{x}$ het gemiddelde van 6 tellingen. De waarnemingen voor beide onderzoeksmethoden zijn gepaard, zodat ze onderling vergelijkbaar zijn. In figuur 13 is de variatiecoëfficiënt aangegeven in afhankelijkheid van de hoogte der basophilie ($\bar{x}$).

In tabel 27 is de spreiding der enkele waarneming geschematiseerd voor beide methoden aangegeven: $\mu \pm 2\sigma$. In tabel 28 zijn weergegeven de standaardafwijking en variatiecoëfficiënt bij 14 waarnemingen ($\bar{x}$) van reticulocytose, verkregen volgens LANE - donkerveld - totaal. In tabel 29 is de spreiding der enkele waarneming geschematiseerd vermeld: $\mu \pm 2\sigma$. In tabel 30 zijn weergegeven de standaardafwijking en variatiecoëfficiënt bij 7 waarnemingen ($\bar{x}$) van basophilie, verkregen volgens McCORD - gefixeerd en McCORD - ongefixeerd - grove aggregaten, en van reticulocytose volgens McCORD - ongefixeerd - totaal.

4. *Discussie.*

4.1. Het belang van een goed gestandaardiseerde methodiek, zoals dat ook uit de literatuur naar voren komt (zie V-4), geldt niet alleen voor de arts, wanneer hij in eigen bedrijfsgeneeskundig werk de basophilie hanteert als een der criteria van farmacologische intoxicatie, maar is nog van groter belang, indien hij zijn uitkomsten wil vergelijken met die van anderen. Het gebruik van verschillende technieken is een van de factoren, die het grote verschil in uitkomsten in tabel 1 verklaren. In het beschreven onderzoek is duidelijk geworden, dat met verschillende methoden, met

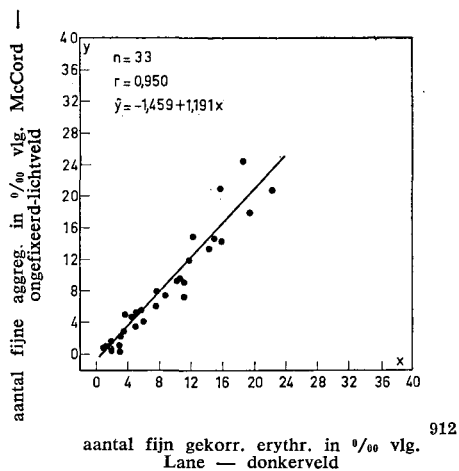


fig. 10

Spreidingsdiagram en regressievergelijking voor het aantal fijn gekorrelde erythrocyten, resp. aggregaten geteld volgens Lane — donkerveld en McCord — ongefieerd.

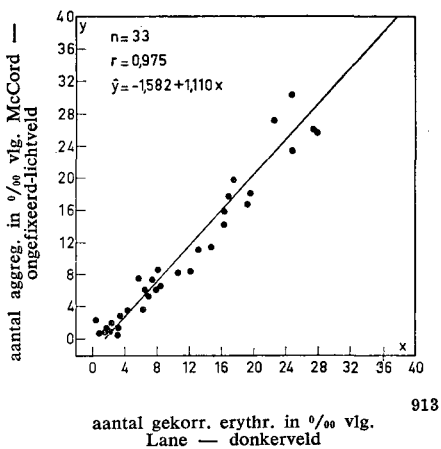


fig. 11

Spreidingsdiagram en regressievergelijking voor het totaal aantal gekorrelde erythrocyten, resp. aggregaten volgens Lane — donkerveld en McCord — ongefieerd.

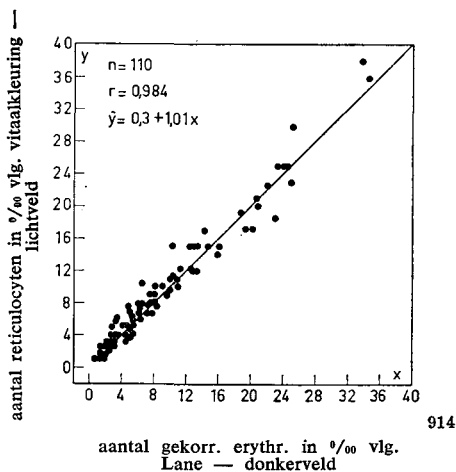


fig. 12

Spreidingsdiagram en regressievergelijking voor het totaal aantal gekorrelde erythrocyten, resp. reticulocyten geteld volgens Lane — donkerveld en vitale kleuring.

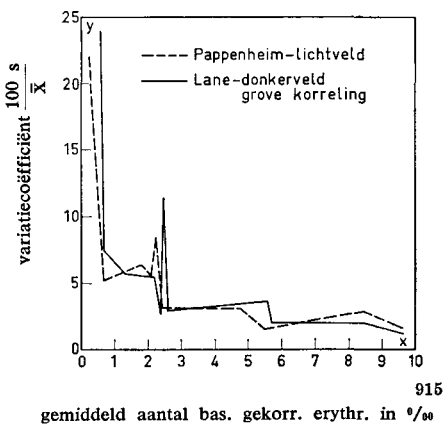


fig. 13

Variatiecoëfficiënt in afhankelijkheid van het aantal basophil gekorrelde erythrocyten bij telling volgens Pappenheim — lichtveld en Lane — donkerveld.

TABEL 26. Standaardafwijking en variatiecoëfficiënt in afhankelijkheid van het gevonden aantal basophil gekorrelde erythrocyten bij telling volgens Pappenheim — lichtveld en Lane — donkerveld

Pappenheim — lichtveld			Lane — donkerveld — grof		
$\bar{x}$ ‰	s ‰	v.c. %	$\bar{x}$ ‰	s ‰	v.c. %
0.25	0.055	22.00	0.27	0.051	18.89
0.40	0.063	15.75	0.57	0.136	23.86
0.45	0.055	12.22	0.52	0.040	7.69
1.20	0.063	5.25	1.20	0.089	7.42
1.82	0.117	6.43	1.85	0.105	5.68
2.12	0.117	5.52	2.50	0.276	11.04
2.27	0.196	8.63	2.23	0.121	5.43
2.37	0.136	5.74	2.58	0.075	2.91
2.42	0.075	3.10	2.40	0.063	2.63
4.78	0.147	3.08	5.58	0.204	3.66
5.47	0.081	1.48	5.72	0.117	2.05
8.43	0.243	2.78	8.28	0.160	1.93
9.42	0.172	1.83	9.73	0.103	1.06

TABEL 27. Spreiding voor verschillende waarden van aantal basophil gekorrelde erythrocyten bij telling volgens Pappenheim — lichtveld of Lane — donkerveld

bas. ‰	v.c. %	spreiding ‰
1	20	0.6— 1.4
2	10	1.6— 2.4
3	5	2.7— 3.3
4	4	3.7— 4.3
5	4	4.6— 5.4
6	4	5.5— 6.5
7	4	6.4— 7.6
8	4	7.4— 8.6
9	4	8.3— 9.7
10	4	9.2—10.8

TABEL 28. Standaardafwijking en variatiecoëfficiënt in afhankelijkheid van de gevonden reticulocytose volgens Lane — donkerveld

$\bar{x} \text{ ‰}$	$s \text{ ‰}$	v.c. %
1.20	0.089	7.42
3.67	0.205	5.59
3.73	0.467	12.52
3.77	0.148	3.93
5.47	0.307	5.61
5.73	0.077	1.34
7.32	0.520	7.10
7.60	0.369	4.86
8.68	0.307	3.54
9.40	0.167	1.78
15.07	0.272	1.80
15.58	0.249	1.60
18.08	0.224	1.24
18.15	0.845	4.66

TABEL 29. Spreiding voor verschillende reticulocytenwaarden bij telling volgens Lane — donkerveld

retic. ‰	v.c. %	spreiding ‰
2	8	1.7— 2.3
3	7	2.6— 3.4
5	5	4.5— 5.5
7	5	6.3— 7.7
9	3	8.5— 9.5
11	3	10.4—11.6
13	3	12.2—13.8
15	3	14.1—15.9
17	3	16.0—18.0
19	3	17.9—20.1

TABEL 30. Standaardafwijking en variatiecoëfficiënt in afhankelijkheid van aantal basophiel gekorrelde erythrocyten, respectievelijk aantal reticulocyten bij telling volgens McCord

McCord — gefixeerd			McCord — ongefixeerd — grof			McCord — ongefixeerd (totaal)		
$\bar{x} \text{ ‰}$	$s \text{ ‰}$	v.c. %	$\bar{x} \text{ ‰}$	$s \text{ ‰}$	v.c. %	$\bar{x} \text{ ‰}$	$s \text{ ‰}$	v.c. %
0.20	0.110	55.00	0.35	0.170	48.57	2.62	0.553	21.10
0.27	0.081	30.00	0.38	0.172	45.26	3.27	0.720	22.02
2.40	0.142	5.91	2.22	0.183	8.24	7.05	0.476	6.75
4.38	0.431	9.84	4.77	0.564	11.82	28.23	2.927	10.37
5.53	0.197	3.56	5.67	0.197	3.47	18.38	0.943	5.13
5.88	0.223	3.79	5.63	0.350	6.22	25.37	1.124	4.43
9.60	0.678	7.06	7.67	0.372	4.85	33.17	1.928	5.81

zorg uitgevoerd en met gebruik van dezelfde vergroting, zeer goed overeenstemmende waarden te verkrijgen zijn. Voor het onderzoek in lichtveld werden zowel met de (gemodificeerde!) methode volgens PAPPENHEIM, gebaseerd op het gebruik van ROMANOWSKY-kleurstoffen, als met de methode volgens McCORD, die gebruik maakt van alkalisch methyleenblauw, goed overeenstemmende waarden gevonden. Een niet systematische, maar wel incidentele vergelijking van deze methoden met die volgens HAMEL (1900) en volgens MANSON-SCHWARZ (LAMBRECHTS, NIZET, LE FÈVRE en DU MARCHIN, 1946) gaf ook voor deze methodieken goed overeenstemmende uitkomsten.

De beschreven modificatie van de kleuring volgens PAPPENHEIM wijkt af van de kleuringswijze die gebruikelijk is bij het differentiëren van een bloedbeeld. De niet gemodificeerde PAPPENHEIM-methode geeft slechts ongeveer 50% der basophil gekorrelde cellen te zien (zie V-4), een feit dat vermoedelijk in veel klinische laboratoria niet genoeg wordt beseft. De kleurbaarheid der basophiele korrels neemt immers toe met de pH. BARON (1954), die kleurt bij een pH van 7.8, spreekt zelfs van zwarte korrels. Een bezwaar van deze hogere pH is echter, dat het protoplasma der erythrocyten tevens donkerder wordt gekleurd, waardoor het contrast met de korrels wat vermindert. De in het beschreven onderzoek gebruikte pH van 7.2 voldeed goed.

De methode volgens LANE — lichtveld liet verstek gaan. Slechts ongeveer 65% der cellen die met andere methoden konden worden geteld, werd waargenomen. Dit is het gevolg van de geringe contrastwerking tussen korrels en protoplasma (in tegenstelling tot bijvoorbeeld McCORD — gefixeerd), terwijl ook niet, zoals LANE (1931) zelf voorschrijft, minstens 5 kwartier per preparaat is gezocht. Overigens komt uit dit onderzoek duidelijk naar voren, dat voor een eigen onderzoek de methode volgens LANE — lichtveld wel bruikbaar is. De correlatie van de uitkomsten met die volgens PAPPENHEIM is hoog ($r = 0.947$), al liggen de absolute waarden lager. Men zal dus bij gebruik van deze methode zijn criteria anders moeten kiezen.

Toen dit systematische onderzoek was beëindigd, werd ons door MALCOLM (1957), die nauw is betrokken bij het werk van LANE, een modificatie medegedeeld, die in de praktijk door hogere contrastwerking ook voor het lichtveld betere uitkomsten gaf. Bovendien is de kleurstof nu langer houdbaar.

De aangegeven kleuring is nu als volgt:

- dunne, gelijkmatige uitstrijk op nieuw, geslepen, vetvrij voorwerpglas;
- $\frac{1}{2}$ —3 uur drogen aan de lucht;
- 5 minuten fixeren in acetonvrije methylalcohol;
- 3 minuten kleuren in kleuroplossing;
- afspoelen met aqua destillata (flinke straal) tot kleur groen is, $\frac{3}{4}$ —1 min.;
- staande laten drogen (niet tussen filtreerpapier).

De kleuroplossing wordt als volgt bereid:

50 cc van een 1% waterige oplossing van methyleenblauw aanvullen tot 500 cc met aqua destillata + 1.5 g bicarbonas natricus; 10—12 weken in donkere fles bewaren; voor elk gebruik filtreren.

4.2. Omdat de gemodificeerde methode volgens PAPPENHEIM een goede overeenstemming toonde met andere klassieke methoden ter bepaling der basophilie, meenden we gerechtigd te zijn deze methode als referentiebasis te mogen gebruiken bij het onderzoek naar de mogelijkheid in het donkerveld en in de „basophilic aggregation test” een *onderscheid* te maken tussen de klassieke *basophiel gekorrelde cellen s.s.* en de *fijn gekorrelde cellen*, respectievelijk *aggregaten*.

Het bleek nu mogelijk de grove en fijne korrels, gedifferentieerd volgens BASTENIER (1947), in het donkerveld te tellen, waarbij de overeenstemming tussen de basophilie volgens PAPPENHEIM en die volgens donkerveld, biologisch gezien, exact te noemen was. Niet alleen was in 311 waarnemingen over een gebied van 0⁰/₀₀ tot 13⁰/₀₀ de correlatie-coëfficiënt $r = 0.997$, maar ook de regressievergelijking $\hat{y} = 0.073 + 0.998 x$ is praktisch gelijk aan $\hat{y} = x$. Hiermede is dus de mening van BASTENIER (1947) en BRÜNE (1955) gestaafd en die van LAMBIN (1952), ALBAHARY (1953) en BARON (1954) gelogenstraft (zie V-4). Aan het bezwaar van LAMBIN (1952) is nu tegemoetgekomen, daar de specificiteit niet ten koste gaat van de gevoeligheid. Dit zelfde principe toegepast op de „basophilic aggregation test” bleek ook redelijk goede uitkomsten te geven: de grof gekorrelde aggregaten stemmen overeen met de klassieke basophiel gekorrelde cellen. Het blijkt dus mogelijk te zijn met de „basophilic aggregation test” ook de klassieke basophilie te tellen, een mogelijkheid die tot nu toe volgens de literatuur niet was onderzocht.

4.3. Daar in ons onderzoek een redelijke vergelijkbaarheid bestond tussen het totaal aantal gekorrelde cellen in donkerveld en het totaal aantal aggregaten in lichtveld, en daar JONES (1933) had aangetoond, dat het totaal aantal aggregaten overeenkomt met het aantal vitaal kleurbare reticulocyten, werd in deze richting een onderzoek ingesteld. Het bleek nu dat het totaal aantal gekorrelde cellen in donkerveld zeer goed overeenstemde met het aantal vitaal gekleurde reticulocyten: $r = 0.984$; over een gebied van 1—35⁰/₀₀ geeft in het algemeen het donkerveld slechts 0.3⁰/₀₀ lager aan.

Het is dus gebleken, dat bij tellen in donkerveld (en ook volgens de „basophilic aggregation test”) twee waarden verkregen worden: de klassieke basophilie (grof gekorrelde cellen) en de reticulocytose (totaal aantal gekorrelde cellen). Tevens blijkt hieruit, dat de basophiel gekorrelde erythrocyten een deel der reticulocyten zijn en bij vitale kleuring dan ook als reticulocyten worden gekleurd (zie V-4).

De waarde van de donkerveldtechniek is groter dan aanvankelijk werd verondersteld; zij kan dienen als methode om het aantal reticulocyten te tellen,

ook in gevallen waar basophilie s.s. niet voorkomt. Deze methode zou bijvoorbeeld kunnen worden gebruikt bij onderzoek van aan benzol geëxponeerde personen ter opsporing van verhoogde erythropoetische activiteit. Of de methode in de kliniek de vitale kleuring kan vervangen, is niet voldoende nagegaan. Enkele malen is door ons een vergelijkend onderzoek verricht bij gevallen van haemolytische icterus: Hb 20 à 30%, retic. 100 à 300‰; bij deze lage Hb's konden alleen goed overeenstemmende waarden worden verkregen, indien de kleurstof volgens Lane werd verdund.

Een onderzoek naar de toepassingsmogelijkheid van de donkerveldmethode bij zeer laag Hb en hoge reticulocytose is zeker zinvol. Een voordeel is immers, dat de preparaten kunnen worden bewaard en naderhand onderzocht.

4.4. Indien men met laboratoriumbepalingen een zekere waarde vindt, is het steeds noodzakelijk zich rekenschap te geven van de *spreiding* van deze enkele waarneming. Wanneer men zich realiseert binnen welke grenzen de waarde kan variëren bij meer bepalingen op hetzelfde ogenblik verricht volgens dezelfde methodiek en door dezelfde analyste, zal men minder star vasthouden aan één bepaald getal.

De spreiding van de enkele waarneming van de basophilie en reticulocytose is berekend op grond van telkens 6 tellingen, die zo gekozen waren, dat daarin uitkwam de variantie bij herhaald tellen (3 opeenvolgende dagen) en bij herhaald afnemen van bloed (2 maal direct na elkaar). De spreiding geeft aan de betrouwbaarheid van de methode, zoals die door steeds dezelfde analyste werd toegepast. Het was niet mogelijk dit onderzoek uit te breiden over meer personen, maar latere ervaringen hebben aangetoond, dat na enige oefening ook andere analysten tot goed vergelijkbare uitkomsten komen.

Het blijkt nu, dat de methoden volgens PAPPENHEIM — lichtveld en LANE — donkerveld een gelijke betrouwbaarheid bezitten. De variatie-coëfficiënt is bij 1‰ 5 à 10%, vanaf 3‰ zelfs lager dan 5%. Bij geringe basophilie (< 0.5‰) is de variatie-coëfficiënt zeer hoog, dat wil zeggen: men kan bijvoorbeeld zowel 0.1‰ als 0.2‰ vinden, wat in werkelijkheid niet meer zegt dan dat op 10.000 erythrocyten 1 of 2 basophil gekorrelde cellen zijn gevonden. Drukt men het gevonden aantal cellen uit per miljoen erythrocyten (gaat men het absolute gevonden aantal dus met 100 vermenigvuldigen), dan lijkt het verschil meer indrukwekkend, al heeft het in werkelijkheid dezelfde betekenis. Voor de reticulocytose, bepaald volgens LANE — donkerveld, geldt dat bij > 5‰ de variatie-coëfficiënt ook slechts 3 à 5% is. Hoewel geen nader onderzoek is ingesteld, kan men vermoeden, dat de betrouwbaarheid van de donkerveld-methode groter is dan van de vitale kleuring, omdat in dit geval slechts 1000 bewegende erythrocyten worden geteld.

De spreiding bij bepaling volgens McCORD — gefixeerd en — ongefixeerd is in het algemeen groter dan bij bepaling volgens PAPPENHEIM en LANE — donkerveld; voor LANE — lichtveld is ze niet nagegaan.

De meeste auteurs geven niet de betrouwbaarheid van de door hen gebruikte methoden aan; zij hebben deze waarschijnlijk ook niet bepaald. Over de beide door TELEKY (1955) vermelde onderzoeken (zie V-4) worden te weinig gegevens verschaft om een vergelijking der uitkomsten mogelijk te maken. VILLAUMÉ, MÉNIEL, LAMBERT en DELEPLANQUE (1957) vermelden wel „une variation” van 5%, maar het is niet duidelijk wat hieronder moet worden verstaan ($\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, 2σ , v.c., en bovendien gelijk voor iedere hoogte van basophilie?).

In tabel 27 en 29 is nog eens schematisch aangegeven wat de werkelijke betekenis van de gevonden spreiding is. Als men een basophilie van bijvoorbeeld 4‰ vindt, dan bestaat er dus 95% kans dat herhaalde bepaling waarden oplevert tussen 3.7 en 4.3‰ ($\mu \pm 2\sigma$). Men zal dus voorzichtig moeten zijn met bijvoorbeeld een stijging van 3.7‰ tot 4.2‰, of van 5.0‰ tot 5.5‰ reëel te noemen.

Voor de reticulocytose gelden overeenkomstige beschouwingen.

4.5. Ten aanzien van de *praktische bruikbaarheid* der verschillende methoden kan worden opgemerkt, dat het tellen van het aantal basophil gekorrelde erythrocyten geen bezigheid is, die aan iedere laboratorium-hulpkracht zonder voldoende scholing kan worden opgedragen. Een medisch analist echter kan na enige oefening de verschillende methoden gemakkelijk hanteren.

De voordelen van de donkerveldtechniek zijn groot: relatief weinig vermoeiend, daar de korrels zich scherp aftekenen tegen de bijna zwarte achtergrond en zich aan de onderzoeker „opdringen”, zodat het tellen betrekkelijk vlug gaat. Bovendien kunnen zowel de basophilie als de reticulocytose worden bepaald. Daartegenover staat, dat de apparatuur vrij kostbaar is en dat het leren onderscheiden tussen „grof en fijn gekorrelde” cellen in het begin moeilijkheden kan opleveren, vooral bij ontbreken van voldoende oefenmateriaal. Verder is het de vraag of de kennis van het aantal reticulocyten voor het preventief-geneeskundig onderzoek in de loodverwerkende industrie noodzakelijk is (zie XI). Het bezwaar van ALBAHARY (1953), dat het preparaat te sterk verhit zou worden, kan door ons niet worden onderschreven.

Van de lichtveldmethoden is de methode volgens PAPPENHEIM, gemodificeerd, zeer bruikbaar. Men kan dan tevens het witte bloedbeeld differentiëren, maar het aantal reticulocyten kan niet worden bepaald. De apparatuur is minder kostbaar dan voor de donkerveldmethode, maar een goede optiek en een gebruik van goede kleurstoffen is ook hier noodzakelijk. Incidentele ervaring met de methoden volgens HAMEL en MANSON-SCHWARZ heeft ook deze als goed bruikbaar doen kennen, evenals die volgens McCORD — gefixeerd. De „basophilic aggregation test”, die op het Europese continent nooit ingang heeft gevonden, geeft ook goed repro-

duceerbare uitkomsten, al is de spreiding groter dan voor PAPPENHEIM — lichtveld en LANE — donkerveld.

5. *Samenvatting.*

Verschillende methodieken om het aantal basophiel gekorrelde cellen te bepalen werden met elkaar vergeleken. Het bleek dat de gemodificeerde methode volgens PAPPENHEIM (met pH 7,2) — lichtveld een goede betrouwbare methode is, maar dat het onderzoek van een volgens LANE gekleurd, onder donkerveldbelichting onderzocht preparaat de mogelijkheid biedt snel en betrouwbaar zowel het aantal basophiel gekorrelde cellen als het aantal reticulocyten te tellen. Deze mogelijkheid biedt ook de „basophilic aggregation test”, echter met een mindere mate van betrouwbaarheid.

HOOFDSTUK IX

ONDERZOEK NAAR DE VARIATIE VAN HET AANTAL BASOPHIEL GEKORRELDE ERYTHROCYTEN EN RETICULO- CYTEN IN AFHANKELIJKHEID VAN HET TIJDSTIP VAN WAARNEMING

1. De *doelstelling* van dit onderzoek was, na te gaan in hoeverre bij bepaling van het aantal basophiel gekorrelde cellen en reticulocyten bij een zelfde persoon, op verschillende uren van een zelfde dag verschillende waarden werden verkregen.

2. De *werkwijze* was als volgt:

Bij 13 personen, werkzaam in dagdienst in een loodwit-producerend bedrijf (bedrijf B uit hoofdstuk XI), werd in het voorjaar van 1958 om ongeveer 10 uur 's morgens en 3 uur 's middags volgens de gebruikelijke methode een uitstrijkje gemaakt, dat volgens LANE — donkerveld werd onderzocht.

3. De *resultaten* waren als volgt:

De verkregen uitkomsten zijn weergegeven in tabel 31.

TABEL 31. Variatie van aantal basophiel gekorrelde cellen en reticulocyten bij 13 aan lood geëxponeerde werknemers

persoonnr.	basophilie in ‰			reticulocytose in ‰		
	10 u.	15 u.	verschil	10 u.	15 u.	verschil
1	0.1	0.0	+ 0.1	0.9	1.2	— 0.3
2	0.2	0.3	— 0.1	4.0	5.3	— 1.3
3	0.5	0.6	— 0.1	1.6	2.0	— 0.4
4	0.6	0.3	+ 0.3	1.2	1.1	+ 0.1
5	0.7	0.5	+ 0.2	2.5	1.2	+ 1.3
6	1.0	1.2	— 0.2	7.6	8.8	— 1.2
7	1.0	1.2	— 0.2	4.8	7.2	— 2.4
8	1.5	1.8	— 0.3	7.6	10.4	— 2.8
9	2.8	3.5	— 0.7	13.2	15.5	— 2.3
10	3.5	3.5	0.0	25.7	27.8	— 2.1
11	9.5	11.0	— 1.5	28.5	37.5	— 9.0
12	10.7	11.0	— 0.3	40.0	41.0	— 1.0
13	12.0	11.8	+ 0.2	32.5	35.0	— 2.5

Het verschil tussen de aantallen basophiel gekorrelde cellen 's morgens en 's middags is niet significant bij $P = 0.05$ volgens de tekentoets en

volgens de t-toets op verschillen ($t_{12} = -1.525$, $0.10 < P < 0.20$).

Het verschil tussen de aantallen reticulocyten 's morgens en 's middags is significant bij $P = 0.05$ volgens de tekentoets en bij $P = 0.02$ volgens de t-toets op de verschillen ($t_{12} = -2.691$, $0.01 < P < 0.02$).

4. *Discussie.*

Het gevonden aantal reticulocyten ligt in de morgen lager dan in de middag. Voor het aantal basophiel gekorrelde cellen zijn er aanwijzingen in dezelfde richting, wat echter bij dit beperkte materiaal ook op toeval kan berusten. De gevonden verschillen zijn niet van grote orde; ze verstoren het beeld dat men op grond van één bepaling zou krijgen, niet. Zij liggen vooral voor de basophilie grotendeels binnen de van de methode afhankelijke spreiding (zie VIII).

De literatuurgegevens (zie V-3) kunnen slechts ten dele worden bevestigd. Er is een variatie van het aantal reticulocyten aanwezig, waarbij het maximum in de middag ligt, wat strijdig is met de bevindingen van MINDEN en OPITZ (1957). Deze schrijvers geven niet de betrouwbaarheid van hun methode aan, aan welk euvel de meeste auteurs mank gaan. Ondanks een „spreiding” van 5% vermelden echter VILLAUMÉ, MÉNIEL, LAMBERT en DELEPLANQUE (1957) ook aanzienlijke dagvariaties, maar wat dat begrip „spreiding” hier inhoudt is niet duidelijk.

De grootte van de variatie, zoals deze in dit onderzoek is gevonden, maakt de betekenis van een eenmalige bepaling van basophilie, respectievelijk reticulocytose niet illusoir, al zal men niet op starre cijfers moeten letten, maar vooral het verloop van de curve over meer dagen moeten blijven vervolgen, daar de vorm hiervan belangrijker is voor de beoordeling van het individu dan één waarde op één dag bepaald.

5. *Samenvattend* kan worden gesteld, dat het aantal reticulocyten in de middag in het algemeen iets hoger ligt dan 's morgens; het aantal basophiel gekorrelde cellen vertoont dezelfde neiging. De variatie is niet zo groot dat herhaalde bepaling binnen een zelfde dag noodzakelijk is.

HOOFDSTUK X

ONDERZOEKINGEN BIJ NIET AAN LOOD GEËXPONEERDE PERSONEN

1. De *doelstelling* van het onderzoek was, haemoglobinegehalte, aantal basofiel gekorrelde erythrocyten, aantal reticulocyten en mate van coproporphyrine-uitscheiding met de urine bij niet beroepshalve aan lood geëxponeerde personen vast te stellen, om aldus te kunnen beschikken over een contrôlegroep, die als referentiebasis ten opzichte van aan lood geëxponeerde werknemers zou kunnen worden gebruikt.

2. De *werkwijze* was als volgt:

Het haemoglobinegehalte werd bepaald volgens SICCA. Het gehalte is steeds uitgedrukt in g %, afgerond op 0.5 g %.

Het aantal basofiel gekorrelde cellen en het aantal reticulocyten zijn bepaald volgens LANE — donkerveld. Het aantal reticulocyten is afgerond op gehele pro-milles.

De coproporphyrine-uitscheiding is semi-quantitatief gemeten volgens DONATH (1955, 1956) in ex tempore verkregen porties urine en uitgedrukt in schaaldelen 1 t/m 8. Indien de fluorescentie van de onderzochte urine het midden hield tussen die van 2 papiervlakjes, is bij de laagste waarde $\frac{1}{2}$ opgeteld. Bij 5 personen werd de coproporphyrine-uitscheiding niet bepaald.

Onderzocht werden 117 mannelijke personen, nl. 11 academici of administratieve krachten werkzaam op het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde, 29 werknemers die bij de Bedrijfsgeneeskundige Dienst Leiden ter keuring kwamen, 42 werknemers uit een Amsterdams kunststoffenverwerkend bedrijf en 35 personen opgeroepen voor contactonderzoek op het Districtsconsultatiebureau voor Tuberculose te Leiden. Al de genoemde personen voelden zich subjectief gezond. Zij waren beroepshalve niet geëxponeerd aan lood. De leeftijdsverdeling der contrôlegroep was als volgt: 15 t/m 19 jaar: 17 personen, 20 t/m 29 jaar: 33 personen, 30 t/m 39 jaar: 27 personen, 40 t/m 49 jaar: 21 personen, 50 t/m 59 jaar: 8 personen, 60 jaar en ouder: 5 personen, onbekend: 6 personen.

3. *Resultaten.*

In figuur 14 zijn frequentie-staafdiagrammen voor haemoglobinegehalte, aantal basofiel gekorrelde cellen, aantal reticulocyten en mate van coproporphyrine-uitscheiding weergegeven. De hoogte der staven geeft

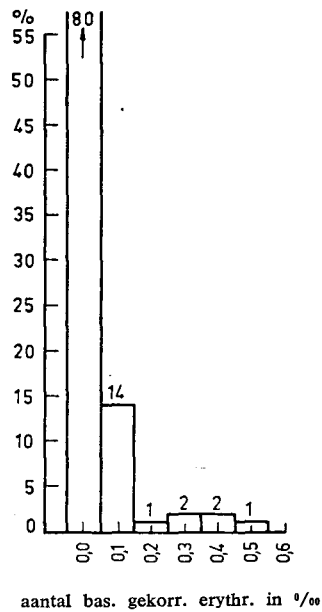
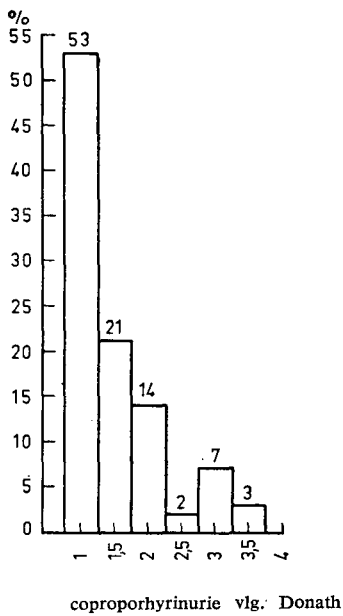
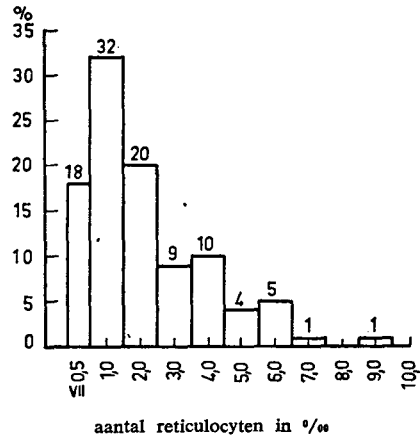
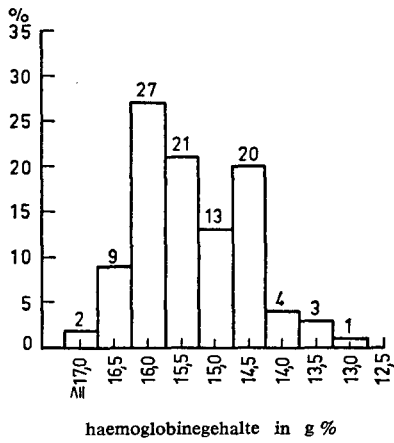


fig. 14

916

Frequentie-staafdiagrammen van haemoglobinegehalte, mate van coproporphyrineuitscheiding, aantal basophil gekorrelde erythrocyten en aantal reticulocyten bij 117 niet aan lood geëxponeerde mannelijke personen.

aan bij welk percentage van de onderzochte groep de desbetreffende waarden werden gevonden. Tussen de gevonden waarden onderling bleek geen correlatie te bestaan. Evenmin was er een verband met leeftijd en beroep.

Indien het gemiddelde der Hb-waarde per 2 maanden genomen werd, werd een seizoenschommeling waargenomen met een maximum in Maart-April (Hb gem. 15.75 g %) en een minimum in Juli-Augustus (Hb gem. 15.05 g %). Voor de andere gegevens kon geen seizoenschommeling worden aangetoond.

4. *Discussie.*

4.1. Indien men de onderzochte groep van 117 personen als *contrôlegroep* wil beschouwen ten opzichte van wel beroepshalve aan lood geëxponeerde werknemers, dient men zich te realiseren, dat aan de stringente eisen die voor een contrôlegroep mogen worden gesteld, niet geheel is voldaan: het alléén ten aanzien van het te onderzoeken kenmerk, i.c. expositie aan lood, verschillen van de proefgroep. Daar de loodverwerkende industrieën in ons land vaak niet in een goede reuk staan bij de werknemers, moet de bedrijfsleiding roeien met de riemen die ze heeft, en zich tevreden stellen met personeel dat sociaal soms op een laag niveau staat en vaak tot de groep der ongeschoolde losse arbeiders behoort, terwijl in de contrôlegroep relatief veel geschoolde werknemers voorkomen. Ook is de geographische distributie niet gelijk: enkele onderzochte pigmentfabrieken liggen in het Zuiden van het land (zie XII), waar mogelijk andere levensgewoonten heersen, die het haemoglobinegehalte zouden kunnen beïnvloeden. Eveneens is het moeilijk dezelfde leeftijdsverdeling van contrôlegroep en proefgroepen te verkrijgen. Met deze onzekere factoren zal men dus bij de vergelijking rekening moeten houden.

4.2. Men dient bij het beoordelen van laboratoriumuitkomsten steeds rekening te houden met de *betrouwbaarheid* van het gevonden getal. De spreiding is afhankelijk van de methodiek en van de onderzoeker(s).

De door DONATH, DE JONGE, VAN LEEUWEN en WIT (1956) opgegeven standaarddeviatie van 0.28 g % voor een Hb > 10 g % bij bepaling volgens SICCA, gold voor ideale laboratoriumomstandigheden; een waarde van 13.0 g % zou dus kunnen liggen tussen 12.44 en 13.56 g % bij $P = 0.05$. Onder de veldomstandigheden, waaronder contrôle- en vooral proefgroepen onderzocht zijn, zal de spreiding niet kleiner zijn.

Op de betrouwbaarheid van het tellen van basophilie en reticulocytose is in VIII nader ingegaan. Deze neemt toe naarmate de waarden hoger liggen; de variatiecoëfficiënten voor de bepalingen bij de contrôlegroep zijn dus betrekkelijk hoog, maar absoluut maakt dit bij deze lage waarden weinig uit.

Bij het meten der coproporphyrine-uitscheiding volgens DONATH beoogt het verschil in aflezen door verschillende onderzoekers in het algemeen niet meer dan $\frac{1}{2}$ schaaldeel (DONATH, 1955). Er is geen enkele

reden te veronderstellen, dat in het onderzoek van contrôle- en proefgroepen de spreiding groter zou zijn.

4.3. De gegevens van de contrôlegroep kunnen als de „normale” gegevens worden beschouwd, indien onder „normaal” wordt verstaan: gemiddeld voorkomend, en niet: optimaal. De personen van de contrôlegroep zijn niet allen lichamelijk onderzocht. In hoeverre de ten opzichte van de meerderheid relatief lage haemoglobinegehalten door behandeling kunnen worden verhoogd, is niet nagegaan.

De gevonden „normale” waarden voor niet-geëxponeerden tonen een redelijke overeenkomst met verschillende opgaven uit de literatuur. Volgens GORTER en DE GRAAFF (1947) zou het normale Hb voor de man 13–19 g % zijn, gemiddeld 16 g %. DE VRIES en DE POTTER (1958) vonden bij 50 anamnestic gezonde mannen een gemiddeld Hb van 15.0 g % met een standaarddeviatie van 1.1 g %. De verdeling van de contrôlegroep met de mediaan van 15.5 g % komt hiermede goed overeen.

Dat er vele „normen” voor de basophilie zijn, is reeds in V-3 aangetoond. De in het beschreven onderzoek gevonden waarden stemmen redelijk overeen met de bij niet-geëxponeerden door BERG (1948), BELKNAP (1949), LAMBIN en BASÉIL (1950), MOESCHLIN (1956, 1958) en MINDEN en OPITZ (1957) bepaalde waarden.

De gevonden waarden voor het aantal reticulocyten gaan minder hoog dan GORTER en DE GRAAFF (1947) aangeven: 1–15‰. Men bedenke, dat alleen „gezonde” volwassen mannen zijn onderzocht en de waarden van GORTER en DE GRAAFF vermoedelijk op een meer gedifferentieerd materiaal betrekking hebben.

De coproporphyrine-uitscheiding is in 75% der gevallen < 2 , en nooit hoger dan $3\frac{1}{2}$, d.w.z. steeds lager dan 200 γ/l en meestal $< 100 \gamma/l$. Dit komt overeen met de meeste literatuuropgaven uit tabel 2.

Hoewel het beschreven onderzoek niet tot doel had de seizoenvariatie van de verschillende waarden na te gaan, stemde de gevonden schommeling van het haemoglobinegehalte toch goed overeen met de bevindingen van COULTHARD (1958), die een top beschreef in Februari t/m April en een dal in Augustus t/m October. De verschillen tussen de gemiddelden zijn kleiner dan 1 g %. Al moet bij vergelijking van groepen hier wel rekening mee worden gehouden, absoluut is de invloed van de seizoenvariatie niet groot.

5. Samenvatting.

In een onderzoek bij een contrôlegroep, bestaande uit 117 niet aan lood geëxponeerde mannelijke personen, werd in 75% der gevallen een Hb > 14.7 g %, een basophilie $< 0.1\%$, een reticulocytose $< 4.0\%$ en een coproporphyrinegehalte $\leq 100 \gamma/l$ gevonden. De minima, respectievelijk maxima waren achtereenvolgens: 12.8 g %, 0.5‰, 9.0‰ en 200 γ/l .

HOOFDSTUK XI

LONGITUDINAAL ONDERZOEK VAN AAN LOOD GEËXPONEERDE PERSONEN

1. De *doelstelling* van dit onderzoek was, een indruk te verkrijgen van het verloop in de tijd van de reactie van het organisme op lood, bepaald aan haemoglobinegehalte, aantal basofiel gekorrelde erythrocyten, aantal reticulocyten en coproporphyrinurie, bij verschillende mate van expositie (-intensiteit, -duur).

2. De *werkwijze* was als volgt:

Van 43 mannelijke personen, werkzaam in drie loodverwerkende bedrijven, werden verschillende malen in een periode, variërend van enkele maanden tot bijna twee jaren, bepaald het haemoglobinegehalte, het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten, het aantal reticulocyten en de coproporphyrine-uitscheiding, volgens de methoden in X aangegeven. Getracht werd een indruk te verkrijgen van de expositie aan lood, zo mogelijk gebaseerd op meting der luchtconcentraties (sectie Industriële Luchtverontreiniging Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O. of Chemische Dienst der Arbeidsinspectie).

Het onderzoek vond plaats in de volgende bedrijven:

Bedrijf A: constructievervenfabriek, waar o.a. loodmenie (Pb_3O_4)-verf geproduceerd werd. De Pb_3O_4 werd niet in dit bedrijf zelf gemaakt, maar in poedervorm „gemengd” met bindmiddel en oplosmiddelen, daarna gewalst („malen”), waarna de verf als gereed product in vaten ter verzending over„getapt” werd. Op grond van metingen door T.N.O., op vijf verschillende dagen gedurende 1956 en 1957, kon worden vastgesteld, dat het storten en mengen van loodmenie een aanzienlijke luchtverontreiniging veroorzaakte, die ver de M.T.C. (= 0.15 mg Pb/m³) overschreed. De gemiddelde luchtconcentratie tijdens het mengen, dat ongeveer 40 minuten duurde, lag in de orde van grootte van 2 mg Pb/m³ ($15 \times \text{M.T.C.}$). Het mengen vond echter slechts plaats gedurende een klein deel van de totale werktijd, afhankelijk van de productie 3 tot 25 uren per maand. Het veroorzaakte bovendien een geringe verontreiniging van de atmosfeer der overige afdelingen, die meestal beneden 0.06 mg Pb/m³ ($0.4 \times \text{M.T.C.}$) lag en slechts tijdens het mengen van loodmenie opliep tot 0.10 mg Pb/m³. Gegevens over gemaakte overuren en productie-intensiteit maakten het mogelijk perioden van grote belasting aan te geven. Het voltallige personeel van deze fabriek (later aangegeven als A_2 — A_8), alsmede de procuratiehouder (A_1), die weinig de fabriek betrad, namen aan het

onderzoek, dat liep van Mei 1956 tot Maart 1958, deel. De onderzoeker trad in dit bedrijf zelf als bedrijfsarts op.

Bedrijf B: loodwitproducerend bedrijf. Loodwit ($\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb(OH)}_2$) werd hier voornamelijk bereid volgens de kamermethode, die als volgt kan worden beschreven: In een smeltpot worden broodjes lood gesmolten („smelten”) en op een draaiende schijf in stroken uitgegoten („gieten”). De stroken worden in oxydeerkamers op latten gehangen („inhangen”) en gedurende 2 à 3 maanden blootgesteld aan de inwerking van azijnzuurdamp, koolzuur en stoom. Dit proces wordt buiten de kamer geregeld door de „stokers”. Het ontstane loodwit, nog vermengd met lood, wordt bij het „uithalen” der kamers opgeschept en naar een andere afdeling gebracht, waar het gewassen wordt („slemmen”). Het gezuiverde loodwit wordt in filterpersen gezeefd („persen”), waarna het gedeelte dat voor de productie van droog loodwitpoeder bestemd is, in ongeglazuurde potten onder verwarming wordt gedroogd („drogen”). De gedroogde loodwitbollen worden daarna gebroken en gemalen („builen”), waarna het voor verpakking gereed is („pakken”). Een gedeelte van het geperste loodwit wordt echter in olie gemalen, waarbij het water door lijnolie wordt verdrongen („flushen”); na walsen („malen”) wordt de pasta in bussen voor verzending opgeslagen. Tenslotte is een aantal werknemers belast met „onderhoudswerk”.

In mindere mate dan loodwit werden in dit bedrijf ook loodglit (PbO) en menie (Pb_3O_4) geproduceerd.

Het bleek niet mogelijk in de onderzoeksperiode, die liep van Maart 1956 tot Juli 1957, door herhaalde bepaling der luchtconcentraties voldoende quantitative gegevens te verkrijgen over de luchtverontreiniging. Op grond van een éénmalige meting door de Chemische Dienst der Arbeidsinspectie (Juni 1956) en van door het bedrijf verschaftte gegevens, kon een in expositie-intensiteit toenemende schaal van werkzaamheden worden opgesteld: leiding geven, laboratoriumwerk; stoken; onderhoudswerk en algemene werkzaamheden, hoger gewaardeerd dan stoken vanwege de mogelijkheid van tijdelijke hoge expositie; slemmen en persen; malen; flushen; builen, pakken, drogen; werk in kamers.

Vanaf het onderhoudswerk moet rekening worden gehouden met eventueel tijdelijk aanzienlijk boven de M.T.C. verhoogde luchtconcentraties, waarbij aangetekend dient te worden, dat het werk met loodwit in olie een grotere verontreiniging der kleding kan geven (zie IV) dan werk met loodwit in water.

In tegenstelling tot bedrijf A werd in bedrijf B in alle afdelingen continu lood verwerkt. Het bedrijfsgeneeskundig toezicht berustte bij een eigen bedrijfsarts, terwijl de afdeling Arbeidsgeneeskunde van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde gedurende de onderzoeksperiode slechts het laboratoriumwerk verzorgde. Over 33 personen zijn gegevens van longitudinaal onderzoek bekend (B_1 — B_{33}).

Bedrijf C: loodbranderij. In dit bedrijf werden twee werkzaamheden verricht:

- a. Homogeen verloden: het met een loodlaag bedekken van stalen kuipen, schoepen, etc. De gebruikte vlamtemperatuur ligt ver boven de 600°C (zie IV), terwijl het werk vaak plaats moet vinden bij ongunstige ventilatie (inwendige van tanks), zodat luchtverontreiniging met Pb en PbO tijdelijk zeer hoog kan zijn.

- b. Loodlassen: het aan elkaar lassen van grote loden platen ter constructie van torens voor zwavelzuurbereiding. Dit werk geschiedt grotendeels in de buitenlucht: de ventilatie is beter dan onder a., terwijl een groot deel van de tijd moet worden gebruikt voor ophangen en optakelen van platen, etc. Expositie aan Pb en PbO is lager dan bij het verloden.

Het onderzoek strekte zich uit van Juni 1956 tot Januari 1957 bij in totaal 6 personen, maar door locale moeilijkheden konden slechts van twee personen (C_1 en C_2) voldoende opeenvolgende waarnemingen worden verkregen. De verhouding tot de bedrijfsarts was als in bedrijf B. Metingen van de luchtconcentratie konden niet worden verricht.

3. Resultaten.

De 43 personen werden in zes groepen ingedeeld, nl. de groepen 3.1. t/m 3.4., omvattende werknemers met chronische expositie en gezien de beroepsanamnese verschillend in expositie-intensiteit, de groep 3.5., omvattende werknemers met beginnende expositie, en de groep 3.6., gevormd door personen bij wie de expositie geruime tijd werd onderbroken.

Indien voldoende waarnemingen aanwezig waren, werden (behalve voor groep 3.1. en 3.5.) de correlatiecoëfficiënten voor Hb/log. basoph. en log. bas./log. aantal fijn gekorrelde cellen berekend.

Van iedere groep werd een aantal representatief geachte waarnemingen in grafieken weergegeven. Deze grafieken zijn zo getekend, dat een eventueel surplus in basophilie (B) en coproporphyrinurie (C) en deficit in haemoglobinegehalte (Hb) gearceerd is aangegeven. De curve voor de reticulocytose (R) is als lijn ingetekend. De volgende afkortingen werden gebruikt ter aanduiding van bijzondere situaties:

h.p: hoge productie; v: vakantie; z: afwezig door ziekte; z.o: afwezig door ongeval; int: afwezig door loodintoxicatie; l.v: overgeplaatst naar loodvrij werk; m: verschijnselen van moeheid, futloosheid; k: aanwezigheid van koliek; o: aanwezigheid van obstipatie en buikklachten; b: aanwezigheid van bronchitis; e.w: eerste werkdag; o.w: periode van overwerk.

3.1. Leidinggevend personeel.

- A_1 : 36 jr., procuratiehouder, sinds 14 jr. in verfindustrie; zeer geringe expositie. Observatie $12 \times$ van April 1956—September 1957. Geen tekenen van verhoogde loodopname, constante niveau's (figuur 15).
- A_2 : 47 jr., voorman, sinds 12 jr. in verfindustrie; algemene werkzaamheden, mengt niet; maagulcus (December 1955). Observatie $17 \times$ van Mei 1956—Maart 1958. Geen of licht verhoogde loodopname, constante niveau's.
- B_1 : 26 jr., laborant, komt in fabriek monsters nemen; in dienst sedert April 1955. Observatie $6 \times$ van April 1956—Mei 1957. Hb: 14.4—15.3 g%; bas.: 0.0—0.5⁰/₁₀₀; ret.: 0.9—3.8⁰/₁₀₀; coprop.: 3—4½. Stabiele niveau's, licht verhoogde loodopname kenbaar aan coprop. uitscheiding (figuur 16).
- B_2 : 29 jr., adj.-directeur, veel in fabriek sinds 4 jaren. Observatie $4 \times$ van April 1956—Maart 1957. Hb: 13.5—15.6 g%; bas.: 0.5—1.2⁰/₁₀₀; ret.

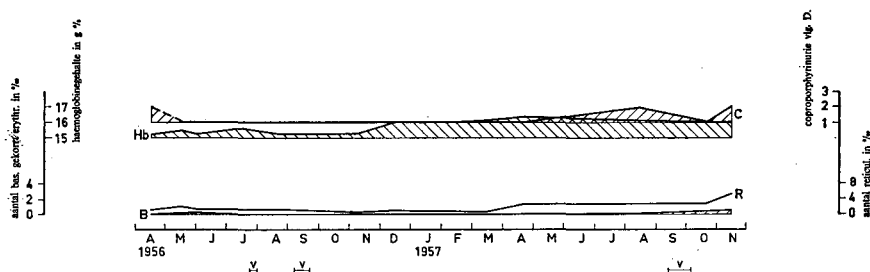


fig. 15

917

De beïnvloeding der haematopoese bij A_1 , procuratiehouder constructievervenfabriek.

2.4—6.4‰; coprop.: 3—5. Licht verhoogde loodopname kenbaar aan bas. en coprop.

- B_3 : 46 jr., bedrijfsleider, expositie als B_2 , sinds 18 jaren. Observatie 5 × van Juni 1956—Maart 1957. Hb: 13.9—14.7 g %; bas.: 0.0—0.5‰; ret.: 1.0—3.3‰; coprop.: 3½—4½. Licht verhoogde loodopname kenbaar aan coprop.

Epicrise: De chronische expositie aan lage luchtconcentraties lood, die in bedrijf B waarschijnlijk toch hoger liggen dan in bedrijf A, uit zich voornamelijk in licht verhoogde coproporphyrine-uitscheiding, soms gepaard gaande met licht verhoogde basophilie. De reticulocytose lijkt niet toegenomen. Het haemoglobinegehalte is niet of nauwelijks gedaald. Correlatie-coëfficiënten zijn niet berekend, omdat de niveau's vrij stabiel zijn en het aantal observaties per persoon gering is.

3.2. Stokers loodwitfabriek.

- B_4 : 46 jr., stoker sinds 11 jaar, nooit andere werkzaamheden. Observatie 6 × van April 1956—Mei 1957. Hb: 14.4—15.0 g %; bas.: 0.1—0.6‰; ret.: 1.3—4.7‰; coprop.: 1—3½. Geen of nauwelijks tekenen van verhoogde loodopname (figuur 17).
- B_5 , 58 jr.; van 1945—1951 in productie-afdelingen, vanaf 1951 stoker. Intoxicatie 1946. Observatie 6 × van April 1956—Maart 1957. Hb: 14.2—14.6 g %; bas.: 0.2—0.8‰; ret.: 2.5—4.3‰; coprop.: 3½—5. Licht verhoogde loodopname kenbaar aan bas. en coprop.
- B_6 , 59 jr.; van 1923—1946 in productieafdelingen; vanaf 1948 stoker. Intoxicatie 1946 (koliek). Observatie 8 × van April 1956—Juni 1957. Hb: 13.6—13.9 g %; bas.: 0.3—1.3‰; ret.: 3.1—8.0‰; coprop.: 5—6½. Verhoogde loodopname kenbaar aan coprop., bas. en ret., terwijl Hb steeds < 14.0 g % is (figuur 18).

Epicrise: De expositie (-intensiteit en -duur) neemt toe van B_4 naar B_6 . De matig verhoogde loodopname maakt zich kenbaar aan verhoogde coproporphyrine-uitscheiding, basophilie en reticulocytose, terwijl het niet

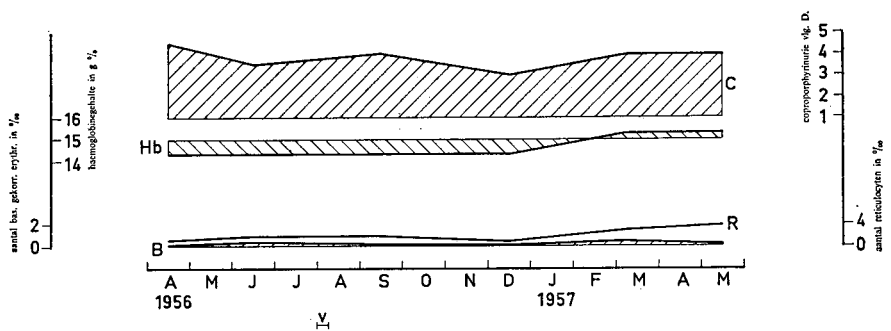


Fig. 16

De beïnvloeding der haematopoese bij B₁, laborant loodwitfabriek.

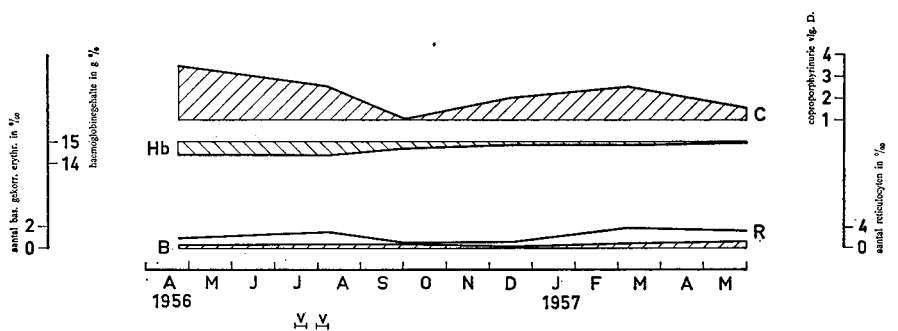


Fig. 17

De beïnvloeding der haematopoese bij B₄, stoker loodwitfabriek.

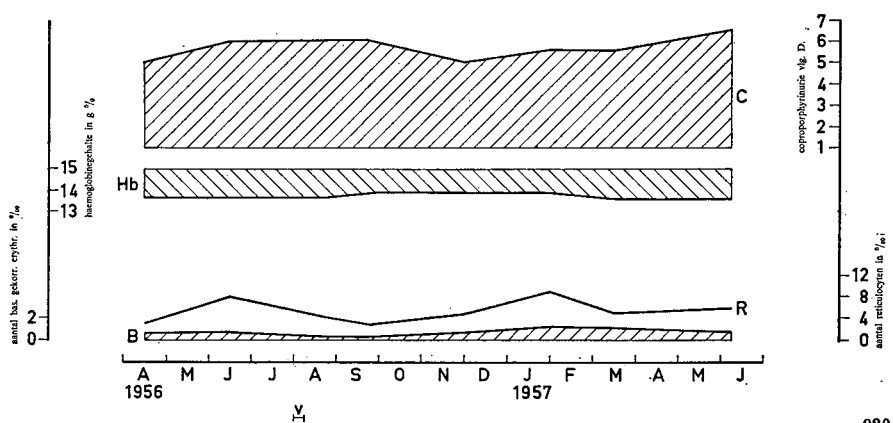


Fig. 18

De beïnvloeding der haematopoese bij B₆, stoker loodwitfabriek.

duidelijk is of het Hb bij B₆ reeds is verlaagd. Bij deze matige expositie kan de coproporphyrinurie reeds sterk verhoogd zijn (B₆). De curven zijn vrij stabiel.

3.3. *Onderhoudspersoneel loodwitfabriek.*

- B₇, 45 jr.; 2 jr. in dienst als timmerman, waarvan geregeld gedetacheerd buiten het fabrieksterrein; discontinu hoge, meestal lage expositie. Observatie 9 × van April 1956—Juni 1957. Hb: 13.6—15.0 g %; bas.: 0.0—1.2⁰/₀₀; ret.: 1.2—7.2⁰/₀₀; coprop.: 1—5½. Tijdelijk verhoogde loodopname bij discontinu verhoogde expositie (te vergelijken met groep 3.5.). Hoogste waarden in zelfde periode als bij B₈.
- B₈, 23 jr.; 6 jr. in dienst als timmerman, waarvan geregeld gedetacheerd buiten het fabrieksterrein; discontinu hoge, meestal lage expositie; in Sept.—Oct. 1956 werkzaam bij reparaties loodwitfabriek. Observatie 12 × van Juni 1956—Mei 1957. Hb: 12.6—13.9 g %; bas.: 0.2—1.0⁰/₀₀ met top van 4.0⁰/₀₀ in Nov. 1956; ret. hieraan parallel; coprop.: 2—5½, hoogste waarden Oct.—Nov. 1956. Correlatiecoëfficiënt Hb-log. bas. = -0.18 en voor log. bas. - log. fijne korreling = 0.55.* Tijdelijk duidelijk verhoogde loodopname, zich kenbaar makend aan bas., ret. en coprop. en vermoedelijk ook aan Hb. Significante correlatie tussen aantal grof en fijn gekorrelde erythrocyten (P < 0.05), maar niet tussen Hb en bas., daar het Hb niet duidelijk mee reageert met het verloop van de basophilie (figuur 19).
- B₉, 35 jr.; in dienst 6 jr. als electricien-loodgieter. Observatie 7 × van Maart 1956—Maart 1957. Hb: 13.6—15.3 g %; bas.: 0.4—1.4⁰/₀₀; ret.: 2.0—10.2⁰/₀₀; coprop.: 2—4. Licht verhoogde loodopname, zich kenbaar makend aan bas., ret. en coprop., en vermoedelijk niet aan het Hb; goede correlatie tussen bas. en ret., maar niet tussen bas. en Hb, daar Hb niet mee reageert met veranderingen in basophilie.
- B₁₀, 55 jr.; in dienst 11 jr. als electricien-bankwerker. Observatie 16 × van April 1956—Juni 1957. Hb: 11.9—13.6 g %; bas.: 0.4—1.7⁰/₀₀; ret.: 2.4—11.0⁰/₀₀; coprop.: (2)—3—6½. Correlatie-coëfficiënt van Hb-log. bas. = -0.09, voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.50*. Verhoogde loodopname, zich kenbaar makend aan bas., ret., coprop. en aan Hb, dat vrij stabiel op laag-normaal niveau blijft met significante correlatie tussen bas. en fijn gekorrelde cellen (P < 0.05), maar niet tussen bas. en Hb, daar Hb niet mee reageert met veranderingen in basophilie (figuur 20).
- B₁₁, 54 jr.; in dienst 11 jr. als metselaar. Observatie 7 × van Maart 1956—April 1957. Maagulcus? Hb: 13.6—15.0 g %; bas.: 0.5—1.2⁰/₀₀; ret.: 2.5—6.0⁰/₀₀; coprop.: 4—6. Verhoogde loodopname kenbaar aan bas. en coprop. en niet duidelijk aan ret. en Hb.
- B₁₂, 62 jr.; in dienst 39 jr. als timmerman. Observatie 14 × van Juni 1956—Juni 1957. Sinds 7 jr. angineuze klachten, tensie 160/90 mm Hg. Hb: 12.6—13.6 g %; bas.: 0.2—0.7⁰/₀₀; ret.: 1.7—5.9⁰/₀₀; coprop.: 2—3. Geen of licht verhoogde loodopname; gezien niet of nauwelijks verhoogde bas. en coprop. moet gedacht worden aan intercurrente oorzaak van lichte anaemie .

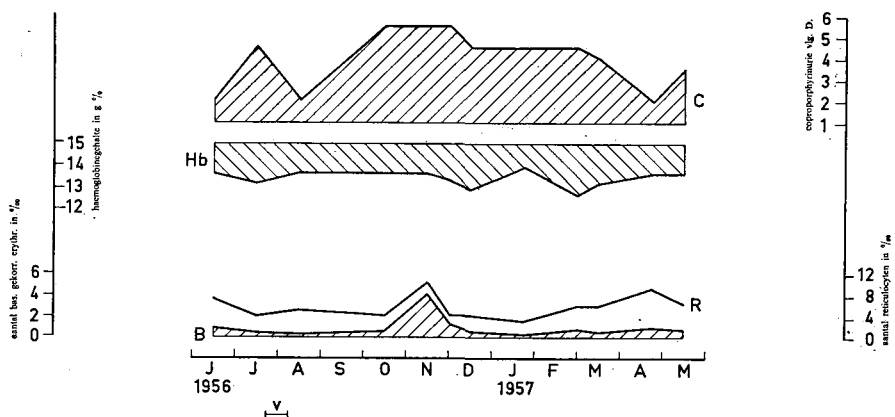


Fig. 19

De beïnvloeding der haematopoese bij B₈, timmerman loodwitfabriek.

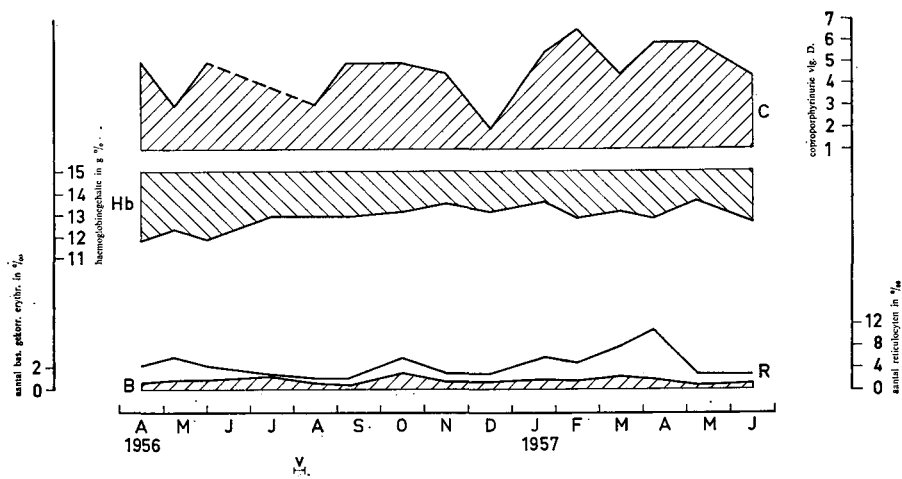


Fig. 20

De beïnvloeding der haematopoese bij B₁₀, electricien-bankwerker loodwitfabriek.

- B₁₃, 48 jr.; sinds Nov. 1955 in dienst, eerst in fabriek als onderhoudsschilder, maar wegens spoedig optredende intoxicatie (Jan. 1955 anaemie + obstipatie) sinds Febr. 1956 hoofdzakelijk voor buitenwerk. Potator. Observatie 19 × van Maart 1956—Juni 1957. Aanvang observatie ligt in herstelphase van intoxicatie. Het Hb stijgt van 10.4—13.0 g % om dan op stabiel niveau van 13.0—13.6 g% te blijven, bas. daalt van 3.8—1.0 à

1.5‰, ret. van 11.4—3.6 à 5.0‰ om later tijdelijke verheffingen te tonen, de coprop. blijft stabiel op 6 à 7. De correlatie-coëfficiënt voor Hb-log. bas. = -0.76^{***} , en voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.76^{***} . Herstelfase van loodintoxicatie met daarna tijdens lage expositie stabiel niveau van duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en ook aan Hb met significante correlaties ($P < 0.001$) (figuur 21).

Epicrise: De beschreven groep personen toont sterkere beïnvloeding door lood dan de onder 3.1. en 3.2. vermelde groepen, wat overeenstemt met de verwachting, gezien de hogere expositie-intensiteit. Discontinue verhoogde expositie maakt zich kenbaar aan toegenomen reactie van het lichaam, die zich nog niet uit in een direct aansluitende daling van het Hb (cf. groep 3.5.). Wel is het Hb in deze groep in het algemeen lager dan in de voorgaande, maar het reageert traag op verandering van expositie, zodat geen significante correlatie tussen Hb en bas. gevonden wordt. Dit is wel het geval bij B₁₃, bij wie de expositie eerst veel hoger lag (hygiëne ? potator !), en die een overgang vormt naar groep 3.4. De correlatie tussen het aantal grof en fijn gekorrelde erythrocyten neemt toe naarmate de veranderingen in niveau sterker zijn (B₁₃ t.o.v. B₈ en B₁₀). De toename van de basophilie is relatief groter dan van de reticulocytose. De coproporphyrinurie bereikt behalve bij B₁₂ reeds zeer hoge waarden en verandert bij B₁₃ niet meer bij verandering in de overige reactiesymptomen en bij afname der expositie-intensiteit.

3.4. *Productiepersoneel loodwittfabriek*

- B₁₄, 47 jr.; in dienst 11 jr. als verfmaler, goede hygiëne. Observatie 6 × van Mei 1956—Maart 1957. Hb: 13.6—15.3 g %; bas.: 0.0—0.2‰; ret.: 0.4—1.8‰; coprop.: 2—3½. Mogelijk licht verhoogde loodopname, kenbaar aan coproporphyrinurie (cf. groep 3.1. en 3.2.) (figuur 22).
- B₁₅, 65 jr.; in dienst 23 jr. als verfmaler, goede hygiëne. Observatie 9 × van Maart 1956—April 1957. Hb: 14.5—15.3 g %; bas.: 0.0—0.4‰; ret.: 0.1—5.3‰; coprop.: 2—4½. Mogelijk licht verhoogde loodopname, kenbaar aan coproporphyrinurie; vergelijkbaar met B₁₄.
- B₁₆, 46 jr.; in dienst 25 jr.; laatste jaren hoofdzakelijk slemmen en persen en werk in kamers; vroeger branden, builen, drogen. Goede hygiëne. Ulcuskuur 1940 en 1948. Observatie 19 × van Maart 1956—Mei 1957. Hb: (11.6)—12.6—13.6 g %; bas.: 0.1—1.0‰; ret.: 0.9—6.2‰; coprop.: 5½—7. Correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = -0.56^{**} , voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.62^{**} . Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., coprop. en lichte anaemie, met significante correlatie tussen Hb en bas. ($P < 0.01$) en tussen grof en fijn gekorrelde erythrocyten ($P < 0.01$), terwijl de coprop. vrijwel constant hoog is.
- B₁₇, 45 jr.; in dienst 11 jr. als verfmaler en werk in kamers. Goede hygiëne. Observatie 17 × van April 1956—Juni 1957. Hb: (11.9)—12.6—13.6 g %; bas.: 0.2—2.3‰; ret.: 3.1—12.6‰; coprop.: 3½—5½. Correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = -0.08 , voor log. bas. - log. fijn gekorrelde

cellen = 0.62**. Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en aan vrij stabiel Hb op laag niveau. Vanwege de trage reactie van Hb is er geen significante correlatie met de bas., die zelf wel significant correleert met het aantal fijn gekorrelde cellen ($P < 0.01$). Tijdens hoge productie van loodwit in olie is de bas. en retic. het hoogst, terwijl de coprop. niet verandert (figuur 23).

- B₁₈, in dienst 19 jr., laatste jaren kamers inhangen en uithalen, builen, soms slemmen en persen; vroeger vooral kamers uithalen en omgang met droog loodwit. Observatie 23 × van April 1956—Mei 1957. Hb: (11.2)—

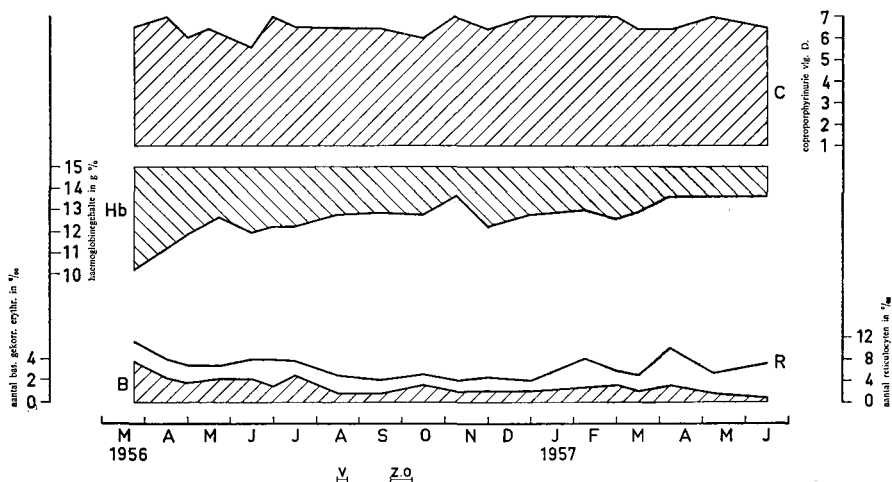


Fig. 21

De beïnvloeding der haematopoese bij B₁₃, schilder loodwitfabriek.

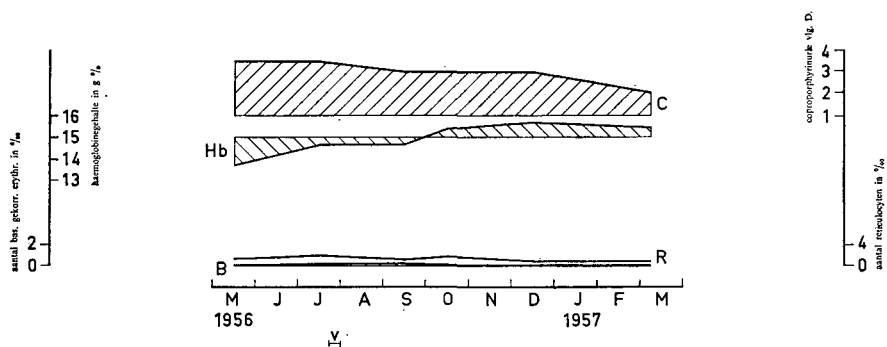


Fig. 22

De beïnvloeding der haematopoese bij B₁₄, werknemer productie loodwitfabriek.

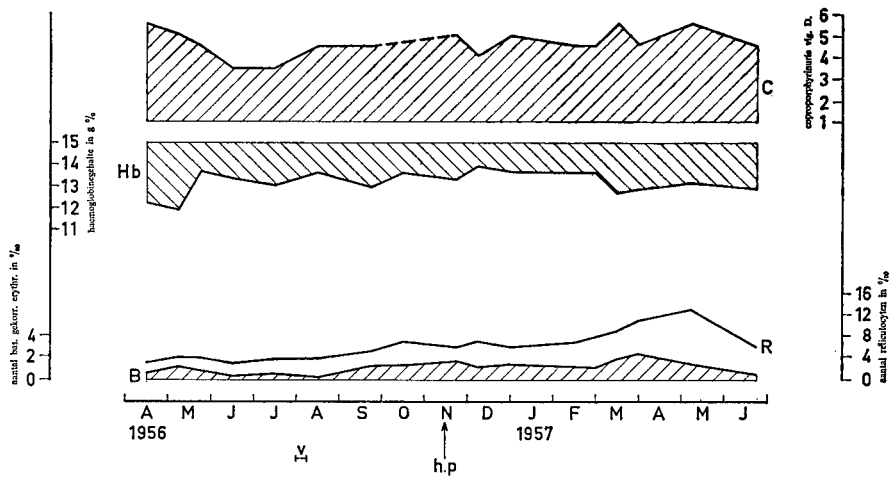


Fig. 23

De beïnvloeding der haematopoese bij B₁₇, werknemer productie loodwitfabriek.

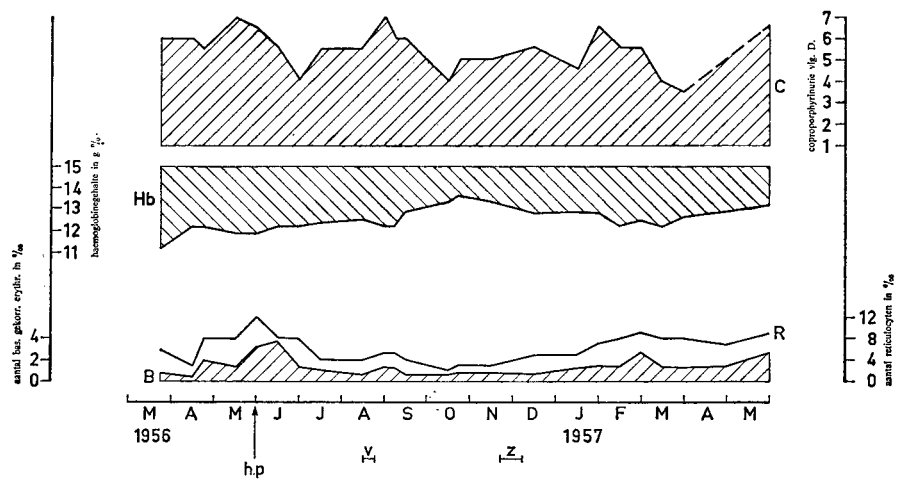


Fig. 24

De beïnvloeding der haematopoese bij B₁₈, werknemer productie loodwitfabriek.

- 12.0—13.6 g %; bas.: 0.4—3.7‰; ret.: 1.9—11.7‰; coprop.: 3½—7. Correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = — 0.27, voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.57**. Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb, waarbij er juist geen significante correlatie is tussen Hb en bas., daar Hb traag mee reageert, terwijl correlatie tussen bas. en aantal fijn gekorrelde cellen significant is ($P < 0.01$). Tijdens top-productie droog loodwit is de bas. en retic. maximaal en tijdens productiedal minimaal, terwijl de coprop. niet duidelijk aan deze relatie meedoet, maar steeds $\geq 3\frac{1}{2}$ is. Hoogste Hb in najaar 1956 (figuur 24).
- B₁₉, 60 jr.; met enkele onderbrekingen 30 jr. in dienst; laatste onderbreking Oct. 1954—Febr. 1956. Hoofdzakelijk werken in kamers, drogen, builen, pakken. Goede hygiëne. Observatie 19 × van April 1956—Mei 1957. Hb: 12.2—13.9 g %; bas.: 0.9—5.0‰; ret.: 3.3—13.0‰; coprop.: 5½—7. Correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = —0.41*, voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.44*. Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb, waarbij de correlatie tussen Hb en bas. significant is ($P < 0.05$), evenals die tussen bas. en aantal fijn gekorrelde cellen ($P < 0.05$), terwijl de coprop. constant sterk verhoogd is. Als bij B₁₈ correleren de bas. en ret. met het productieniveau voor droog loodwit. Hoogste Hb in najaar 1956.
 - B₂₀, 46 jr.; in dienst 10 jr., werk in kamers, malen, drogen, pakken, slemmen. Observatie 21 × van Maart 1956—April 1957. Hb: 11.1—13.2 g %; bas.: 1.0—5.5‰; ret.: 4.2—18.2‰; coprop.: 4—7. Correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = —0.47***, voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.64**. Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb, waarbij de berekende correlaties significant zijn ($P < 0.01$), terwijl de coprop. niet hiermede correleert. Er is een verband met productieniveau droog loodwit als in B₁₈ en B₁₉. Hoogste Hb in najaar 1956.
 - B₂₁, 49 jr.; in dienst 2 jr., expositie als B₁₈—B₂₀. Observatie 30 × van Maart 1956—Juni 1957. Hb: 11.1—13.2 g %; bas.: 1.0—6.5‰; ret.: 4.3—23.8‰; coprop.: 5—7. Correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = —0.47**, voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.75***. Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb, waarbij de berekende correlaties significant zijn (respectievelijk $P < 0.01$ en $P < 0.001$), terwijl de coprop. constant sterk verhoogd is (≥ 5). Er zijn klachten van moeheid, futloosheid tijdens periode van laagste Hb. Hoogste Hb in zomer-najaar 1956 (figuur 25).
 - B₂₂, 47 jr.; in dienst 11 jr., werk in kamers, drogen, pakken, slemmen, malen. Intoxicatie in 1950. Observatie 28 × van Maart 1956—Juni 1957. Hb: 10.0—13.0—(14.0) g %; bas.: 0.6—8.1‰; ret.: 2.2—35.5‰; coprop.: (4)—5—7. Correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = —0.65***, voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.68***. Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb, waarbij de berekende correlaties significant zijn ($P < 0.001$), terwijl de coprop. constant sterk verhoogd is. Hoogste Hb in najaar 1956. Klachten van kniearthrose.
 - B₂₃, 57 jr.; in dienst 11 jr., waarvan laatste jr. hoofdzakelijk slemmen en persen. Slechte hygiëne. Geestelijk verminderd ontwikkeld. Intoxicatie in

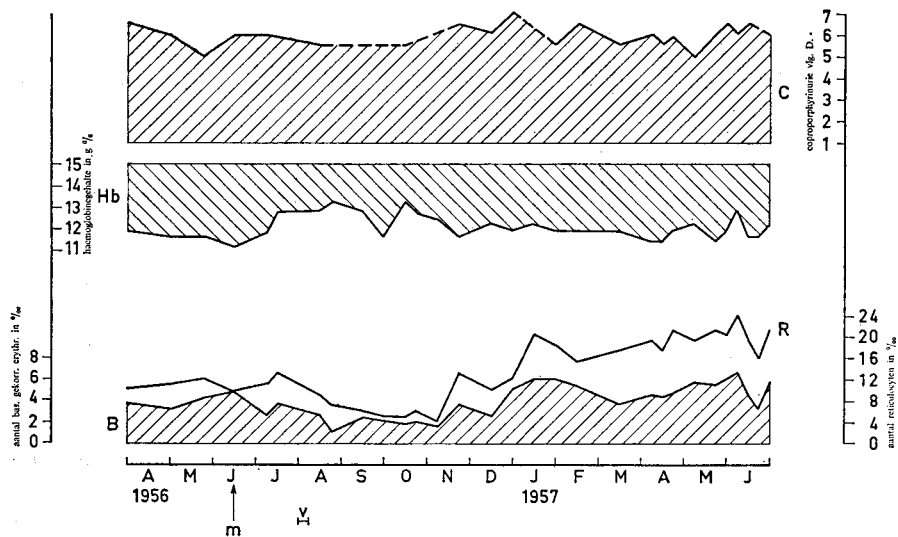


Fig. 25

927

De beïnvloeding der haematopoese bij B₂₁, werknemer productie loodwitfabriek.

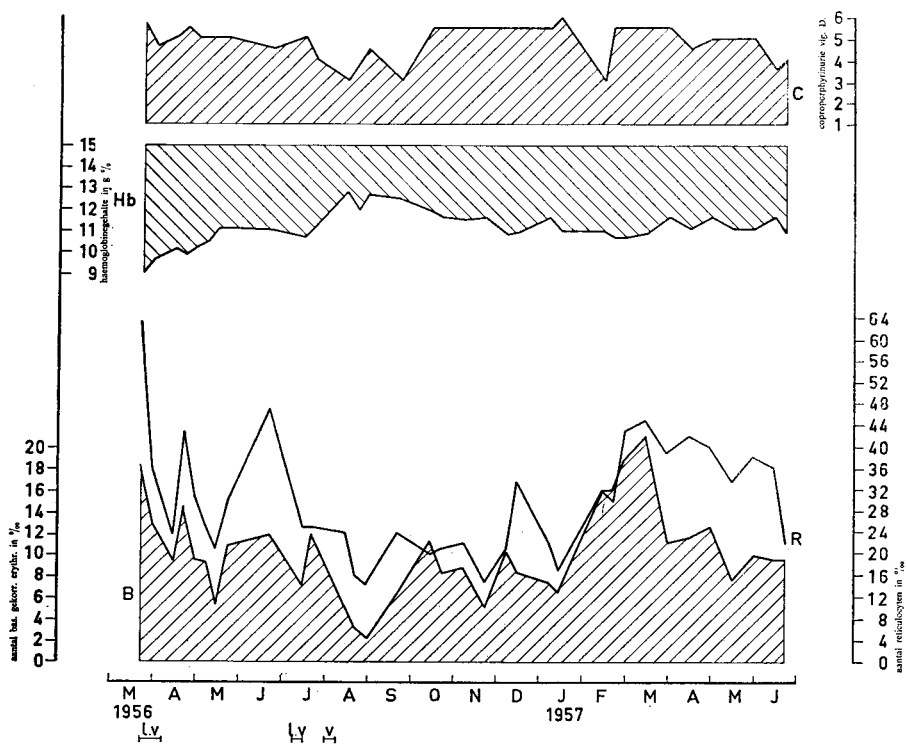


Fig. 26

928

De beïnvloeding der haematopoese bij B₂₄, werknemer productie loodwitfabriek.

1946 na 8 maanden expositie. Observatie 27 × van Maart 1956—Juni 1957. Hb: 9.9—12.6 g%; bas.: (1.7)—5.0—8.0—(12.7)^{0/00}; ret.: 10.0—23.2^{0/00}; coprop.: (3)—5—7. De correlatie-coëfficiënt tussen Hb - log. bas. = -0.36* en tussen log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.00. Duidelijk verhoogde loodopname, kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb; de berekende correlaties zijn significant voor Hb-log. bas. ($P < 0.05$) en niet voor bas. en aantal fijn gekorrelde cellen (cf. B₃₃). Het hoogste Hb en de laagste bas. zijn aanwezig na de zomervacantie (Aug. 1956). Er zijn geen klachten.

- B₂₄, 49 jr.; in dienst 17 jr., waarvan sinds aanvang 1956 flushen en in kamers; daarvoor in droog loodwit. Intoxicatie 1953 en 1954. Slechte hygiëne. Observatie 34 × van Maart 1956—Juni 1957. Hb: (9.1)—10.0—11.6—(12.8) g%; bas. en ret. sterk verhoogd, meestal $> 5.0^{0/00}$, respectievelijk $> 14.0^{0/00}$; coprop.: (3)—4—6. De correlatie-coëfficiënt tussen Hb - log. bas. = -0.61***, tussen log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.47**. Duidelijk verhoogde loodopname kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb, waarbij de correlatie tussen Hb en bas. significant is ($P < 0.001$), evenals die tussen bas. en aantal fijn gekorrelde cellen ($P < 0.01$). De hoogste waarde voor Hb en laagste waarde van bas. zijn aanwezig na vacantie in Aug. 1956. De coprop. correleert niet met de andere lab. gegevens. Er zijn geen klachten (figuur 26).
- B₂₅, 65 jr.; in dienst 10 jr., voornamelijk als verfmaler. Intox. in 1953. Heeft chronische bronchitis. Observatie 40 × van Maart 1956—Juni 1957. Hb: 10.5—13.2 g%; bas. en ret. sterk verhoogd, terwijl coprop. vrijwel steeds 5—7 is. De correlatie-coëfficiënt voor Hb-log. bas. = -0.61***, en voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.67***. Er zijn recidiverende klachten (buikklachten, moeheid). Duidelijk verhoogde loodopname kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb, waarbij de correlatie tussen Hb en bas. en tussen bas. en aantal fijn gekorrelde cellen significant is ($P < 0.001$), terwijl de coprop. niet hiermede correleert. Er is een duidelijk verband met de expositie-intensiteit (loodvrij werk, overgang naar groep 3.6.) (figuur 27).

Epicrise: De beschreven groep personen toont een sterkere beïnvloeding door lood dan de onder 3.1.—3.3 vermelde groepen, wat ook hier overeenstemt met de verwachting gezien de hogere expositie-intensiteit. Personen met een notoir goede hygiëne tonen relatief de geringste reactie. Het Hb is in het algemeen lager dan voor groep 3.3. geldt en de wijzigingen in Hb-niveau treden sneller op, vaak correlerend met verandering in expositie-intensiteit (productie, ventilatie, vacantie, loodvrij werk). Bij B₁₇ en B₁₈ is er geen correlatie tussen Hb en bas.: het t.o.v. de anderen nog relatief goed Hb reageert als in groep 3.3. Het hoogste Hb-niveau valt in het algemeen in de (na)zomer 1956, wanneer de productie van droog loodwit $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{2}$ is van die in Maart—Juni 1956 en bovendien de fabrieksvacantie juist plaatsgevonden heeft. De basophilie en de reticulocytose zijn in het algemeen hoger dan voor groep 3.3. geldt. Hoe hoger de

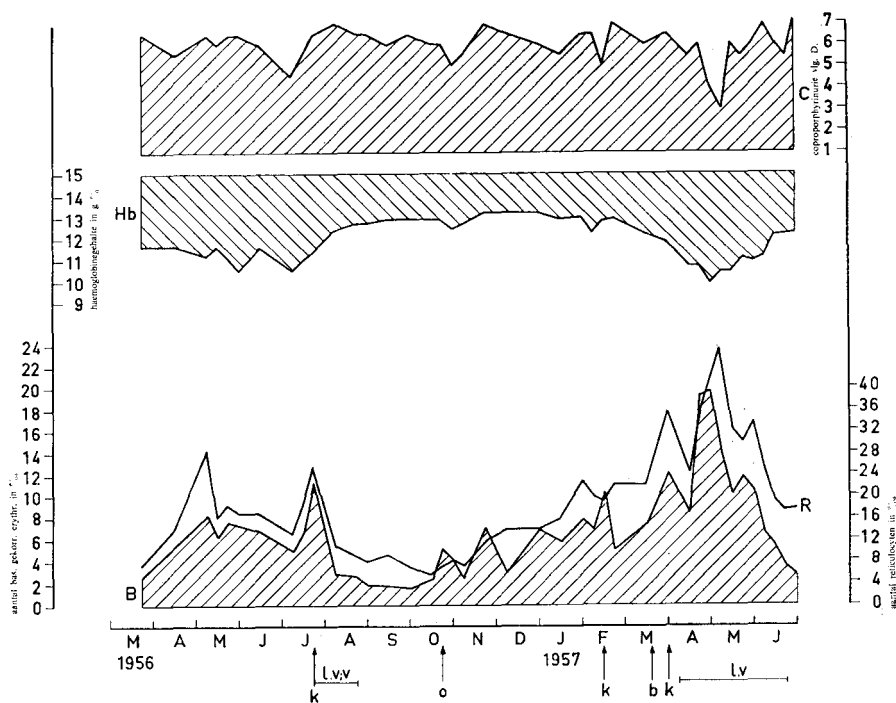


Fig. 27

929

De beïnvloeding der haematopoese bij B₂₅, werknemer productie loodwitfabriek.

basophilie, des te duidelijker is de invloed van verandering in expositie. Naarmate de basophilie toeneemt, neemt het relatieve aandeel van het aantal der basophilie gekorrelde cellen in het totale aantal reticulocyten toe; in de grafieken naderen de twee lijnen elkaar, d.w.z. dat het quotiënt $\frac{\text{retic.}}{\text{bas.}}$ nadert tot 2.

De coproporphyrinurie bereikt in het algemeen hogere niveau's dan in groep 3.3.; zij correleert weinig of niet met verandering in Hb, bas., ret. en expositie-intensiteit.

In de meeste gevallen ligt het Hb op een zodanig niveau dat een uitgesproken daling is opgetreden, wat de diagnose intoxicatie in klinische zin wettigt: de verhoogde loodopname heeft een duidelijke functiestoornis ten gevolge. Ook bij herhaald navragen uitten slechts weinig personen subjectieve klachten.

3.5. *Werknemers met beginnende expositie.*

— A₃, 53 jr.; sinds Mei 1956 in dienst voor werkzaamheden in magazijn en fabriek; niet mengen. Voordien magazijnknecht in koffie- en theehandel.

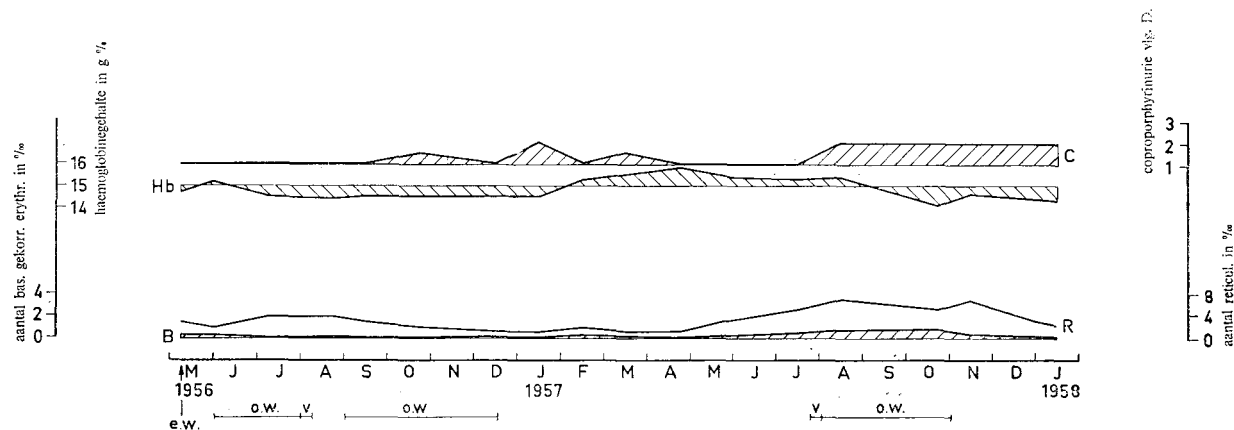


Fig. 28 De beïnvloeding der haematopoese bij A_3 , werknemer productie constructievervenfabriek.

930

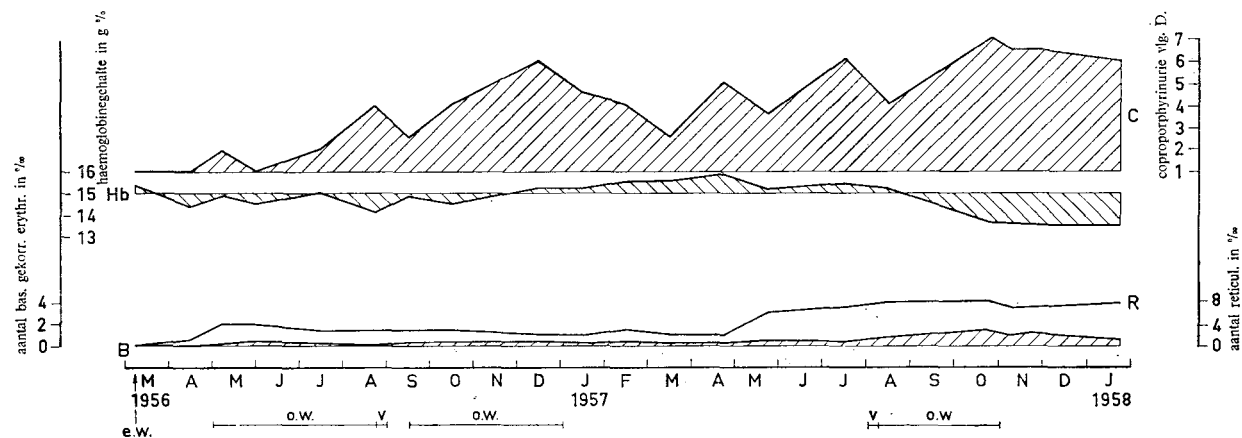


Fig. 29 De beïnvloeding der haematopoese bij A_5 , werknemer productie constructievervenfabriek.

931

Observatie 17 × van Mei 1956—Jan. 1958. Eerste onderzoek één dag vóór indiensttreding: Hb: 14.7 g %; bas.: 0.3⁰/₀₀; ret.: 3.1⁰/₀₀; coprop.: 1. Hb blijft op zelfde niveau; bas. heeft een maximum van 0.6—0.7⁰/₀₀ in Aug.—Dec. 1957 (ziekte van A₈, geholpen bij mengen); retic. geringe stijging in Juli 1957—Jan. 1958 (cf. bas.) tot maximaal 6.7⁰/₀₀; coprop. 1 à 2 (hoogste waarden Aug. 1957—Jan. 1958). Mogelijk geringe beïnvloeding door lood, kenbaar aan reticulocytose tot „hoog-normaal” tijdens hulp bij mengen (hogere expositie); de basophilie neemt in de tweede periode toe, de coproporphyrinurie niet of nauwelijks; het Hb daalt niet (figuur 28).

- A₄, 15 jr.; sinds Sept. 1956 in dienst als laboratoriumhulp; voordien op school (komt weinig in fabriek, maar heeft in najaar 1957 wel meegeholpen). Observatie 13 × van Nov. 1956 (na 2 maanden diensttijd) tot Maart 1958. Hb: 14.4—15.8 g %; bas.: 0.0—0.2⁰/₀₀; ret.: meestal ≤ 3.0⁰/₀₀, stijging tot 7.8⁰/₀₀ in Oct. 1957; coprop.: 1—2—(3). Mogelijk geringe beïnvloeding door lood in zelfde periode als A₃.
- A₅, 50 jr.; sinds Maart 1956 in dienst als menger-verfbereider; voordien constructiebankwerker. Observatie 21 × vanaf Maart 1956—Jan. 1958. Eerste onderzoek op eerste werkdag: Hb: 15.4 g %; bas.: 0.0⁰/₀₀; ret.: 0.0⁰/₀₀; coprop.: 1. Hb blijft op zelfde niveau tot Oct. 1957 (Hb: 13.6 g %); bas. toont stijging tot 0.4⁰/₀₀ met hoger niveau van 0.8—1.5⁰/₀₀ in Aug. 1957—Jan. 1958; retic. stijgt vanaf Mei 1957 tot 8.5⁰/₀₀; de coprop. neemt toe tot 5 in Dec. 1956, om na een dal tot 2½ weer te stijgen tot 6 in Oct. 1957. Er is een verhoogde opname aan lood, zich kenbaar makend aan reticulocytose met geringe toename der basophilie, terwijl de coprop. geleidelijk stijgt; vooral in de tweede periode (hoge productie, ziekte van menger A₈) duidelijke toename van bas., ret., coprop. en lichte daling van Hb (figuur 29).
- A₆, 30 jr.; sinds Aug. 1957 in dienst als menger-verfbereider; voordien in bouwvakken. Slechte hygiëne. Observatie 7 × van Sept. 1957 (2 weken na in dienst treden) tot Maart 1958. Hb: constant niveau 13.6—14.4 g %; bas.: toename van 0.1⁰/₀₀ tot 2.4⁰/₀₀ na 2 maanden, daarna dalen tot 0.4⁰/₀₀; ret.: toename van 7.6⁰/₀₀ tot 11.1⁰/₀₀ na 2 maanden, daling treedt niet op; coprop.: toename van 1 tot 4½ na 2 maanden, tot 5½ na 4 maanden. Verhoogde opname aan lood bij beginnende expositie, die hoger lag dan voor A₅ (begon direct met topproductie, moest A₈ vervangen), kenbaar aan toename bas., ret. (die na 14 dagen „hoog normaal” was) en coprop., maar niet aan daling van Hb.
- B₂₆, 21 jr.; sinds Jan. 1957 in dienst als assistent-bedrijfsleider; werkt vaak mee om werk te leren kennen; voordien radarmoniteur in militaire dienst. Observatie 9 × van Jan. 1957 tot Mei 1957. Eerste onderzoek op dag van in dienst treden: Hb: 15.0 g %; bas.: 0.4⁰/₀₀; ret.: 4.3⁰/₀₀; coprop.: 2½. De bas. en retic. stijgen snel in 8 weken tot 2.2, respectievelijk 11.1⁰/₀₀, terwijl de coprop. „hoog normaal” blijft (2½—4) en het Hb na een spoedig optredende daling tot 12.8 g % op een niveau komt van 13.6—14.4 g %. Verhoogde opname aan lood bij beginnende expositie, kenbaar aan stijging bas. en ret., daling Hb, terwijl de van de aanvang reeds „hoog normale” coprop. niet duidelijk toeneemt (figuur 30).

- B₂₇, 26 jr.; sinds Dec. 1956 in dienst voor productiewerk, voornamelijk algemene werkzaamheden, na 5 weken werk in kamers; voordien in zilver- en in melkfabriek. Observatie 7 × van Dec. 1956 tot Febr. 1957. Eerste onderzoek (1 week na in dienst treden): Hb: 13.6 g %; bas.: 1.1⁰/₀₀; ret.: 7.0⁰/₀₀; coprop.: 2. De bas. en ret. stijgen tot 2.3, respectievelijk 11.9⁰/₀₀ na 8 weken in dienst, de coprop. in diezelfde periode tot 5 à 6, terwijl het Hb niet duidelijk daalt. Verhoogde loodopname, na 1 week in dienst kenbaar aan bas. en ret., met gelijktijdige stijging van bas., retic. en coprop. tot duidelijk afwijkende waarden. Of het Hb bij in dienst treden hoger lag dan na 1 week, is niet bekend; volgens de beschikbare gegevens lijkt een daling niet waarschijnlijk (figuur 31).
- B₂₈, 25 jr.; sinds Mei 1956 in dienst voor productiewerk loodwitfabriek, waarbij hij direct werkt in de kamers en bij het drogen, builen en pakken (in periode van topproductie). Verminderde geestelijke ontwikkeling; slechte hygiëne. Observatie 4 × vanaf eerste werkdag: de bas. stijgt in 4 weken van 0.2 tot 2.5⁰/₀₀, de retic. van 2.7 tot 7.4⁰/₀₀, de coprop. is na 1 week reeds 5, terwijl het Hb progressief daalt van 13.9 tot 11.8 g %. Sterk verhoogde loodopname bij hoge expositie-intensiteit, waarbij gelijktijdig alle vier onderzochte gegevens zich progressief in ongunstige zin wijzigen. Na 4 weken ontslagen op advies van bedrijfsarts (figuur 32).

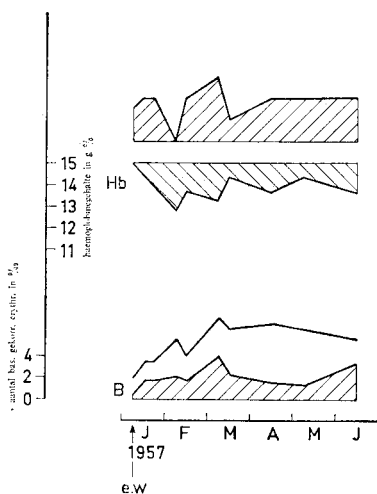


Fig. 30

De beïnvloeding der haematopoese bij B₂₆, assistent-bedrijfsleider loodwitfabriek.

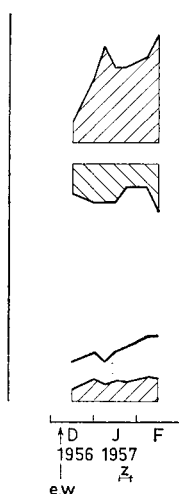


Fig. 31

De beïnvloeding der haematopoese bij B₂₇, werknemer productie loodwitfabriek.

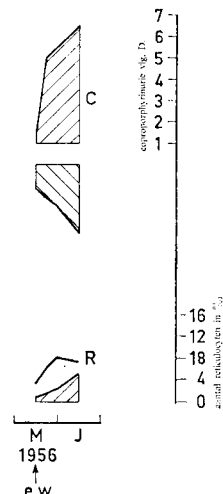


Fig. 32

De beïnvloeding der haematopoese bij B₂₈, werknemer productie loodwitfabriek.

Epicrise: De beschreven personen komen in zoverre overeen, dat ze geobserveerd werden vanaf de aanvang der expositie, dit in tegenstelling

tot de vroeger beschreven groepen. De expositie-intensiteit, die gering is voor A_3 en A_4 , discontinu hoog voor A_5 en A_6 (mengen van constructieverf), neemt verder voor de personen uit de loodwitfabriek van B_{26} — B_{28} nog toe. Hiermede correleren de bevindingen van het laboratoriumonderzoek. De indruk wordt gewekt, dat bij geringe expositie een matige reticulocytose kan optreden, eventueel samen met een geringe basophilie, terwijl de coproporphyrinurie langzaam stijgt bij voortdurende expositie aan discontinue hoge concentraties (A_5 , A_6 en A_8 uit groep 3.6.) of snel progressief een topniveau van 5 à 6 bereikt bij meer continue sterk verhoogde opname. De snelheid van stijging is afhankelijk van de expositie-intensiteit. Mede afhankelijk hiervan is er binnen de eerste vier maanden een al dan niet sterke reactie van het erythropoetische apparaat, kenbaar aan reticulocytose en eventueel basophilie; deze verschijnselen kunnen weer afnemen of bij hoge expositie progressief toenemen. De stijging der reticulocyten treedt in het algemeen eerder op en neemt later af dan die van de basophilie.

De coproporphyrinurie-curve loopt niet parallel aan die van reticulocytose en basophilie; zij kan bij beginnende expositie binnen betrekkelijk korte tijd weer tot lage waarden dalen (cf. A_8) als de expositie wordt onderbroken.

Het haemoglobinegehalte daalt niet bij lage expositie-intensiteit, maar kan progressief verminderen bij sterk verhoogde opname of een lichte daling vertonen na langer durende discontinue hoge expositie.

3.6. *Werknemers met langdurige onderbreking in expositie.*

- A_7 , 49 jr.; 30 jr. in verffabricage, sinds Mei 1956 maler van constructieverven. Observatie $15 \times$ van Mei 1956 tot Oct. 1957. Hb: (13.5)—14.5—15.5 g %; bas.: 0.0—0.4—(0.9)^{0/00}; ret.: 0.8—7.0^{0/00}; coprop.: 1—3. Licht verhoogde loodopname, als A_2 , A_3 , A_4 . Sinds Mei 1957 enkele malen 4—6 weken onderbreking wegens epicondylitis rechts, waardoor geen merkbare beïnvloeding van reactieverschijnselen optrad.
- A_8 , 35 jr.; sinds Juni 1955 menger-verfbereider. Observatie $17 \times$ van April 1956 tot Jan. 1958. Hb: 14.1—16.1 g %; bas.: 0.0—0.9^{0/00}; ret.: 0.4—4.0^{0/00}; coprop.: (1)—3—6. Onderbreking van 4/7/57—28/10/57 wegens ongeval (fractuur onderarm en pols). Matig verhoogde loodopname, te vergelijken met A_5 . Na 3 maanden werkstaking dalen van coprop. tot 1, terwijl bas. en ret. laag waren voor de aanvang ervan. Hb blijft op zelfde niveau; 3 weken na hervatting is porph. tot 3½ gestegen (figuur 33).
- B_{29} , 32 jr.; van Oct. 1953—Mei 1954 in loodwitfabriek; daarna 20 maanden in andere werkkring, in Jan. 1956 weer terug in bedrijf B; hoge expositie (werken in kamers, drogen, pakken). In 1954 intoxicatie: koliek. Volgens gegevens van vroegere bedrijfsarts die alleen Hb en bas. volgens Pappenheim onderzocht, trad de daling van het Hb in de tweede periode duidelijk sneller op dan in de eerste periode (figuur 34). Eigen observatie $20 \times$ van Maart 1956—Juni 1957. Hb: 11.1—15.0 g %; bas.: 0.4—6.8^{0/00}; ret.: 1.5—22.8^{0/00}; coprop.: 4½—7. Sterk verhoogde loodopname, kenbaar

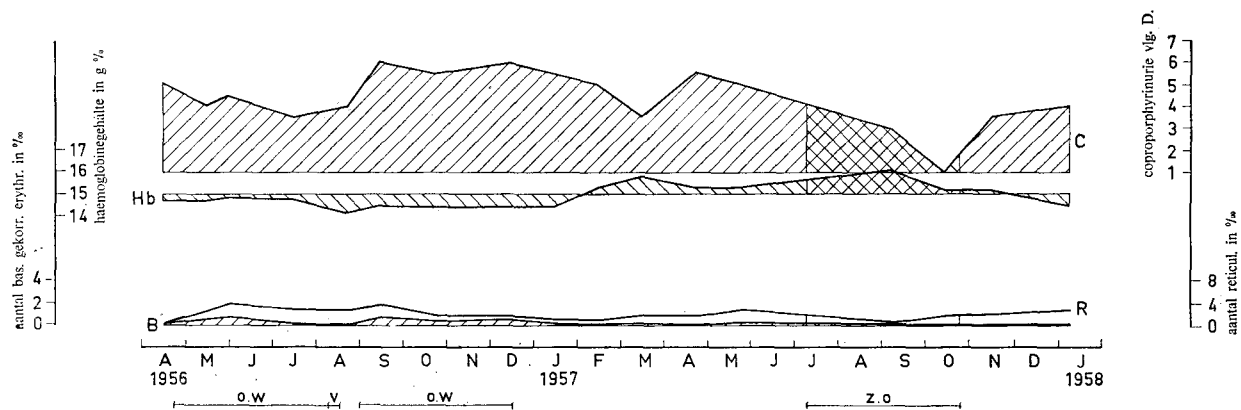


Fig. 33

De beïnvloeding der haematopoese bij A₈, werknemer productie constructievernfabriek.

aan bas., ret., coprop. en Hb. Van 6 Jan. 1957—19 Febr. 1957 werkstaking wegens nephrolithiasis; 2 weken na werkhervatting: bas.: $4.0^0/_{\infty}$; ret.: $21.0^0/_{\infty}$; coprop.: 5 en Hb: 12.8 g %. De correlatie-coëfficiënt voor Hb-log. bas. = -0.91^{***} , voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.80^{***} ($P < 0.001$).

- B₃₀, 52 jr.; sinds Sept. 1955 in dienst productie loodwit: werken in kamers, builen, pakken, drogen. Observatie 12 × van Maart 1956 tot ontslag in Jan. 1957. Hb: 10.2—13.3 g %; bas.: $0.2-6.4^0/_{\infty}$; ret.: $1.1-17.5^0/_{\infty}$; coprop.: $5\frac{1}{2}-7$. De correlatie-coëfficiënt voor Hb-log. bas. = -0.84^{***} , voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.87^{***} . Sterk verhoogde loodopname kenbaar aan bas., ret., coprop. en Hb; de berekende correlaties zijn significant ($P < 0.001$), terwijl de coprop. constant sterk verhoogd blijft. Van 8/1/57 tot 16/12/57 werkzaam als los werkmans in niet loodverwerkende bedrijven. Op de derde dag na werkhervatting in bedrijf B (18/12/57): Hb: 12.8 g %; bas.: $0.3^0/_{\infty}$; coprop.: 3. Na twee weken: Hb: 13.1 g %; bas.: $0.1^0/_{\infty}$; coprop.: 4. Na drie weken: Hb: 12.0 g %; bas.: $1.1^0/_{\infty}$; coprop.: 5. Na $11\frac{1}{2}$ maand onderbreking zijn de waarden laag, respectievelijk hoog normaal, terwijl een snelle stijging optreedt van bas. en coprop. en een daling van Hb. Tijdens de onderbreking der expositie is het Hb niet gestegen.
- C₁, 25 jr.; sinds 3 jr. als verloder en loodlasser werkzaam. Op 11/6/56 Hb: 14.6 g %; bas.: $3.0^0/_{\infty}$; ret.: $6.5^0/_{\infty}$; coprop.: 3. Werd ziek op 18/8/56 in vacantie wegens maagklachten, die al 5 jr. zouden hebben bestaan. Onderzoek na 7 weken werkstaking op 8/10/56: Hb: 13.0 g %; bas.: $0.9^0/_{\infty}$; ret.: $4.3^0/_{\infty}$; coprop.: 4. Duidelijk verhoogde loodopname na 3 jr. expositie, waarvan de verschijnselen na 7 weken werkstaking nog niet verdwenen zijn.
- C₂, 47 jr.; sinds 17 jr. als verloder en loodlasser werkzaam. Intox. in 1951. Op 8/10/56: Hb: 11.9 g %; bas.: $9.8^0/_{\infty}$; ret.: $16.7^0/_{\infty}$; coprop.: 5; klachten van bronchitis. Van 14/11/56—6/1/57: loodintoxicatie: moeheid, obstipatie, pijnen in spieren en gewrichten, tremor. Onderzoek na 2 weken werkstaking: Hb: 11.6 g %; bas.: $10.5^0/_{\infty}$; ret.: $20.6^0/_{\infty}$; coprop.: 4. Onderzoek na 8 weken werkstaking (klachten verdwenen): Hb: 12.1 g %; bas.: $3.6^0/_{\infty}$; ret.: $13.6^0/_{\infty}$; coprop.: 5. Duidelijk verhoogde loodopname met intoxicatie, waarvan na 8 weken wel de klachten zijn verdwenen, maar Hb, bas., ret. en coprop. nog sterk afwijkend zijn.
- B₃₁, 46 jr.; sinds 6 jr. in dienst in loodwitfabriek: branden, slemmen, persen, soms drogen en builen. Loodintoxicatie (koliek): 17/3/56—7/5/56. Onderzoek op 17/4/56 (na 4 weken werkstaking): Hb: 12.5 g %; bas.: $8.3^0/_{\infty}$; ret.: $19.3^0/_{\infty}$; coprop.: 6. Onderzoek op 15/5/56 (1 week na hervatting): Hb: 12.5 g %; bas.: $4.8^0/_{\infty}$; ret.: $11.5^0/_{\infty}$; coprop.: 6. Loodintoxicatie, met werkstaking van 8 weken, na afloop waarvan Hb, bas., ret. en coprop. nog niet tot norm waren teruggekeerd, gezien de sterk afwijkende waarden 1 week na hervatting.
- B₃₂, 43 jr.; sinds 6 jr. in dienst van loodwitfabriek met hoge expositie (droog loodwit). Intox. in Mei 1950 (anaemie, buikklachten) en Nov. 1950 (idem). Observatie 27 × van Maart 1956—Juni 1957. Loodintoxicatie van 3/5/56

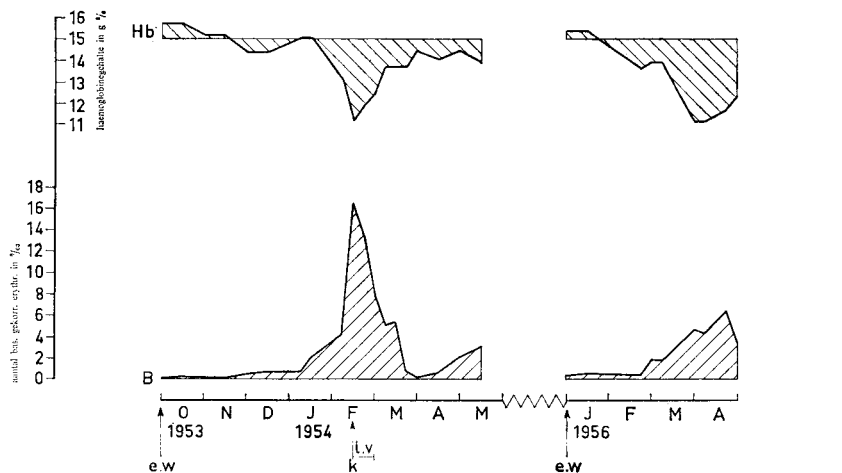


Fig. 34

934

De beïnvloeding der haematopoese bij B₂₉, werknemer productie loodwitfabriek.

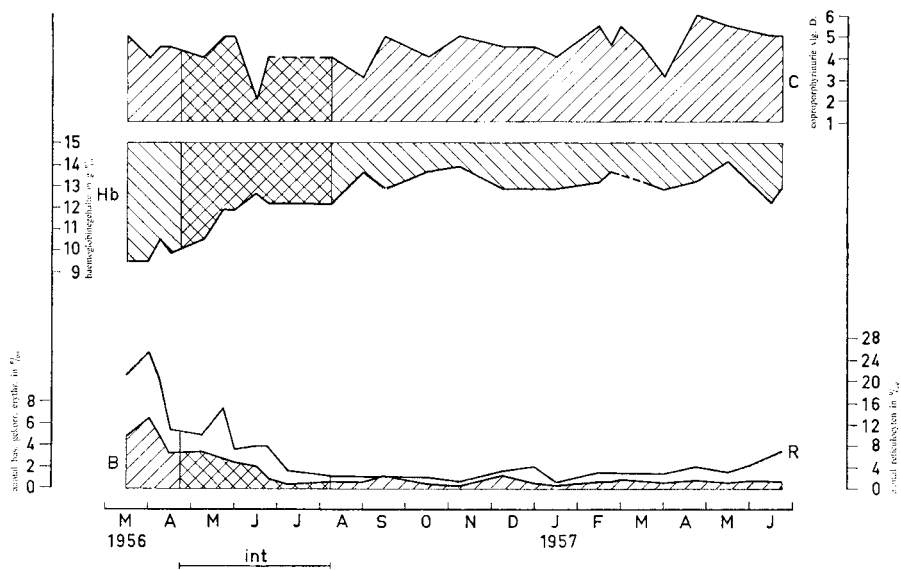


Fig. 35

935

De beïnvloeding der haematopoese bij B₃₂, werknemer productie loodwitfabriek.

—8/8/56: moeheid, tremor, asthenie, geen buikklachten. Tijdens deze 3 maanden durende werkstaking stijgt Hb van 9.9—12.2 g %, daalt bas. van 3.2—0.5⁰/₀₀ en ret. van 10.6—1.6⁰/₀₀, terwijl de coprop. zich niet duidelijk wijzigt ((2)—4—5). Na de werkhervatting te werk gesteld als verfmaler (lagere expositie): Hb, bas. en ret. stellen zich in op gunstiger niveau, terwijl coprop. op zelfde hoogte blijft als vóór de intoxicatie. De correlatie-coëfficiënt Hb-log. bas. = —0.76***, voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.85*** (P < 0.001) (figuur 35).

- B₃₃, 62 jr.; in dienst 11 jr. in loodwitfabriek, voornamelijk slemmen. Intoxicatie in 1945 en 1953. Slechte hygiëne. Heeft kyphosis met asthmatische bronchitis, emphyseem en decompensatieverschijnselen van het hart. Bloeddruk 170/118 mm Hg. Observatie 26 × van Maart 1956—Juni 1957. Werkstaking wegens klachten van dyspnoe d'effort, moeheid, hoofdpijn zonder buikklachten van 18/12/56—15/4/57 (intoxicatie). Tijdens deze 4 maanden gedurende werkstaking stijgt het Hb van 11.9—13.2 g %, daalt de bas. van 17.5—1.0⁰/₀₀, de ret. van 27.7 tot 6.2⁰/₀₀ en de coprop. van 6—3. Hervatting van het werk leidt tot snelle verslechtering der verschijnselen, waarom hij van 21/5/57—18/6/57 loodvrij werk verricht. De bas. en retic. correleren duidelijk met de verandering in expositie. De correlatie-coëfficiënt voor Hb-log. bas. = —0.36*, en voor log. bas. - log. fijn gekorrelde cellen = 0.08. Sterk verhoogde loodopname met intoxicatie, kenbaar aan bas., retic., coprop. en Hb, waarbij de correlatie tussen Hb en bas. significant is (P < 0.05) en tussen bas. en aantal fijn gekorrelde cellen niet. Vier maanden werkstaking is niet voldoende om normale waarden te bereiken (figuur 36).

Epicrise: Tijdens de onderbrekingen werd geen EDTA-therapie toegepast, zodat dus de normale regeneratie is waargenomen. Teruggang van basophilie en reticulocytose is een kwestie van weken tot maanden, al kan er binnen enkele weken een daling tot licht verhoogde waarden optreden. De coproporphyrinurie kan maanden lang verhoogd blijven, langer dan de basophilie en reticulocytose, tenzij de verhoogde coprop. nog slechts kortdurend heeft bestaan (A_s, cf. B₇₋₁₀). Herstel van haemoglobinegehalte kan een kwestie van maanden tot jaren zijn. Het duurt zeer lang, afhankelijk van vroegere expositie, voordat het lichaam bij hernieuwde expositie reageert als dat van een nooit aan lood geëxponeerd individu.

3.7. Onderzocht is in hoeverre een laag haemoglobinegehalte voorkwam gecombineerd met niet of nauwelijks verhoogde basophilie of coproporphyrinurie. Als criterium voor een duidelijk verlaagd Hb is aangenomen ≤ 13.2 g % (bij niet geëxponeerden in 1% der gevallen gevonden), welke waarde in dit gehele onderzoek 377 maal voorkwam. In geen enkel geval was hierbij de bas. 0.0⁰/₀₀, in 29 gevallen 0.1—0.5⁰/₀₀, voornamelijk bij personeel onderhoudsdienst loodwitfabriek (wisselende expositie) of bij langdurige expositie (B₁₆, B₁₈) en nooit bij personen uit pro-

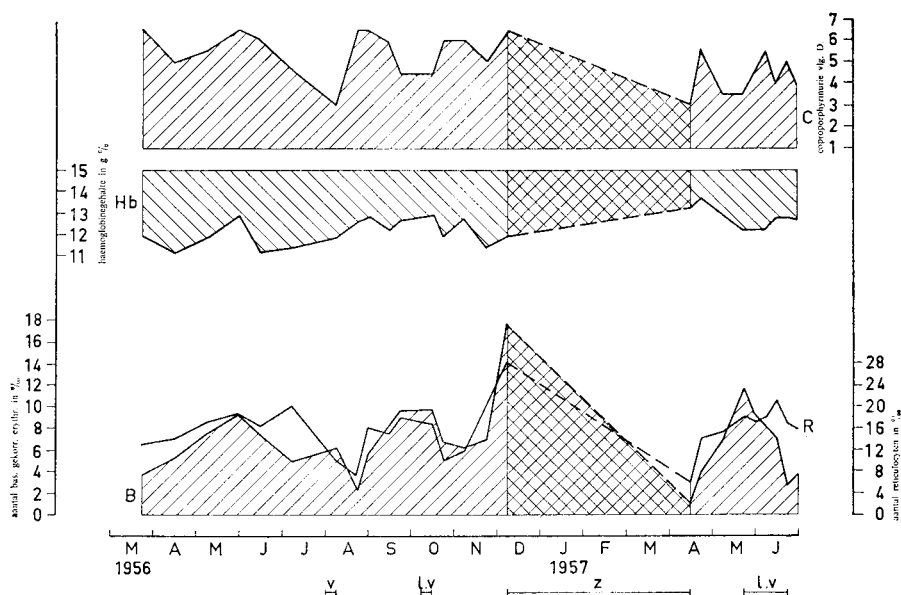


Fig. 36

936

De beïnvloeding der haematopoese bij B₃₃, werknemer productie loodwitfabriek.

ductie-afdeling loodwit, indien de expositie niet drastisch verlaagd was (B₃₂). In één geval was de coprop. 1 (B₂₆, beginnende expositie bij bas. 2.2‰), in 10 gevallen 2–2½ (8 maal bij B₁₂ met in het algemeen lage bas., 1 maal bij B₁₀, 1 maal bij B₃₂ tijdens werkstaking) en in 18 gevallen 3–3½; in 348 van de 377 gevallen, waar het Hb ≤ 13.2 g % was, was de coprop. steeds ≥ 4. Combinatie van laag Hb (≤ 13.2 g %) met een lage bas. (≤ 0.5‰) en een lage coprop. (≤ 2½) kwam slechts voor bij B₁₂, bij wie aan een intercurrente oorzaak voor het lage Hb, mede gezien de relatief lage expositie, gedacht moet worden. Bij alle overige personen, bij wie tijdens expositie aan lood een Hb ≤ 13.2 g % werd gevonden, was steeds hetzij de bas. > 0.5‰, hetzij de coprop. ≥ 3 (meestal ≥ 4), terwijl in de grote meerderheid der gevallen zowel de bas. > 0.5‰ als de coprop. ≥ 4 was.

4. Discussie.

4.1. In het voorgaande zijn individuele gevallen beschreven, zo goed mogelijk gegroepeerd naar een bepaald kenmerk. De zes groepen zijn niet homogeen. Niet alleen in expositie-intensiteit tijdens de observatieperiode, maar ook in blootstelling aan lood over vroeger jaren, alsmede in hygiëne, in het scheppen van een ongunstig microklimaat, enz., verschillen de

geobserveerde individuen (zie hoofdstuk IV). Bovendien was het niet mogelijk op grond van herhaalde meting der luchtconcentratie in bedrijf B voldoende quantitative gegevens over de expositie-intensiteit te verkrijgen. Conclusies, getrokken op grond van de waargenomen verschijnselen, dienen dan ook met groter voorzichtigheid gehanteerd te worden, dan indien voor iedere afzonderlijke situatie een homogene groep werknemers onderzocht had kunnen worden. De onderzoeker werd geconfronteerd met een gegeven situatie, die hij wel kon observeren, maar niet of zeer weinig kon veranderen. Door de gevonden verschijnselen bij individuen te beschrijven, heeft hij er bewust van afgezien groepen te formeren, waarvan de gegevens als één geheel beschouwd en statistisch bewerkt mochten worden.

4.2. In overeenstemming met de literatuur kon de „praktische specificiteit” van de *basophilie* worden bevestigd. Er was een redelijke correlatie met de expositie-intensiteit, zowel bij beginnende als bij langer durende expositie. Onderbreking hiervan bracht een snelle daling teweeg tot licht verhoogde waarden, maar een terugkeer tot normale waarden bleek een kwestie van weken tot maanden te zijn (groep 3.6.). Individuele factoren waren ook hier van invloed: een sterker reagerend beenmerg bij het ene individu (figuur 26, 27) tegenover een minder sterk afwijkend patroon bij het andere (figuur 35). Niet de absolute waarde geeft de doorslag, maar wel het verloop. Fraai komt het verband tussen basophilie en kliniek uit in figuur 34.

Er is steeds een significante negatieve correlatie met het haemoglobinegehalte, zodra dit duidelijk verlaagd is en labiel wordt (zie 4.5.). Uit één waarde voor de basophilie kan niet het haemoglobinegehalte worden afgeleid, maar op grond van het verloop van de curve der basophilie kan wel een prognose omtrent het verloop van het haemoglobinegehalte worden gegeven. Dit laatste geldt voor individuen die reeds langere tijd ($> \frac{1}{2}$ jaar) zijn geëxponeerd. Bij beginnende expositie neemt in de eerste periode van 1—4 maanden de basophilie relatief sterker toe dan bij chronische expositie wordt waargenomen. Dit is in overeenstemming met de literatuur.

Er is in het algemeen een goede correlatie tussen de basophilie s.s. en de reticulocytose (behalve bij beginnende expositie). Daar het aantal basophilie gekorrelde cellen mede het aantal reticulocyten bepaalt, is de correlatie berekend tussen de beide afzonderlijke componenten van de reticulocytose. Op twee gevallen na is deze correlatie steeds significant en positief. Met het toenemen der basophilie (en met het dalen van het Hb) blijkt het relatieve aandeel van de basophilie s.s. in de reticulocytose groter te worden. Het quotiënt $\frac{\text{reticulocytose}}{\text{basophilie}}$ nadert tot 2 (BAIKIE en VALTIS, 1954), waardoor in de grafieken de curven elkaar overdekken.

In het laatste geval zijn het aantal grof gekorrelde cellen (basoph. s.s.) en het aantal fijn gekorrelde cellen ongeveer gelijk. Omdat nu eens de basophilie en dan weer het aantal fijn gekorrelde cellen de 50% overschrijdt, is de onderlinge correlatie ongeveer 0 (B_{23} , B_{33}).

Met de gebruikte methodiek konden in bijna alle gevallen, waar reden was een klinische loodintoxicatie (kenbaar aan anaemie of klachten) aan te nemen, basophiel gekorrelde cellen worden aangetoond. In 29 van de 377 maal dat een $Hb \leq 13.2$ g % werd gevonden, was de basophilie „hoog normaal”: $0.1-0.5\%$, maar zij was steeds $\geq 0.5\%$, indien een progressieve daling van het Hb optrad of sterk verlaagde waarden blijvend aanwezig waren. In de overgrote meerderheid der gevallen was de basophilie duidelijk en vaak zeer sterk verhoogd, indien functiestoornis van de haematopoese het haemoglobinegehalte tot buiten het „normale” gebied had doen dalen of indien er subjectieve klachten waren. De beschreven waarnemingen pleiten voor de deugdelijkheid van de opvattingen van hen, die ernstige twijfel uitspreken aangaande het verband tussen klinische verschijnselen en verhoogde loodopname, indien geen basophiele korreling aantoonbaar is (zie V-3).

De gegevens wekken de indruk, dat een meer dan lichte daling van het haemoglobinegehalte niet zal optreden en dat zeker geen gevallen van arbeidsongeschiktheid zullen resulteren, indien het aantal basophiel gekorrelde erythrocyten als regel beneden de 1 à 1.5% blijft, waarbij tijdelijke verhogingen tot 2 à 3% nog niet direct overplaatsing naar loodvrij werk noodzakelijk maken, maar toch wel nauwlettende observatie en verbetering der hygiëne indiceren om een daling te bewerkstelligen. Daalt de basophilie niet, dan is overplaatsing van het betrokken individu aangewezen, wil men niet de kans lopen op een vermindering van het haemoglobinegehalte. De *maximaal toelaatbare grens* voor de basophilie kan derhalve worden gesteld op 1 à 1.5% . Wellicht kan men in de eerste maanden van expositie het grensniveau op 2 à 3% stellen. Indien men slechts het optreden van subjectieve verschijnselen wil voorkomen, kan men zijn grenzen ruimer trekken (LAMBIN en BASÉIL, 1950; BARON, 1954). De gegeven norm sluit aan bij verschillende opgaven uit de literatuur.

4.3. Bij chronische expositie correleert het aantal *reticulocyten* fraai met het aantal basophiel gekorrelde cellen s.s., al neemt de reticulocytose vaak iets eerder toe en daalt ze later. Daar de basophilie bij hogere loodopname relatief meer stijgt dan de reticulocytose, verschaft dit laatste gegeven ons minder inlichtingen. Het blijkt derhalve geen grote voordelen te bieden het aantal reticulocyten te tellen bij het geneeskundig onderzoek, ook al omdat de specificiteit minder is dan van de basophilie. De aanvankelijk gekoesterde hoop, dat het tellen van de reticulocyten in het donkerveld de plaats zou kunnen innemen van de bepaling der basophilie s.s.,

is niet in vervulling gegaan. Dit geldt vooral voor chronische expositie, waar men dus „normale” reticulocytose kan vinden bij verhoogde basophilie (FLORIS c.s., 1952; BARON, 1954).

Voor beginnende expositie blijkt het tellen der reticulocyten wel zinvol te kunnen zijn, daar bij lage expositie-intensiteit een reticulocytose kan optreden zonder dat de basophilie s.s. duidelijk de normgrenzen overschrijdt. Maar omdat, alvorens functiestoornissen dreigen, toch eerst basophilie en verhoogde coproporphyrinurie zullen verschijnen, is de praktische betekenis van een gevonden reticulocytose slechts klein.

Ook in het beschreven onderzoek bereikte het aantal reticulocyten nooit de extreem hoge waarden die bijv. bij haemolytische icterus worden gevonden (DE LANGEN, 1947).

4.4. De praktische specificiteit van de verhoogde *coproporphyrinurie* vond haar bevestiging, al liggen de verhoudingen hier anders dan voor de basophilie. Het blijkt dat vrijwel alle personen, bij wie een versterkte reactie op lood waarschijnlijk is, een coproporphyrinurie hebben, gemeten volgens DONATH, van (3) — 4 — 6 — (7) schaaldelen. Bij hogere expositie-intensiteit is in het algemeen het niveau der coproporphyrine-uitscheiding hoger, maar duidelijke beïnvloeding der haematopoeë wordt ook gevonden bij waarden 3 en $3\frac{1}{2}$, al ligt de overgrote meerderheid ≥ 4 . Bij niet beroepshalve geëxponeerden komt in 10% der gevallen een waarde $3-3\frac{1}{2}$ voor (zie X). Men mag dus niet op grond van een waarde 3 een verhoogde loodopname ontkennen, ook niet indien reeds functiestoornis is opgetreden (B_{24}). Wellicht spelen hier een rol de door DE LANGEN en TEN BERG (1948) genoemde in aether oplosbare fluorescentie-remmende stoffen. De waarden 1 en $2(\frac{1}{2})$ zijn echter nooit gevonden bij duidelijk verlaagd Hb of bij aanwezigheid van klachten tijdens chronische expositie. Een coproporphyrinurie 1 of $2(\frac{1}{2})$ pleit wel degelijk tegen het bestaan van een lood-intoxicatie (in klinische zin).

Een kenmerkend verschil met de basophilie komt vooral hierin tot uiting, dat de coproporphyrinurie bepaald volgens DONATH bij een expositie, waarbij de basophilie weinig verhoogd en het Hb niet of nauwelijks gedaald is, reeds sterk verhoogd (4—7) kan zijn. De coproporphyrinurie is gevoeliger. Bij verdere toename der expositie neemt zij niet of nauwelijks meer toe, maar bij vermindering neemt ze evenmin af, of in ieder geval veel later dan de basophilie. De coproporphyrinurie blijft dus nog lang hoog, ook bij verbetering der andere verschijnselen, tenzij de loodexpositie van geringe tot matige intensiteit was.

Er is dan ook geen correlatie met haemoglobinegehalte of basophilie. De coproporphyrinurie vertoont dus een sterke mate van constantheid. Met nadruk moet worden gesteld dat dit geldt voor waarden verkregen met de semi-quantitatieve methode volgens DONATH. De schaal is logaritmisch gekozen, zodat een stijging van bijv. 4 naar 5, of van 6 naar 7

een toename met een factor 2 aangeeft. Bij toenemende coproporphyrinurie neemt het verschil in intensiteit van fluorescentie af, zodat de bepaling op zichzelf al de neiging heeft op plateauvorming aan te werken. De uitscheiding lijkt dus „constant”, maar is het in werkelijkheid niet altijd. Een coproporphyrinurie ≥ 4 en vooral ≥ 5 is „verhoogd”, en differentiatie tussen 5–7 laat weinig verdere conclusies toe. We komen daarom tot de gevolgtrekking, dat verhoging der coproporphyrinurie ≥ 4 (en soms ≥ 3) een verhoogde loodopname aangeeft, maar dat dit getal, in tegenstelling tot de basophilie, ons betrekkelijk weinig inzicht geeft in de mate van beïnvloeding der haematopoese. Tot een gelijksoortige conclusie komt DE BRUIN (1959), die eveneens de methode vlg. DONATH gebruikte. De mogelijkheid moet niet worden uitgesloten, dat een quantitative meting der coproporphyrinurie, die in de praktijk moeilijk uitvoerbaar is, ons wel deze inlichtingen zou verschaffen.

Verhoging der coproporphyrine-uitscheiding is een zeer vroeg symptoom, in het algemeen optredend voorafgaand aan of gelijktijdig met stijging der reticulocyten. De snelheid van stijgen is afhankelijk van de expositie-intensiteit, terwijl eveneens bij toenemende expositie het verschil in tijd van optreden tussen coproporphyrinurie, reticulocytose en basophilie kleiner wordt of tot nul wordt gereduceerd. Slechts bij één persoon veranderde bij beginnende expositie de coproporphyrine-uitscheiding, die al hoog normaal was, niet of nauwelijks ondanks verhoging der basophilie en reticulocytose.

Vanwege de grote gevoeligheid is het mogelijk bij hoog haemoglobinegehalte zowel een lage (beginnende expositie of lage expositie-intensiteit) als een hoge (hogere expositie-intensiteit) coproporphyrinurie te vinden. Daarom is het bijvoorbeeld niet geoorloofd, zoals MINDEN en OPITZ (1957) hebben gedaan, conclusies te trekken aangaande normwaarden voor de coproporphyrinurie, als men in expositie-intensiteit en -duur niet vergelijkbare individuen in één groep onderbrengt.

Op grond van het voorgaande is het niet mogelijk met de methodiek volgens DONATH tot een hanteerbare, maximaal toelaatbare grens voor de coproporphyrinurie te komen, indien men bij een individu de preventie van anaemie of subjectieve verschijnselen beoogt, tenzij men zijn eisen zo streng zou willen stellen, dat alle verhoogde coproporphyrinurie voorkomen moet worden. Deze laatste eis is vooralsnog voor praktische uitvoering niet te hanteren.

Bovenstaande beschouwingen gelden in beginsel voor alle semi-quantitatieve methoden ter bepaling der coproporphyrine-uitscheiding.

4.5. De aanwezigheid van een daling van het *haemoglobinegehalte* als teken van functiestoornis ten gevolge van verhoogde loodopname wordt duidelijk door de voorbeelden gedemonstreerd. Er is een afhankelijkheid van de expositie-intensiteit in zoverre, dat bij langer durende matige

expositie een vrij constant Hb-niveau optreedt, dat laag-normaal of abnormaal genoemd mag worden. Het haemoglobine-niveau reageert dan slechts traag mee met de momentane verandering in expositie-intensiteit, dit in tegenstelling tot de basophilie: er is geen significante correlatie. Neemt de expositie-intensiteit toe, dan wordt ook het Hb-niveau meer labiel en toont wel een negatieve significante correlatie met de verandering in de expositie-intensiteit en met de basophilie, maar niet met de coproporphyrinurie. Een kortdurende onderbreking van het werk kan zich dan reeds weerspiegelen in het haemoglobinegehalte, hoewel een restitutie tot „normale” waarden een kwestie van vele maanden kan zijn, daarbij de basophilie en coproporphyrinurie overtreffend (cf. GOLDBLATT, 1955). Bij beginnende expositie treedt eventuele daling van het haemoglobinegehalte pas op nadat basophilie en coproporphyrinurie duidelijk verhoogde waarden hebben aangegeven. Bij hoge loodopname echter kan het Hb zich reeds gelijktijdig met de andere reactiesymptomen in ongunstige zin wijzigen.

Opvallend is, dat ook bij duidelijk verlaagd haemoglobinegehalte niet steeds spontaan of bij navraag klachten worden geuit; slechts enkele geobserveerde personen gaven aan zich minder fit te voelen. In V-2 is er reeds op gewezen, dat misschien het niet-ferriprieve karakter van de anaemie hierbij van betekenis is.

4.6. De *beoordeling van de gezondheidstoestand* van een werknemer gezien zijn expositie aan lood, dient onder meer te berusten op een onderzoek van de boven beschreven gegevens: coproporphyrinurie, basophilie en haemoglobinegehalte. De coproporphyrinurie geeft aan dat er verhoogde loodopname is; afwezigheid van verhoogde coproporphyrinurie (< 3), zeker bij herhaalde bepaling, zal praktisch steeds gecombineerd zijn met een ongeveer normale basophilie en normaal haemoglobinegehalte, tenzij dit laatste om andere redenen is gedaald (B_{12}). Is de coproporphyrinurie verhoogd (≥ 3), dan dient de basophilie te worden bepaald, daar deze beter correleert met de mate van stoornis der haematopoese en een prognose toelaat over een te verwachten stijging of daling van het haemoglobinegehalte. Bepaling van dit laatste alléén geeft, zeker voor een individu, te weinig inlichtingen, gezien de aspecificiteit en omdat een geconstateerde daling reeds het falen der preventie aangeeft. Zet men de drie genoemde gegevens in curven uit, dan is het met redelijke betrouwbaarheid mogelijk het optreden van een functiestoornis, i.c. het ontstaan van anaemie of andere verschijnselen, te voorkómen. De combinatie van basophilie en coproporphyrinurie doet tevens de praktische specificiteit zo nodig nog toenemen.

4.7. Bij chronische expositie aan lood blijken basophilie, coproporphyrinurie en haemoglobinegehalte een nauwer *verband met de expositie-*

intensiteit dan met de *-duur* te tonen: er ontstaat een min of meer labiel niveau, dat voor basophilie en coproporphyrinurie hoger, voor haemoglobinegehalte lager ligt dan „normaal”. Toename der expositie-intensiteit doet de labiliteit toenemen, behalve voor de coproporphyrinurie (bepaald volgens DONATH), en geeft aanleiding tot een verdere daling van het Hb-niveau. De totale expositieduur is hier van ondergeschikt belang (indien $> \frac{1}{2}$ à 1 jaar). Het product expositie-intensiteit $\times$ expositieduur (c.t) kan dus niet worden gebruikt om de te verwachten reactie van het organisme op een bepaald moment aan te geven. De opname aan lood in het nabije verleden is de doorslaggevende factor. Dat het verre verleden echter zeker niet een te verwaarlozen moment vormt, komt uit in de relatief sterkere reactie der haematopoese na zelfs langdurige werkstaking. Het lijkt dat gecumuleerd lood een dreiging op de achtergrond vormt, terwijl het circulerende lood (toevoer en afvoer) direct verantwoordelijk is voor het optreden van de verschijnselen. Is er reeds een cumulatie opgetreden, dan zal de toxische weefselconcentratie spoedig worden overschreden.

5. *Samenvatting.*

Observatie gedurende langere tijd van 43 beroepshalve aan lood ge-exponeerde personen leverde de volgende conclusies op:

- de praktische specificiteit van verhoogde basophilie en coproporphyrinurie werd bevestigd; afwezigheid van verhoogde basophilie ($> 0.5\%$) en/of verhoogde coproporphyrinurie (≥ 3) pleit sterk tegen een verband tussen eventuele klinische verschijnselen en verhoogde loodopname;
- op grond van het verloop der basophilie kan een prognose omtrent het verloop van het haemoglobinegehalte worden gegeven; indien het aantal basophil gekorrelde erythrocyten in het algemeen blijft beneden een maximaal toelaatbare grens van 1 à 1.5% , zullen geen anaemie of andere functiestoornissen optreden;
- bepaling der reticulocytose verschaft bij chronische expositie geen waardevolle gegevens; stijging van het aantal reticulocyten treedt in het algemeen op vóór die van de basophilie; bij toename der basophilie wordt het aandeel der grof gekorrelde cellen in het totaal der reticulocyten groter;
- duidelijk verhoogde coproporphyrinurie (semi-quantitatief bepaald) kan reeds optreden bij matige expositie; in tegenstelling tot de basophilie correleert de coproporphyrinurie minder met de expositie-intensiteit en het haemoglobinegehalte; verhoogde coproporphyrinurie duidt aan dat er verhoogde loodopname is, verhoogde basophilie geeft een beter inzicht in de mate van stoornis der haematopoese bij een individu; een praktisch hanteerbare maximaal toelaatbare grens voor de coproporphyrinurie is bij screening van individuen niet te geven;

- restitutie tot normale waarden tijdens werkstaking kan een kwestie van maanden zijn, afhankelijk van de vroegere expositie;
- het product van expositie-intensiteit en -duur (c.t) geeft geen goede indruk van de reactie van het organisme op lood.

De in het voorgaande beschreven verschijnselen werden geobserveerd bij individuen. Zoals reeds eerder is opgemerkt, konden geen homogene groepen met elkaar worden vergeleken. De gegeven conclusies dienen dan ook met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Uitbreiding der waarneming enerzijds (zie XII, XIII, XIV) en een experimenteel onderzoek (zie XVI) anderzijds geven de mogelijkheid de vermelde conclusies te toetsen.

HOOFDSTUK XII

ONDERZOEK NAAR HET VERBAND TUSSEN EXPOSITIE EN REACTIE

1. De *doelstelling* van het onderzoek was, een indruk te verkrijgen van het verband tussen de expositie (-intensiteit en -duur) aan lood enerzijds en de reactieverschijnselen van het organisme hierop anderzijds. De vraag werd onder ogen gezien, welk aan de werknemer onderzocht verschijnsel het best correleerde met de mate van luchtverontreiniging.

2. De *werkwijze* was als volgt:

2.1. Het onderzoek werd verricht in de winter 1957–1958 in 2 grote pigmentfabrieken, nl. bedrijf A en bedrijf B. In deze bedrijven werden alle op het moment van onderzoek in het bedrijf werkzame personen, behalve het kantoor- en laboratoriumpersoneel, onderzocht: zowel chefs, bazen als lager personeel uit productieafdelingen, magazijn, expeditie en technische dienst, in bedrijf A 81, in bedrijf B 80 personen. Beide bedrijven waren goed vergelijkbaar wat omvang en aard betreft. Er werden loodhoudende (loodwit, loodchromaat, loodstearaat, loodsulfaat) en niet-loodhoudende pigmenten geproduceerd. De bedrijven waren in dezelfde streek van het land gelegen. Door de Sectie Industriële Luchtverontreiniging van het Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O. werden de expositie-intensiteit en -duur bepaald en door de afdeling Arbeidsgeneeskunde van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde werden de verschijnselen aan de mens bestudeerd. Het onderzoek vond plaats in samenwerking met de Medische Dienst der Arbeidsinspectie.

2.2. In *bedrijf A* werd door T.N.O. ten tijde van het medisch onderzoek en enkele maanden ervoor en erna, bepaling van concentraties van loodstof in de lucht verricht met een filterapparaat; in verschillende afdelingen werden in totaal 85 metingen gedaan. De in mg Pb/m³ lucht genoteerde uitkomsten werden gegroepeerd, zodat de verschillende afdelingen of werkzaamheden konden worden ingedeeld in 4 klassen:

Klasse E_{r1}: er werd geen of nagenoeg geen lood in de atmosfeer gevonden;

Klasse E_{r2}: er bestond een gering tot matig verhoogde concentratie; de gemiddelde luchtverontreiniging lag beneden de 0.15 mg Pb/m³;

Klasse E_{r3}: er bestonden duidelijk verhoogde concentraties; de gemiddelde luchtverontreiniging lag tussen 0.15 en 0.65 mg Pb/m³;

Klasse E_{r4} : er bestonden sterk verhoogde concentraties, gemiddeld > 0.65 mg Pb/m³.

Productieafdelingen zowel van loodhoudende als van loodvrije pigmenten waren soms in één gebouw ondergebracht, waarbij een open onderlinge verbinding aanwezig was.

In *bedrijf B* werd dezelfde werkwijze gevolgd. In 4 perioden, vóór, tijdens en ná het medisch onderzoek, werden in totaal 113 metingen van de luchtconcentratie verricht. De afdelingen werden weer ingedeeld in de 4 klassen. In dit bedrijf werd in het algemeen een strenge ruimtelijke scheiding gevonden tussen de gebouwen waarin lood- en niet-loodhoudende pigmenten werden geproduceerd.

Door een der medewerkers van T.N.O. werd de beroepsanamnese opgenomen: gevraagd werd naar vroegere werkzaamheden vóór indiensttreding bij het bedrijf en naar de verschillende verrichte werkzaamheden in het betrokken bedrijf.

Aldus werd de totale expositieduur (T) vastgesteld, terwijl tevens een schatting kon worden gedaan van de gemiddelde expositie-intensiteit (E_{1-4}) over de gehele diensttijd, alsook van de luchtconcentratie-klasse ($E_{r(\text{cent}) 1-4}$), overeenkomend met de expositie-intensiteit van de werknemer ten tijde van het onderzoek.

Voor 4 personen uit bedrijf A was het, gezien de beroepsanamnese, niet mogelijk de E te schatten, voor 1 persoon de E_r .

2.3. Door de afdeling Arbeidsgeneeskunde werden de verschijnselen van intoxicatie in farmacologische, eventueel in klinische zin bepaald.

Genoteerd werden:

- doorstane ziekten (bijvoorbeeld maagdarmaandoeningen, nieraandoeningen, intoxicaties);
- subjectieve gegevens: het bestaan van moeheid — loomheid, slaapstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid en/of braken, obstipatie, maagdarmpijnen, diarree, koliek, spier- en gewrichtspijnen, vermagering, het geregeld innemen van geneesmiddelen;
- objectieve gegevens: het bestaan van coloriet, pyorrhoea, loodzoom, drukpijnlijkheid abdomen, positieve Romberg, tremor, reflexafwijkingen (K.P.R., onderarmreflexen), extensorenzwakte, parese; het bezit van een (gedeeltelijke) prothese; de systolische en diastolische bloeddruk (in liggende houding).

De gegevens werden, indien niet kwantitatief vast te leggen, genoteerd als al dan niet aanwezig: + of —;

- laboratoriumonderzoek: haemoglobinegehalte, basophilie, reticulocytose, coproporphyrine-uitscheiding, aanwezigheid van albumen of reductie in urine.

Het lichamelijk onderzoek met het opnemen der anamnese werd door de onderzoeker verricht, in bedrijf A in samenwerking met Dr. G. P. van REES, in bedrijf B met A. C. BOBBERT, arts, beiden destijds medewerkers van de

afdeling Arbeidsgeneeskunde van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde.

Gemiddeld nam het gehele onderzoek ongeveer 20 minuten per persoon in beslag. Alle in het bedrijf daarvoor in aanmerking komende personen die aanwezig waren, werden onderzocht; in bedrijf A ook één persoon die ziek was met vermoedelijk loodintoxicatie. Op het moment van het onderzoek waren er, behalve de genoemde persoon in bedrijf A, geen manifeste tot arbeidsongeschiktheid aanleiding gevende gevallen van loodintoxicatie.

3. De volgende *resultaten* werden verkregen:

3.1. Het *verband tussen L (leeftijd), T (expositieduur) en E (gemiddelde expositie-intensiteit)* van de onderzochte personen is per bedrijf in tabel 32, 33 en 34 aangegeven.

TABEL 32. Leeftijd en expositieduur

		Bedrijf A							Bedrijf B						
L	T	0-6 mnd	7-12 mnd	1-5 jr.	6-10 jr.	11-20 jr.	>20 jr.	Tot.	0-6 mnd	7-12 mnd	1-5 jr.	6-10 jr.	11-20 jr.	>20 jr.	Tot.
≤ 29 jr.		5	3	8	2	—	—	18	4	5	1	2	—	—	12
30—49 jr.		3	4	9	13	1	1	31	3	9	11	2	5	6	36
≥ 50 jr.		2	3	8	7	5	7	32	2	2	3	5	9	11	32
Totaal		10	10	25	22	6	8	81	9	16	15	9	14	17	80

TABEL 33. Leeftijd en gemiddelde expositie-intensiteit

		Bedrijf A						Bedrijf B					
L	E	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E onbekend	Tot.	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E onbekend	Tot.
≤ 29 jr.		1	10	5	2	—	18	3	7	1	1	—	12
30—49 jr.		1	17	10	1	2	31	7	21	6	2	—	36
≥ 50 jr.		3	20	4	3	2	32	5	23	4	—	—	32
Totaal		5	47	19	6	4	81	15	51	11	3	—	80

TABEL 34. Gemiddelde expositie-intensiteit en -duur

		Bedrijf A							Bedrijf B						
E	T	0-6 mnd	7-12 mnd	1-5 jr.	6-10 jr.	11-20 jr.	>20 jr.	Tot.	0-6 mnd	7-12 mnd	1-5 jr.	6-10 jr.	11-20 jr.	>20 jr.	Tot.
E ₁		2	—	—	2	1	—	5	4	2	2	—	1	6	15
E ₂		7	5	15	11	4	5	47	4	8	11	8	10	10	51
E ₃		—	3	6	7	—	3	19	1	4	2	1	2	1	11
E ₄		—	2	2	1	1	—	6	—	2	—	—	1	—	3
E onbekend		1	—	2	1	—	—	4	—	—	—	—	—	—	—
Totaal		10	10	25	22	6	8	81	9	16	15	9	14	17	80

Toetsing van deze gegevens levert de volgende resultaten op:

Er is een duidelijk positief significant verband voor beide bedrijven tussen leeftijd en expositieduur, want voor bedrijf A geldt $\chi^2 = 11.35^{**}$, $P < 0.01$ en voor bedrijf B geldt $\chi^2 = 18.24^{***}$, $P < 0.001$.

Een verband tussen leeftijd en expositie-intensiteit of tussen expositieduur en -intensiteit is niet aanwezig ($P > 0.30$).

Bedrijf A heeft als geheel een significant hogere expositie-intensiteit dan bedrijf B: $\chi^2 = 8.735^*$, $P < 0.05$.

Bedrijf B toont een significant langere expositieduur dan bedrijf A: $\chi^2 = 15.096^{**}$, $P < 0.01$. Er is geen verschil in leeftijdsverdeling.

3.2. De subjectieve verschijnselen.

In tabel 35 is een overzicht gegeven van het verband tussen de expositie en het aantal bij het medisch onderzoek genoteerde subjectieve klachten (zie 2.3.).

TABEL 35. Overzicht van aantal geuite klachten in verband met expositie-intensiteit en -duur

		Bedrijf A				Bedrijf B				
E	T	< 1 jr.	1-10 jr.	> 10 jr.	Totaal	< 1 jr.	1-10 jr.	> 10 jr.	Totaal	
E ₁	n	2	2	1	5	6	2	7	15	
	0 kl.	1	—	—	1	5	1	2	8	
	1— 5 kl.	1	2	1	4	1	1	5	7	
	6—10 kl.	—	—	—	—	—	—	—	—	
	> 10 kl.	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Onbekend	—	—	—	—	—	—	—	—	
E ₂	n	12	26	9	47	12	19	20	51	
	0 kl.	7	12	3	22	12	6	8	26	
	1— 5 kl.	4	12	5	21	—	13	9	22	
	6—10 kl.	—	1	1	2	—	—	3	3	
	> 10 kl.	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Onbekend	1	1	—	2	—	—	—	—	
E ₃	n	3	13	3	19	5	3	3	11	
	0 kl.	3	11	1	15	1	1	2	4	
	1— 5 kl.	—	2	2	4	4	1	1	6	
	6—10 kl.	—	—	—	—	—	1	—	1	
	> 10 kl.	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Onbekend	—	—	—	—	—	—	—	—	
E ₄	n	2	3	1	6	2	—	1	3	
	0 kl.	1	—	—	1	1	—	—	1	
	1— 5 kl.	1	2	1	4	1	—	1	2	
	6—10 kl.	—	1	—	1	—	—	—	—	
	> 10 kl.	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Onbekend	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Totaal aantal personen				77	Totaal aantal personen				80

Het maximaal te verwachten aantal was 13 (opgave van geregeld gebruik geneesmiddelen is als „klacht” genoteerd).

Uit tabel 35 blijkt dat:

- er een goede overeenkomst bestaat tussen beide bedrijven wat betreft de frequentieverdeling van het aantal personen met 0, 1–5 en 6–10 klachten;
- er geen enkele maal meer dan 10 klachten werden genoteerd;
- er geen correlatie bestaat tussen het aantal genoteerde klachten en de expositie-intensiteit;
- er een positief verband bestaat tussen het al dan niet aanwezig zijn van klachten en de expositieduur; voor bedrijf A is $\chi^2 = 6.670 *$, $P < 0.05$ en voor bedrijf B is $\chi^2 = 10.925 **$, $P < 0.01$. Dit laatste is hoogstwaarschijnlijk terug te voeren op het positieve verband, dat er bestaat tussen expositieduur en leeftijd (zie 3.1.). Er is nl. een positief verband tussen al dan niet aanwezig zijn van klachten en leeftijd: voor bedrijf A is $\chi^2 = 5.388$, $0.1 < P < 0.05$ (bijna 5% drempel, daar $\chi^2_{(0.95)} = 5.991$), voor bedrijf B is $\chi^2 = 10.619 **$, $P < 0.01$.

In tabel 36 is een overzicht gegeven van de aard der genoteerde klachten, ingedeeld naar de klassen van gemiddelde expositie-intensiteit.

TABEL 36. Overzicht van de aard der genoteerde klachten.

Aard der klachten	Bedrijf A						Bedrijf B				
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E onbe- kend	Tot.	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	Totaal
gevoel van moeheid, loomheid	1	6	—	3	1	11	1	9	2	—	12
slaapstoornissen	—	9	—	1	1	11	2	8	2	1	13
hoofdpijn	—	7	—	1	2	10	5	10	3	1	19
duizeligheid	1	4	2	3	—	10	2	8	4	1	15
gebrek aan eetlust	1	3	—	2	—	6	—	6	2	1	9
misselijkheid en/of braken	—	1	—	2	—	3	—	—	2	1	3
obstipatie	1	5	—	—	—	6	1	3	4	—	8
maagdarmpijnen	1	5	1	3	—	10	3	6	1	—	10
koliek	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
diarree	—	1	—	—	—	1	—	1	—	—	1
gebruik geneesmiddelen	2	7	1	2	—	12	1	3	—	—	4
spier-, gewrichtspijnen	—	11	3	1	—	15	5	9	3	—	17
vermagering	—	1	1	1	—	3	—	3	—	—	3
totaal aantal klachten	7	60	8	19	4	98	20	66	23	5	114
totaal aantal personen	5	45	19	6	4	79	15	51	11	3	80
personen van wie klachten niet genoteerd	—	2	—	—	—	2	—	—	—	—	—
totaal aantal personen per bedrijf						81					80

Uit tabel 36 blijkt, dat:

- er een zeer goede overeenstemming is tussen beide bedrijven wat betreft de frequentie van de afzonderlijke klachten;
- de klachten van algemene aard, die van het maagdarmkanaal en die van het bewegingsapparaat het meest voorkomen;
- er geen duidelijk verband is tussen de aard der klachten en de gemiddelde expositie-intensiteit.

3.3. De lichamelijke verschijnselen.

3.3.1. In tabel 37 zijn de bij het lichamelijk onderzoek genoteerde afwijkingen per expositieklasse weergegeven. Gezien de verschillende aard der onderzochte verschijnselen en de lage frequentie zijn de aantallen getotaliseerd en is de correlatie van de totalen met expositieduur en met leeftijd niet nagegaan.

TABEL 37. Overzicht aard der gevonden afwijkingen.

Aard der afwijkingen	Bedrijf A						Bedrijf B					
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E	Totaal	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	Totaal	
K.P.-refl. afwezig of verhoogd	—	5	—	—	—	5	3	3	—	—	6	
onderarmrefl. afwezig of verhoogd	1	8	—	—	—	9	1	2	1	—	3	
positieve Romberg	—	2	—	—	—	2	—	1	—	—	1	
extensoren-zwakte	—	2	—	1	—	3	—	2	—	—	2	
tremor	3	16	7	—	—	26	9	31	6	1	47	
parese	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
loodzoom	—	1	2	2	—	5	—	3	3	1	7	
pyorrhoea	2	16	11	3	3	35	8	30	7	2	47	
drukpijn. abdomen	1	4	1	2	—	8	2	7	2	—	11	
prothese, totaal of part. coloriet	2	14	10	1	2	29	3	19	4	—	26	
	—	—	3	2	—	5	—	1	1	—	2	
totaal aantal personen	5	46	19	6	4	80	15	51	11	3	80	
totaal aantal niet onderzochte personen	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	
totaal aantal personen per bedrijf						81					80	

Uit tabel 37 blijkt, dat:

- er in het algemeen geen verband bestaat tussen de frequentie van de genoteerde afwijkingen en de gemiddelde expositie-intensiteit;
- geen loodzoom of coloriet werd geconstateerd in de E₁-klasse;
- ruim een derde der onderzochte personen een partiële of totale prothese droeg.

3.3.2. De gegevens van de bloeddruk geven geen correlatie met de expositie te zien. De partiële correlatiecoëfficiënten voor systolische en diastolische bloeddruk met expositie-intensiteit (na eliminatie van expositieduur en leeftijd) en met expositieduur (na eliminatie van expositie-intensiteit en leeftijd) zijn niet significant. Wel bestaat er voor beide bedrijven een positieve significante correlatie met de leeftijd:

bedrijf A: systolische bloeddruk: $r = 0.267^*$ ($P < 0.05$)

diastolische bloeddruk: $r = 0.254^*$ ($P < 0.05$)

bedrijf B: systolische bloeddruk: $r = 0.291^*$ ($P < 0.05$)

diastolische bloeddruk: $r = 0.369^{**}$ ($P < 0.01$)

De personen die vroeger een intoxicatie hadden doorstaan (zie 3.6.), vertoonden niet een hogere bloeddruk, systolisch of diastolisch, dan de overige onderzochte personen.

3.4. De laboratoriumgegevens.

3.4.1. De gevonden waarden van haemoglobinegehalte, coproporphyrinurie, basophilie en reticulocytose in relatie tot E en T zijn weergegeven in tabel 38 voor bedrijf A en in tabel 39 voor bedrijf B.

Indien de gegevens voor bedrijf A ongegroepeerd worden gecorreleerd, blijkt er geen significant verband te bestaan tussen T en de verschillende laboratoriumuitkomsten. Wel bestaan er significante verbanden tussen:

E en haemoglobinegehalte : $r = -0.24^*$ ($P < 0.05$)

E en coproporphyrinurie : $r = 0.51^{***}$ ($P < 0.001$)

E en basophilie : $r = 0.35^{**}$ ($P < 0.01$)

E en reticulocytose : $r = 0.25^*$ ($P < 0.05$)

Indien de gegevens voor bedrijf B ongegroepeerd gecorreleerd worden, blijkt ook hier geen significant verband te bestaan tussen T en de verschillende laboratoriumuitkomsten. Wel bestaan er significante verbanden tussen:

E en haemoglobinegehalte : $r = -0.51^{***}$ ($P < 0.001$)

E en coproporphyrinurie : $r = 0.65^{***}$ ($P < 0.001$)

E en basophilie : $r = 0.44^{***}$ ($P < 0.001$)

E en reticulocytose : $r = 0.32^{**}$ ($P < 0.01$)

Uit bovenstaande gegevens voor bedrijf A en B blijkt derhalve, dat binnen de expositie-intensiteitsklassen E_1 – E_4 de expositieduur geen invloed uitoefent op de mate van reactie der haematopoese, maar dat er daarentegen wel significante correlaties bestaan tussen deze verschijnselen en de expositie-intensiteit. Deze correlaties zijn voor bedrijf B sterker dan voor bedrijf A. Voor beide bedrijven is de correlatie tussen expositie-intensiteit en coproporphyrine-uitscheiding het sterkst.

TABEL 38. Overzicht van gemiddelde en spreidingsbreedte der laboratoriumuitkomsten voor bedrijf A, in relatie tot expositie-intensiteit en -duur.

T		0—6 mnd.	7—12 mnd.	1—5 jr.	6—10 jr.	11—20 jr.	> 20 jr.	mediaan (spreidings- breedte)
E ₁	n	2	—	—	2	1	—	5
	Hb g %	14.8 (14.4-15.2)	—	—	13.6 (13.4-13.8)	15.0	—	14.4 (13.4-15.2)
	copr. E. Don.	1.0 (1-1)	—	—	1.5 (1-2)	1	—	1 (1-2)
	bas. ‰	0.0	—	—	0.1 (0.0-0.2)	0.0	—	0.0 (0.0-0.2)
	retic. ‰	1.8 (1.0-2.6)	—	—	4.4 (3.5-4.9)	3.0	—	3.0 (1.0-4.9)
E ₂	n	7	5	15	11	4	5	47
	Hb g %	14.0 (12.2-15.7)	13.6 (12.8-15.0)	13.3 (10.9-15.4)	13.6 (11.6-15.2)	14.3 (12.2-15.7)	13.8 (12.8-14.4)	13.7 (10.9-15.7)
	copr. E. Don.	3.1 (1-4)	2.4 (1-4)	3.6 (3-6)	3.2 (1-7)	3.5 (1-5)	3.2 (2-4)	3 (1-7)
	bas. ‰	0.1 (0.0-0.3)	0.4 (0.1-0.7)	0.5 (0.0-3.0) 1)	0.9 (0.0-3.2)	0.6 (0.3-1.0)	0.4 (0.0-0.8)	0.3 (0.0-3.2)
	retic. ‰	3.1 (1.5-6.8)	6.3 (3.1-8.3)	6.5 (1.8-21.5) 1)	7.3 (1.2-17.2)	7.1 (4.8-8.5)	4.8 (2.0-9.8)	6.0 (1.2-21.2)
E ₃	n	—	3	6	7	—	3	19
	Hb g %	—	14.3 (13.4-15.0)	12.2 (11.2-12.8)	13.7 (11.5-14.7)	—	13.1 (12.2-14.7)	13.5 (11.2-15.0)
	copr. E. Don.	—	5.0 (3-7)	5.5 (5-6)	4.0 (2-7)	—	4.3 (3-6)	5 (2-7)
	bas. ‰	—	0.4 (0.0-0.7)	1.4 (0.3-3.0)	0.5 (0.1-1.2)	—	1.1 (0.0-3.0)	0.5 (0.0-3.0)
	retic. ‰	—	4.2 (1.5-5.6)	8.8 (2.0-16.6)	7.6 (2.8-12.7)	—	6.9 (2.6-13.4)	7.0 (1.5-16.6)
E ₄	n	—	2	2	1	1	—	6
	Hb g %	—	14.1 (13.1-15.0)	13.5 (13.1-13.8)	12.8	10.6	—	13.0 (10.6-15.0)
	copr. E. Don.	—	6.0 (6-6)	5.0 (4-6)	5	5	—	5.5 (4-6)
	bas. ‰	—	2.0 (0.2-3.8)	0.2 (0.0-0.3)	1.4	4.9	—	2.6 (0.0-4.9)
	retic. ‰	—	11.5 (4.2-18.8)	4.1 (3.7-4.5)	11.0	16.9	—	7.8 (3.7-18.8)

1) exclusief één uitschieter: basoph. 12.2‰, reticul. 54.0‰
bij Hb 10.9 g % en coprop. 6

TABEL 39. Overzicht van gemiddelde en spreidingsbreedte der laboratoriumuitkomsten voor bedrijf B, in relatie tot expositie-intensiteit en -duur.

T		0—6 mnd.	7—12 mnd.	1—5 jr.	6—10 jr.	11—20 jr.	> 20 jr.	mediaan (spreidings- breedte)
E ₁	n	4	2	2	—	1	6	15
	Hb g %	14.1 (13.8-14.4) ¹⁾	13.8 (13.6-13.9)	15.9 (15.7-16.0)	—	13.8	14.6 (13.9-15.4) ²⁾	14.1 (13.6-16.0) ¹⁾²⁾
	copr. E. Don.	1.2 (1-2)	2.5 (2-3)	1.2 (1-2)	—	1	1.3 (1-2)	1 (1-3)
	bas. ‰	0.2 (0.0-0.4)	0.3 (0.2-0.3)	0.0	—	0.0	0.1 (0.0-0.2)	0.1 (0.0-0.4)
	retic. ‰	4.7 (3.8-5.7) ¹⁾	6.8 (5.2-8.3)	1.5 (1.0-1.9)	—	2.3	5.1 (3.1-8.0)	4.6 (1.0-8.3) ¹⁾
E ₂	n	4	8	11	8	10	10	51
	Hb g %	14.8 (14.1-15.7)	14.5 (13.6-16.8)	14.7 (12.8-16.0)	14.7 (12.2-16.0)	13.9 (10.9-15.0)	14.2 (12.2-16.1)	14.1 (10.9-16.8)
	copr. E. Don.	2.0 (1-3)	2.9 (1-5)	2.2 (1-4)	2.1 (1-3)	3.3 (1-5)	2.3 (1-4)	2 (1-5)
	bas. ‰	0.2 (0.0-0.4)	0.2 (0.0-0.6)	0.0 (0.0-0.3)	0.2 (0.0-0.7)	0.4 (0.0-1.2)	0.1 (0.0-0.6)	0.1 (0.0-1.2)
	retic. ‰	7.1 (0.8-10.1)	5.6 (2.3-8.7)	3.7 (1.5-7.3)	5.3 (2.5-10.0)	7.3 (2.4-13.5)	4.3 (1.8-6.6)	4.6 (0.8-13.5)
E ₃	n	1	4	2	1	2	1	11
	Hb g %	12.2	12.8 (11.2-14.4)	13.8 (13.4-14.1)	13.4	11.7 (11.2-12.2)	12.2	12.8 (11.2-14.4)
	copr. E. Don.	5	5.0 (3-6)	4.5 (3-6)	2	4.5 (4-5)	6	5 (2-6)
	bas. ‰	2.5	1.2 (0.0-2.7)	0.4 (0.1-0.6)	1.1	1.5 (0.3-2.6)	1.2	1.1 (0.0-2.7)
	retic. ‰	11.5	9.4 (0.7-19.2)	5.4 (5.1-5.6)	12.1	13.6 (7.6-19.6)	11.2	10.6 (0.7-19.6)
E ₄	n	—	2	—	—	1	—	3
	Hb g %	—	10.6 (9.6-11.5)	—	—	13.1	—	11.5 (9.6-13.1)
	copr. E. Don.	—	5.5 (5-6)	—	—	5	—	5 (5-6)
	bas. ‰	—	4.2 (1.2-7.1)	—	—	0.1	—	1.2 (0.1-7.1)
	retic. ‰	—	20.2 (11.8-28.5)	—	—	2.0	—	11.8 (2.0-28.5)

- 1) exclusief één uitschieter: } zie paragraaf 3.4.3.
2) exclusief één uitschieter: }

3.4.2. Vergelijking van de E_1 -klassen van beide bedrijven laat geen verschil zien.

Analyse van de E_2 -klassen levert wel verschillen op. Voor bedrijf A geldt, dat de E_2 -klasse wordt gevormd door personen uit technische dienst ($n = 17$), uit productie-afdelingen ($n = 25$) en uit diverse andere afdelingen ($n = 5$, niet verder in analyse betrokken wegens kleine aantal). In haemoglobinegehalte, coproporphyrinurie, basophilie en reticulocytose verschillen technische dienst en productie-afdelingen niet significant ($P > 0.20$), al komen in de laatste wel meer afwijkende waarden voor.

Voor bedrijf B geldt, dat de E_2 -klasse wordt gevormd door personen uit technische dienst ($n = 16$), uit productie-afdelingen ($n = 27$) en uit diverse afdelingen ($n = 8$, niet in analyse betrokken). Er is geen significant verschil in laboratoriumwaarden tussen technische dienst en productie-afdelingen, al komen ook hier de ongunstige waarden vooral in de laatste groep voor. Dit berust voor beide bedrijven grotendeels op het feit, dat naar productie-afdelingen met lagere expositie-intensiteit (E_1 of E_2) personen werden overgeplaatst, die op een andere afdeling (E_3 of E_4) een intoxicatie hadden opgelopen; de gegevens van deze personen waren in het algemeen aan de ongunstige kant.

Indien we de technische diensten van beide bedrijven vergelijken, blijkt dat er duidelijke verschillen zijn:

haemoglobinegehalte:

$$\chi^2_1 = 3.9843^*, P < 0.05 \text{ voor } Hb > \text{ of } \leq 14.7 \text{ g \%}$$

coproporphyrinurie:

$$\chi^2_1 = 4.2814^*, P < 0.05 \text{ voor } \text{copr.} < \text{ of } \geq 4$$

basophilie:

$$\chi^2_1 = 0.5082, P > 0.30 \text{ voor } \text{basoph.} < \text{ of } \geq 0.5\text{‰}$$

De waarden voor personen uit de technische dienst van bedrijf A zijn voor Hb en coprop. significant ongunstiger dan voor bedrijf B; voor de basophilie is er een niet significante verschuiving naar rechts.

Ook bij vergelijking van de personen uit de productie-afdelingen zijn er verschillen:

haemoglobinegehalte:

$$\chi^2_1 = 4.156^*, P < 0.05 \text{ voor } Hb > \text{ of } \leq 14.7 \text{ g \%}$$

coproporphyrinurie:

$$\chi^2_1 = 1.986, 0.1 < P < 0.2 \text{ voor } \text{coprop.} < \text{ of } \geq 4$$

basophilie:

$$\chi^2_1 = 5.656^*, P < 0.05 \text{ voor } \text{basoph.} < \text{ of } \geq 0.5\text{‰}$$

De waarden voor de productie-afdelingen uit klasse E_2 van bedrijf A zijn voor Hb en basoph. significant verschillend; voor de coproporphyrinurie, die voor beide afdelingen al betrekkelijk hoog is, is er een niet significante verschuiving naar rechts.

Uit het voorgaande blijkt dus, dat binnen bedrijf A en binnen bedrijf B in de klasse E_2 (d.w.z. met gemiddelde expositie over de gehele werktijd van 0.05–0.15 mg Pb/m³) er geen duidelijk verschil is te constateren tussen personen werkzaam in de technische diensten en in de productie-afdelingen, al komen bij de laatste groep wel de ongunstigste waarden voor.

Tussen bedrijf A en bedrijf B bestaan in de klasse E_2 wel significante verschillen in haemoglobinegehalte, coproporphyrinurie en basophilie, waarbij de waarden voor personen, werkzaam zowel in de technische dienst als in productie-afdelingen, in bedrijf A ongunstiger liggen, c.q. een sterkere reactie op verhoogde loodopname doen vermoeden.

Vergelijking van de E_3 - en E_4 -klassen van beide bedrijven laat geen significante verschillen zien bij toetsing volgens χ^2 -methoden.

3.4.3. De klasse E_1 van de bedrijven A en B wordt gevormd door personen die gedurende hun gehele werktijd niet of nagenoeg niet aan lood blootgesteld zijn geweest. Deze groep kan dus vergeleken worden met de contrôlegroep uit hoofdstuk X. De gegevens van beide bedrijven zijn hier toe samengenomen ($n = 20$).

De analyse leverde de volgende resultaten op:

haemoglobinegehalte:

$$\chi^2_1 = 11.286^{***}, P < 0.001 \text{ voor } Hb < \text{ of } \geq 14.5 \text{ g \%}$$

coproporphyrinurie:

$$\chi^2_1 = 0.2956, P > 0.50, \text{ voor coprop. } < \text{ of } \geq 2;$$

basophilie:

$$\chi^2_1 = 5.041^*, P < 0.05, \text{ voor bas. } < \text{ of } \geq 0.1\%$$

reticulocytose:

$$\chi^2_1 = 9.538^{**}, P < 0.01, \text{ voor retic. } < \text{ of } \geq 4.0\%$$

Er bestaan derhalve significante verschillen tussen de contrôlegroep en de personen uit de E_1 -klasse, en wel in het haemoglobinegehalte, waar de E_1 -groep in het algemeen duidelijk lager ligt dan de contrôlegroep (mediaan E_1 : 14.0 g %, mediaan contrôlegroep: 15.5 g %), in de basophilie, waar het verschil zeer gering is (mediaan E_1 is gelijk aan mediaan contrôlegroep: 0.0%), alsook in de reticulocytose (mediaan E_1 : 4.0%, mediaan contrôlegroep: 1.5%).

In de E_1 -groep van bedrijf B komen 2 zeer lage haemoglobinegehalten voor, nl. bij één persoon, die 3 weken aan het werk was in een loodvrije afdeling (Hb: 9.0 g %, bas.: 0.4%, retic.: 16.2%, coprop.: 1), en bij één persoon, sinds 31 jaar werkzaam als stoker met klachten van anaemie na maagresectie (Hb: 10.9 g %, bas.: 0.1%, retic.: 5.0%, coprop.: 1). Eliminatie van deze 2 personen uit de E_1 -groep brengt de mediaan voor het haemoglobinegehalte niet hoger, maar brengt wel de waarden voor Hb, basophilie en reticulocytose van de E_1 -groep alle binnen de „normale” grenzen, zij het met meer of minder verschuiving naar rechts.

De coproporphyrinurie vertoont een niet significante verschuiving naar rechts (mediaan E_1 is gelijk aan mediaan contrôlegroep).

3.4.4. Naast bovenstaande laboratoriumbepalingen werd ook de urine onderzocht op aanwezigheid van albumen (kookproef) en reductie (Fehling), in bedrijf A in alle gevallen, in bedrijf B in 72 gevallen. In bedrijf A werd driemaal een positieve albumenreactie gevonden, en wel in de klassen E_2 , E_3 en E_4 ; in bedrijf B tweemaal, en wel in de klassen E_1 en E_2 . Positieve reductie werd niet waargenomen.

3.5. De in het voorgaande besproken subjectieve en objectieve gegevens werden eveneens *gecorrleerd* met de *recente expositie*, met de expositie-intensiteit derhalve zoals die tijdens het onderzoek werd gevonden. Op grond van deze recente expositie-intensiteit werden de personen ingedeeld in de klassen E_{r1} — E_{r4} .

In tabel 40 is de verdeling van de onderzochte personen over deze expositieklassen weergegeven.

TABEL 40. Verdeling der onderzochte personen per bedrijf over de recente-expositieklassen.

	E_{r1}	E_{r2}	E_{r3}	E_{r4}	E_r onbekend	Totaal
bedrijf A	10	45	19	6	1	81
bedrijf B	20	47	10	3	—	80

Vergelijking van tabel 40 met tabel 33 doet zien, dat in bedrijf A nu meer personen in de E_{r1} -klasse voorkomen, welke personen wat betreft hun gemiddelde expositie-intensiteit als onbekend of in klasse E_2 stonden genoteerd. Voor bedrijf B gaat de toename van E_{r1} vrijwel geheel ten koste van E_2 . Omdat de gegevens van tabel 40 en tabel 33 zo weinig verschillen, zijn de meer gedetailleerde gegevens over subjectieve klachten, objectieve afwijkingen en laboratoriumuitslagen niet weergegeven.

Correlatie tussen de subjectieve klachten of de objectieve verschijnselen en de E_r -waarden was niet aanwezig, al kwamen bijvoorbeeld ook nu coloriet en loodzoon niet in de E_{r1} -klasse voor.

In tabel 41 zijn de correlatie-coëfficiënten tussen de reactieverschijnselen der haematopoese en de recente expositie-intensiteit weergegeven.

Uit tabel 41 blijkt, dat:

- de coproporphyrinurie en de basophilie voor beide bedrijven significant correleren met de recente expositie-intensiteit;
- voor bedrijf A in tegenstelling tot bedrijf B er geen significant verband tussen de recente expositie-intensiteit en het haemoglobinegehalte en de reticulocytose, welke voor beide bedrijven wel significant correleren

TABEL 41. Correlatie-coëfficiënten voor de relatie tussen de recente expositie-intensiteit en de reactieverschijnselen der haematopoese.

	bedrijf A		bedrijf B	
	r	P	r	P
haemoglobinegehalte	—0.171	n.s.	—0.501***	< 0.001
coproporphyrinurie	0.478***	< 0.001	0.510***	< 0.001
basophilie	0.274**	< 0.01	0.500***	< 0.001
reticulocytose	0.170	n.s.	0.416***	< 0.001

met de gemiddelde expositie-intensiteit (zie 3.4.1.). Hierbij kan worden aangetekend, dat de $r_{0.05}$ voor $n = 80$ gelijk is aan 0.185, zodat de P voor beide niet significante correlaties toch dicht de 0.05 benadert.

3.6. In bedrijf A werd door 13, in bedrijf B door 17 personen medegedeeld, dat ze één (A: 12; B: 13) of meer malen een *loodintoxicatie door-gemaakt* hadden. Uit de beroepsanamnese bleek, dat in bedrijf A 9 van de 13 personen ten tijde van hun intoxicatie werkzaam waren in een afdeling met hoge expositie-intensiteit (E_{r3} of E_{r4}), 3 in een productie-afdeling, die op het moment van onderzoek E_{r2} toegewezen kreeg, terwijl 1 persoon als metselaar (technische dienst) enkele maanden na aanvang der werkzaamheden eveneens een intoxicatie opliep.

Voor bedrijf B geldt, dat 14 van de 17 personen ten tijde van hun intoxicatie werkzaam waren in afdelingen die op het moment van onderzoek E_{r3} of E_{r4} toegewezen kregen, en 3 in een productie-afdeling uit de E_{r2} -klasse; in de technische dienst traden geen intoxicaties op.

4. Discussie

4.1. In het beschreven onderzoek is steeds getracht verband te leggen tussen de luchtconcentratie en de verschillende reactieverschijnselen van het organisme. Deze beide facetten zijn door twee verschillende instanties onafhankelijk van elkaar onderzocht. Pas achteraf kon het bestaan van relaties worden onderzocht.

In hoofdstuk IV is uitvoerig aangetoond, dat vele factoren in deze interactie meespelen, en dat, naarmate de luchtconcentraties lager zijn, deze factoren een relatief belangrijker plaats innemen. Men kan dus nooit zeer hoge correlaties verwachten bij onderzoeken over de industriële lood-intoxicatie, die immers een chronische intoxicatie bij uitstek is. Door additioneel positief of negatief werkende factoren zal vooral voor een individu de correlatie vaak zeer gebrekkig kunnen zijn, maar door nivellering der invloeden mag men bij beschouwing van groepen een sterker verband tussen de mate van luchtverontreiniging en de reactie van het organisme verwachten.

De *technisch-hygiënische gegevens*, zoals die uit het onderzoek van T.N.O. resulteerden, dienen met reserve te worden beschouwd, niet omdat

de metingen als zodanig minder juiste uitkomsten op zouden leveren, maar aangezien het steeds een waagstuk mag heten de uitkomsten van een aantal metingen, in een bepaalde periode op één werkplek verricht, representatief te stellen voor de gemiddelde luchtconcentratie, waaraan de werknemer op deze werkplek niet alleen in de onderzoeksperiode blootstaat, maar ook in de tijd daarvoor blootgestaan heeft. Men moet hier met schattingen, mede op grond van ervaring, volstaan. Het was daarom niet mogelijk per individu een nauwkeurige expositie-intensiteit te berekenen. De onnauwkeurigheid kon gedeeltelijk worden opgeheven door de luchtconcentraties te classificeren en de correlatie tussen de naar klassen ingedeelde expositie-intensiteit en de reactie van het organisme te onderzoeken.

Hoewel de bedrijven A en B ongeveer even groot waren en bijna dezelfde producten (bij B was geen loodwitafdeling) maakten, was de onderlinge ligging der werkruimten zeer verschillend. In bedrijf A stonden de ruimten waar lood werd verwerkt, vaak in verbinding met de afdelingen voor loodvrije pigmenten. In deze laatste afdelingen werd dan ook lood aangetoond. Dit bemoeilijkt de scheiding der werknemers in onderling goed afgegrensde expositieklassen; er is een sterke menging van expositie. De arbeiders uit „officieel” loodvrije of loodarme afdelingen lopen een moeilijk af te grenzen risico. De gemiddelde expositie-intensiteit van vele werknemers wordt er door verhoogd. Het bedrijf B daarentegen omvatte enkele afzonderlijk staande gebouwen, ruimtelijk ver gescheiden. Er was dus weinig vermenging van arbeiders uit verschillende expositieklassen.

Voor de technische diensten van beide bedrijven moest een schatting der expositie worden gemaakt. De werknemers uit deze dienst zijn discontinu geëxposeerd en de beste schatting van hun gemiddelde expositie-intensiteit leek de klasse E_2 . Voor bedrijf A zal deze expositie hoger gelegen hebben dan voor bedrijf B, omdat de werknemers uit de technische dienst van het laatste bedrijf relatief langere tijd aan nagenoeg loodvrije atmosfeer (werk in productie-afdelingen met klasse E_1) waren blootgesteld. Doordat de klassen E_3 en E_4 in bedrijf A sterker waren vertegenwoordigd dan in bedrijf B, zal ook hierdoor de expositie van de technische dienst in bedrijf B lager zijn.

Op grond van het voorgaande is dus te verwachten, dat de gegevens over de luchtverontreiniging van bedrijf B het beste de werkelijke situatie zullen benaderen, en dat de gegevens van de E_2 -klasse uit dit bedrijf gunstiger zullen liggen dan die van de E_2 -klasse uit bedrijf A.

De expositieduur werd berekend op grond van de beroepsanamnese. Welke factoren hierop invloed kunnen uitoefenen is reeds in hoofdstuk IV uiteengezet.

4.2. Ook het *medische onderzoek* behoeft enige algemene bespreking. Dit onderzoek hield een momentopname in. Er waren geen gegevens be-

kend over het verloop van de waargenomen verschijnselen, dat immers voor beoordeling van de reactie van een individu juist zo belangrijk is.

Ook deze gegevens zullen dus vooral moeten worden gezien als dienstig aan collectieve diagnostiek. De individuele variatie treedt op de achtergrond. Een reden te meer hiervoor ligt in het feit, dat de subjectieve gegevens niet geïnterpreteerd konden worden tegen kennis van de achtergronden van de persoon. Een bedrijfsarts die de mensen kent, zal een voor de onderzoeker gelijkwaardig symptoom bij de ene werknemer terecht als van groter belang achten dan bij de andere. Indien dan ook uit de resultaten geen correlatie tussen de subjectieve gegevens en de expositie blijkt, dient bedacht te worden, dat dit alleen geldt voor de situatie van het onderzoek: kortdurend contact tussen onderzoeker en onderzochte, die voor elkaar onbekenden waren. Een manco bij de bewerking der gegevens was, dat geen subjectieve en objectieve gegevens beschikbaar waren, verkregen bij onderzoek van een niet aan lood geëxponeerde, overigens gelijkwaardige bevolkingsgroep.

4.3. Wel was een *contrôlegroep* beschikbaar voor haemoglobinegehalte, coproporphyrinurie, basophilie en reticulocytose. Het beschreven onderzoek leerde ook weer de betrekkelijkheid van deze „norm”.

In hoofdstuk X is reeds uitgesproken, dat de onderzochte *contrôlegroep* niet geheel representatief zou kunnen zijn voor alle werknemers uit de loodverwerkende industrieën. Dit is door dit onderzoek bewaarheid. Het haemoglobinegehalte van de niet of nagenoeg niet aan lood geëxponeerde werknemers uit de bedrijven A en B was 1 à 1.5 g % lager dan de „norm”. De basophilie, reticulocytose en coproporphyrinurie waren al dan niet significant weliswaar naar rechts verschoven, maar in een absoluut geringe mate, zodat het deficit in haemoglobinegehalte hiermede zeker niet in verband mag worden gebracht als zijnde veroorzaakt door verhoogde loodopname. Inderdaad lag de sociale positie van de werknemers uit bedrijf A en B duidelijk lager dan die van de personen uit de *contrôlegroep*.

4.4. De leeftijdsverdeling der beide bedrijven verschilt niet, maar wel is de *expositieduur* in bedrijf B in het algemeen langer dan in bedrijf A. Dat dit samenhangt met de relatief gunstiger expositie-intensiteit in bedrijf B lijkt niet waarschijnlijk, daar steeds weer blijkt, dat de mate van reactie van het lichaam op lood onafhankelijk is van de duur der blootstelling, indien de aanvangsphase doorstaan is. Dit komt in alle gegevens tot uiting. In hoofdstuk VII is aangetoond, dat de *expositieduur* van de eerste gevallen van loodintoxicatie in pigmentfabrieken voor het merendeel korter dan een jaar is (mediaan $4\frac{1}{2}$ mnd). Een gedeelte der tewerkgestelden krijgt dus na betrekkelijk korte tijd een manifeste intoxicatie, die tot medische behandeling en werkstaking noopt. Wordt deze periode overwonnen, hetzij via een klinisch manifeste intoxicatie, hetzij via een ongemerkt

optredende verhoging der reactieverschijnselen, dan treedt er een labiel evenwichtsniveau op, dat in zijn hoogte primair wordt bepaald door de expositie-intensiteit en niet door de -duur.

Deze ervaringen op grond van een transversaal onderzoek sluiten zich geheel aan bij die van het in hoofdstuk XI beschreven longitudinaal onderzoek. Er mag dus een rechtstreeks verband worden gelegd tussen de gemeten luchtconcentratie en de te verwachten beïnvloeding der gezondheidstoestand, zulks in tegenstelling tot bijvoorbeeld bij onderzoeken over de silicosis. De onafhankelijkheid van de expositieduur geldt niet voor de eerste aanlooptijd (zie XI); in het onderzochte materiaal komt dit niet uit, daar hiervoor te weinig gegevens beschikbaar waren. Of deze onafhankelijkheid ook geldt voor zeer hoge expositie, kan niet uit de gegevens afgeleid worden. Het is denkbaar, dat de opgenomen dosis per dag zo hoog wordt, dat cumulatie en uitscheiding tekortschieten. In deze gevallen zal echter een spoedig optredende manifeste intoxicatie de expositie doen afbreken. Het beschreven onderzoek, zowel in dit hoofdstuk als in hoofdstuk XI, heeft echter juist betrekking op personen die niet aan manifeste intoxicatieverschijnselen (in de zin der Ongevallenwet) lijden, maar voor een deel toch duidelijke tekenen van verhoogde loodopname tonen (intoxicatie in farmacologische, respectievelijk klinische zin).

4.5. Bij de opzet van het onderzoek lag het van meet af in de bedoeling, na te gaan welke aan de mens gevonden grootheden het beste *correleerden* met de onafhankelijk hiervan bepaalde *expositie* (-intensiteit en -duur). Drie categorieën van gegevens konden naar deze vraagstelling worden onderzocht: de subjectieve gegevens, de bij lichamelijk onderzoek gevonden objectieve gegevens en de met laboratoriummethodieken gemeten reactieverschijnselen der haematopoese.

Het ging dus om de vraag welke medische gegevens het best de mate van verhoogde loodopname van een individu of van een groep zouden aangeven.

4.5.1. Het feit, dat het aantal genoteerde *subjectieve gegevens*, alsmede de aard hiervan, voor beide bedrijven zeer weinig uiteenlopen, doet al vermoeden, dat er geen of weinig verband zal bestaan tussen het voorkomen van deze subjectieve gegevens en de expositie, daar de bedrijven A en B in deze laatste wel verschillen. Inderdaad blijkt er geen correlatie te bestaan tussen de subjectieve gegevens en de expositie-intensiteit. Het verband met de expositieduur kan worden verklaard uit het feit, dat oudere personen significant meer klachten tonen dan jongere, wat niet samen blijkt te hangen met de werkzaamheden. De aard der klachten blijkt evenmin als het aantal een parameter te zijn voor de expositie. Er mag enige aanwijzing zijn, dat het aantal in de E_3 - en E_4 -klasse iets hoger ligt, dit niet significante verband is te zwak om houvast te geven bij screening van een groep werknemers.

Er is reeds op gewezen, dat deze conclusies gelden voor de onderzoek-situatie. Een met de onderzochten bekend medicus zal door afwegen van aard en ernst der klachten tegenover vroegere gegevens misschien wel enige aanwijzingen krijgen ten aanzien van beïnvloeding der gezondheids-toestand door lood. Ook dan echter zal de correlatie zwak zijn, zodat de voorspelbaarheid gering is.

4.5.2. Niet anders staat het met de *bij lichamelijk onderzoek gevonden afwijkingen*. Ook hier is geen betrouwbare indicator gevonden voor de expositie. Wel komen zowel loodzoon als coloriet alleen voor bij de aan lood geëxponeerden, vooral in de E_3 - en E_4 -klasse, maar het aantal is relatief te gering om bij screening de sterkst geëxponeerden te onderkennen. De aanwezigheid van coloriet blijkt bijna steeds samen te gaan met duidelijk verlaagd haemoglobinegehalte. Dit behoeft niet op een rechtstreeks causaal verband te wijzen, daar beide kunnen samenhangen met verhoogde loodopname.

Duidelijk komt in het beschreven onderzoek uit de verwarrende invloed van de aanwezigheid van gebitprothesen; de mogelijkheid tot het voorkomen van loodzomen bestaat dan immers niet meer. Dit maakt het des te moeilijker de aanwezigheid van een loodzoon als indicator voor de expositie te gebruiken. Een groot aantal der werknemers had een zeer slecht gebit: caries, pyorrhoea. Een zorgvuldige reiniging der tanden (LANE, 1949; HOLMQVIST, 1952) zou nodig geweest zijn om met voldoende zekerheid geringe aanduidingen van loodzomen op te sporen. Dit is in het beschreven onderzoek niet geschied.

Onderzoek naar extensorenzwakte leverde geen nut op; de vijf waargenomen gevallen waren dubieus en hingen deels samen met polsaandoeningen. De reflexanomalieën berustten in een aantal gevallen op een doorstane poliomyelitis. Ook de aanwezigheid van tremor bij personen die even uit hun werk werden gehaald om voor een hun onbekende onderzoeker te verschijnen, leverde geen aanwijzingen op, dat hier van enig verband met de mate van loodopname kon worden gesproken.

Aanvankelijk werd aan de werknemers gevraagd of ze een metaalsmaak waarnamen. Dit bleek vaak het geval te zijn, maar bijna steeds werd aangegeven, dat deze metaalsmaak optrad zo gauw de personen een werkruimte betraden, waarbij de smaak in verschillende afdelingen verschillend was. De waargenomen metaalsmaak berustte op het proeven van exogeen in de mondholte toegevoerde pigmenten, ook niet-loodhoudende (bijvoorbeeld Bremer-groen = $\text{Cu}(\text{OH})_2$). De gegevens omtrent de frequentie werden daarom niet in de bewerking opgenomen. Bij werkende arbeiders in pigmentfabrieken zegt de aanwezigheid van metaalsmaak dus niets of weinig omtrent reactie op endogeen in de mondholte gebrachte loodverbindingen.

Het feit, dat er geen verband werd gevonden tussen de expositie

en de systolische of diastolische bloeddruk, pleit niet tegen de mogelijkheid, dat verhoogde loodopname tot verhoogde bloeddruk zou kunnen leiden. Het strijdt niet tegen de mening uit V-1, dat langdurige expositie aan hoge concentraties op den duur tot hypertensie kan leiden, indien een of meer acute intoxicaties hieraan voorafgegaan zijn. Al werd bij de personen die een intoxicatie doorstaan hadden, geen hogere bloeddruk gevonden, personen die na een intoxicatie het bedrijf hadden verlaten, konden niet worden onderzocht. De resultaten van dit onderzoek laten slechts als conclusie toe, dat bij een zodanige expositie (naar -intensiteit en -duur) als in deze bedrijven werd gevonden, een bloeddrukverhoging als gevolg van verhoogde loodopname niet is aangetoond.

4.5.3. De derde mogelijkheid om op grond van het medisch onderzoek tot een parameter te komen voor de mate van luchtverontreiniging, is gelegen in het *laboratoriumonderzoek*. Volgens in voorgaande hoofdstukken beschreven methoden werd van elke persoon het haemoglobinegehalte, de coproporphyrinurie, de basophilie en de reticulocytose bepaald, waardoor een inzicht kon worden verkregen in de mate van reactie der haematopoese. Quantitatieve bepaling der coproporphyrine- of looduitscheiding werd niet verricht, daar op deze methoden geen bruikbaar screening-onderzoek kan worden gebaseerd (zie V-5, V-7).

In tegenstelling tot de in 4.5.1. en 4.5.2. besproken facetten bleek afname van haemoglobinegehalte en toename van coproporphyrinurie, basophilie en reticulocytose voor beide bedrijven significant te correleren met verhoging van expositie-intensiteit. De correlatie-coëfficiënten liggen voor bedrijf B hoger dan voor bedrijf A. Dit houdt verband met het feit, dat voor bedrijf B de afgrenzing in expositie-intensiteitsklassen beter mogelijk was dan voor bedrijf A, alsook dat voor bedrijf A de klasse E_2 meer de klasse E_3 benadert dan voor bedrijf B het geval is. In het voorgaande werd reeds vastgesteld, dat de expositie-intensiteit voor klasse E_2 in bedrijf A hoger zou liggen dan voor klasse E_2 in bedrijf B (zie 4.1.). Dit komt tot uiting in de laboratoriumgegevens. De technische dienst en de productieafdelingen uit klasse E_2 van bedrijf B staan er gunstiger voor dan die van bedrijf A. Het feit, dat klasse E_1 in bedrijf A veel minder personen omvat dan klasse E_1 in bedrijf B, beïnvloedt de hoogte van de correlatie-coëfficiënten voor bedrijf A eveneens nadelig.

Voor beide bedrijven is de correlatie tussen de coproporphyrinurie en de expositie-intensiteit het sterkst. Dit vindt zijn oorzaak in het feit, dat de coproporphyrinurie reeds reageert op een matige verhoging der luchtconcentratie, in tegenstelling tot de andere verschijnselen (E_2 -B). De verdeling der coproporphyrinurie voor een groep personen is dus de beste parameter voor hun expositie-intensiteit (over hun gehele expositieduur gemiddeld). Het feit, dat ook in klasse E_3 wel enkele lage coproporphyrinewaarden werden gevonden, berust, vooral gezien in samenhang met de in XI

beschreven waarnemingen, wellicht eerder op een onjuiste klasse-indeling door onjuiste schatting der expositie-intensiteit dan op een falen der coproporphyrinurie als indicator voor verhoogde loodopname. De in XI gestelde conclusie, dat verhoogde coproporphyrinurie-uitscheiding slechts aangeeft dát er verhoogde loodopname is, maar niet in welke mate deze optreedt, behoeft aanvulling. Deze conclusie geldt immers voor beoordeling van een individu. Bij onderzoek van een groep geëxponeerde personen blijkt de verdeling der coproporphyrinewaarden wel degelijk iets te zeggen over de hoogte van de loodopname. De verdeling van de coproporphyrinurie van een groep werknemers geeft dus een indruk van de gemiddelde expositie-intensiteit van deze groep. Hiermede is dus een methode gevonden om zonder veel moeite een indruk te krijgen van de gemiddelde luchtverontreiniging, waaraan een groep personen is blootgesteld. Het moet dus ook mogelijk zijn een gemiddelde coproporphyrine-uitscheiding aan te geven, die correspondeert met de maximaal toelaatbare luchtconcentratie (M.T.C.).

Ook nu werd gevonden, dat de reactie der haematopoese weinig afhankelijk is van de expositieduur. Het labiele niveau (zie XI) wordt voornamelijk bepaald door de intensiteit van het dagelijks contact met lood, en minder door de duur van deze expositie.

4.6. Vergelijking der gegevens van de bedrijven A en B ten aanzien van de reactieverschijnselen der haematopoese in afhankelijkheid der expositie-intensiteit (laatste kolom tabel 38 en tabel 39) maakt het mogelijk, een reeks op te stellen van toenemende beïnvloeding door lood: $E_1A = E_1B \rightarrow E_2B \rightarrow E_2A \rightarrow E_3A = E_3B \rightarrow E_4A = E_4B$. Tussen de gegevens van E_2A en E_2B werd immers een significant verschil gevonden ten gunste van E_2B .

Het valt op dat in klasse E_2B het haemoglobinegehalte, de basophilie en de reticulocytose nog „normaal” zijn, terwijl de coproporphyrinurie reeds is gestegen. In klasse E_2A zijn ook de eerste waarden gedaald, respectievelijk toegenomen. Indien ten doel wordt gesteld daling van het haemoglobinegehalte als teken van functiestoornis (intoxicatie in klinische zin) te voorkomen, moet de maximaal toelaatbare concentratie voor lood ergens tussen de expositie-intensiteiten voor E_2B en E_2A liggen.

Uit de gegevens van T.N.O. kon worden berekend, dat de E_2B -groep gemiddeld aan luchtconcentraties tussen 0.05 en 0.10 mg Pb/m³ was geëxponeerd (gem. 0.07 mg Pb/m³); de E_2A -groep bleek sterker geëxponeerd, gemiddeld aan 0.10 mg Pb/m³.

Daar niet bekend is hoeveel lood via de tractus digestivus door de onderzochte personen werd opgenomen als additionele factor, pleiten deze gegevens er voor de *maximaal toelaatbare concentratie* (M.T.C.) zeker niet hoger dan 0.15 mg Pb/m³ en eerder nog lager te stellen: 0.1 mg Pb/m³.

De gegevens spreken zich uit tegen verhoging der M.T.C. tot 0.2 mg

Pb/m³, zoals in 1957 in Amerika is aanvaard, zeker voor de situatie zoals die in de Nederlandse pigmentfabrieken geldt: betrekkelijk kleine bedrijven met slechte tot matige hygiëne. De steeds noodzakelijke veiligheidsmarge wordt door deze verhoging der M.T.C. te klein (zie IV).

De personen ($n = 30$) die vroeger een intoxicatie hadden doorgestaan, werkten toen voor het grootste deel in afdelingen waar tijdens het onderzoek concentraties > 0.15 mg Pb/m³ gemeten werden, zeven van hen echter in een op het moment van onderzoek betrekkelijk „gunstige” afdeling. Hoewel de factoren die tot het ontstaan van deze intoxicaties hebben bijgedragen, nu niet meer kunnen worden achterhaald, pleit dit gegeven in ieder geval niet voor verhoging der M.T.C.-waarde.

Daar de luchtverontreiniging in de bedrijven A en B voor het grootste deel werd veroorzaakt door het verwerken van Pb-chromaat, geven de gevonden gegevens geen enkele steun aan de opvatting, dat Pb-chromaat minder toxisch zou zijn dan andere loodverbindingen (zie IV).

4.7. Wil men door eenmalige screening van een groep geëxponeerde personen een indruk krijgen van de mate van beïnvloeding van het organisme in samenhang met de expositie-intensiteit, dan zal men niet te doen hebben met groepen die kunstmatig zijn samengesteld op grond van hun gemiddelde expositie-intensiteit. Onder de werknemers zullen personen met langer en korter durende expositie zijn, maar vooral ook werknemers, die vroeger in een andere afdeling aan een andere situatie blootgesteld zijn geweest. Daarom zijn ook de in 4.5. besproken gegevens gecorreleerd met de *recente expositie-intensiteit*, d.w.z. met de luchtconcentratie (weer in klassen ingedeeld) zoals die ten tijde van het onderzoek bestond.

De E_{r1}-klassen zijn groter dan de E₁-klassen, doordat vanuit hogere klassen personen naar loodvrij werk waren overgeplaatst. De E_r-klassen zijn dus „ongezuiverd”.

Een overeenkomstige vraag als in 4.5. besproken, kan ook nu weer worden gesteld: wat is de beste indicator voor de recente expositie? De subjectieve en objectieve gegevens laten ook nu geen verband zien. Wel echter de reactieverschijnselen der haematopoese. De correlaties voor bedrijf B zijn alle sterk significant, die voor bedrijf A niet meer wat het haemoglobinegehalte en de reticulocytose betreft. De reeds kleine groep ($n = 5$) uit klasse E₁A is nu immers zeer inhomogeen geworden door de toevoeging van een even grote groep komend uit hogere E-klassen (gedeeltelijk intoxicatiegevallen), terwijl verder nog hetzelfde geldt als in 4.5.2. is besproken.

Ook nu weer blijkt de coproporphyrineverdeling de beste parameter te zijn voor de expositie-intensiteit.

4.8. De M.T.C. voor lood ligt volgens het voorgaande tussen de gemiddelde expositie-intensiteiten voor groep E₂B en groep E₂A. In 4.5. is aangegeven dat het mogelijk is uit dit gegeven een inzicht te krijgen in de

maximaal toelaatbare gemiddelde coproporphyrinurie voor een groep personen. De gemiddelde coproporphyrinurie voor groep E₂B is 2.5, voor groep E₂A 3.3 schaaldelen volgens DONATH. De maximaal toelaatbare grens voor de gemiddelde coproporphyrine-uitscheiding zal dus ongeveer 2.5 zijn, welke uitscheiding overeenkomt met een luchtverontreiniging van 0.05–0.10 mg Pb/m³ onder de heersende hygiënische omstandigheden.

4.9. Bij bijna alle onderzochte personen werd nagegaan of de urine positief reageerde op *albumen* of *suiker*. Enkele malen werd een positieve albumenreactie gevonden, in geen enkel opzicht correlerend met de expositie-intensiteit. Dit is in tegenstelling met de ervaring van DREESEN (1943) maar stemt overeen met die van BAADER (1958) (zie V-8). Positieve reductie werd niet waargenomen.

5. *Samenvatting.*

In twee pigmentfabrieken werden metingen van de luchtverontreiniging door lood verricht en alle werknemers (totaal 161 personen) medisch onderzocht. Het bleek dat de subjectieve gegevens en de bevindingen verkregen door lichamelijk onderzoek niet correleerden met de expositie. Er bestond daarentegen wel een significante correlatie tussen verhoging van expositie-intensiteit en daling van haemoglobinegehalte, stijging van coproporphyrine-uitscheiding, toename van aantal basofiel gekorrelde erythrocyten en reticulocyten. Bij onderzoek van groepen bleek de semi-quantitatieve bepaling der coproporphyrinurie de beste indicator te zijn voor de expositie-intensiteit.

Geen der reactieverschijnselen van het organisme correleerde met de expositieduur, indien de aanvangsphase was overschreden.

De maximaal toelaatbare concentratie voor lood dient zeker niet bij de heersende hygiënische situatie te worden verhoogd tot boven 0.15 mg Pb/m³, indien daling van het haemoglobinegehalte voorkómen moet worden.

Als maximaal toelaatbare grens voor de gemiddelde coproporphyrine-uitscheiding van een groep geëxponeerde personen kan de waarde 2.5 schaaldelen volgens DONATH worden aangegeven.

HOOFDSTUK XIII

ONDERZOEK VAN DE GEZONDHEIDSTOESTAND IN VERSCHILLENDE LOODVERWERKENDE BEDRIJVEN

1. De *doelstelling* van het onderzoek was, door eenmalige observatie van werknemers in verschillende bedrijven een indruk te verkrijgen van de beïnvloeding van hun gezondheidstoestand door hun beroepscontact met lood.

2. De *werkwijze* was als volgt:

In tabel 42 is aangegeven het aantal werknemers dat per bedrijf(sgroep) is onderzocht, alsmede het tijdstip hiervan. Bij de weergave van resultaten zijn in verschillende gevallen gelijksoortige bedrijven samengevoegd, waardoor de afzonderlijke bedrijven niet meer kunnen worden herkend. De gegevens van loodwitfabriek B hebben betrekking op een doorsnee van het in XI met B aangeduide bedrijf.

TABEL 42. Overzicht van bij het transversaal onderzoek betrokken aantal bedrijven en werknemers.

Aard van bedrijf(sgroep)	Aantal onderzochte bedrijven	Aantal onderzochte personen	Tijdstip van onderzoek
grote pigmentfabrieken	2	161	Nov. '57, Mrt. '58
loodwitfabriek B	1	32	April '56
kleine pigmentfabrieken	2	29	Mrt. '58
kleine accufabrieken	3	36	April '57, Jan. '58, Mrt. '58
loodbranderijen	3	36	Juni '56, Sept. '57, Mrt. '58
scheepswerf(branders)	1	44	Nov. '58
schildersbedrijven	4	66	Sept. '57, Jan. '58, Oct. '58, Dec. '58
classificeerders	2	37	Dec. '58, Jan. '59
drukkerijen	2	53	Sept. '57
keramische bedrijven	2	9	Oct. '57
verffabriek, afd. plamuur	1	10	Sept. '58
	23	513	April '56—Jan. '59

Het onderzoek had in het algemeen plaats in het betrokken bedrijf, steeds bij al de aanwezige in loodverwerkende afdelingen werkzame personen. Het omvatte bepaling van haemoglobinegehalte, basophilie, reticulocytose en copro-

porphyrine-uitscheiding volgens de vroeger aangegeven methoden. Enkele gegevens betreffende de coproporphyrine-uitscheiding uit een onderzoek, verricht door de afdeling Arbeidsgeneeskunde van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde in 1952—1954, worden ter aanvulling in 3 mede beschouwd.

In verzamelfrafiek 38 zijn de resultaten grafisch weergegeven, waarbij ter vergelijking tevens de groepen E_0 (niet-geëxponeerden), E_{r1} , E_{r2} en E_{r3+r4} (hoofdstuk XII) zijn afgebeeld. Gearceerd is dat gebied, dat bij de contrôle-groep E_0 als „laag normaal”, respectievelijk „hoog normaal” in ongeveer 25% der gevallen voorkomt. Met zwart is aangegeven de range, die buiten het „normale” gebied ligt (zie X). Ter vereenvoudiging zijn verschillende waarden tot klassen samengevoegd.

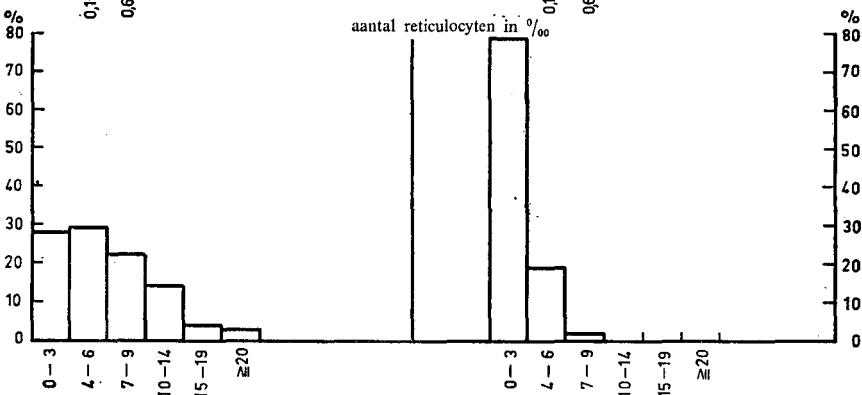
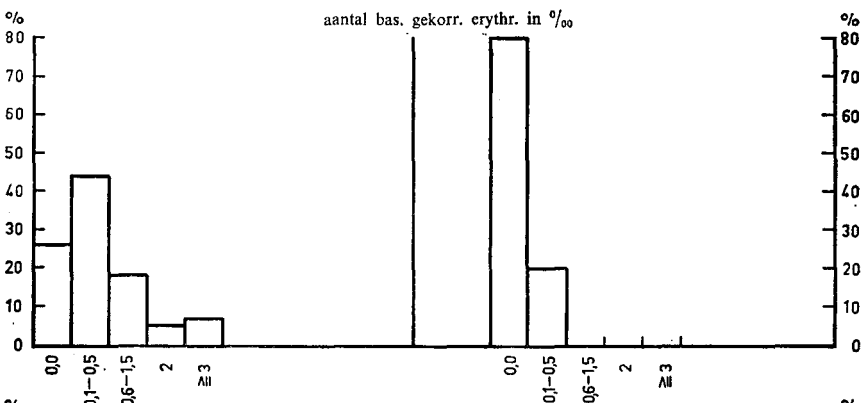
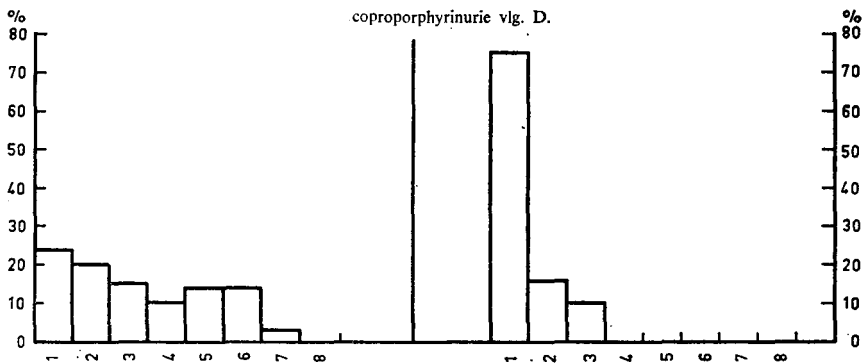
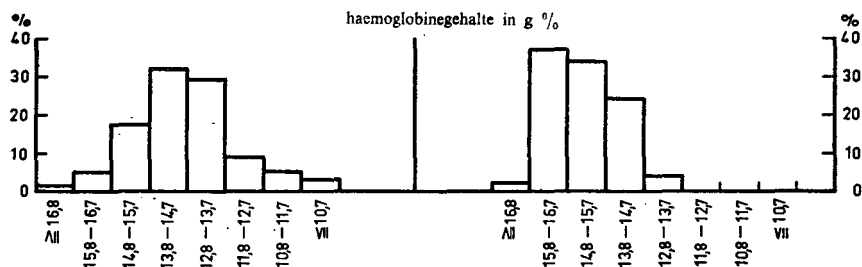
3. De resultaten waren als volgt:

3.1. In figuur 37 zijn weergegeven de frequentieverdelingen van de waarden gevonden bij de gehele onderzochte groep van totaal 513 personen, terwijl ter vergelijking ook de „normale” verdelingen (zie X) zijn ingetekend. Uit deze grafiek blijkt, dat de werknemers uit de loodverwerkende bedrijven duidelijk verschillen van de „norm” in de frequentieverdeling van haemoglobinegehalte, basophilie, reticulocytose en coproporphyrinurie; 17% der personen heeft een $Hb \leq 12.7$ g %, terwijl slechts 23% een $Hb \geq 14.8$ % toont, de waarde, waarboven ongeveer 75% der normalen ligt; de andere verdelingen tonen eveneens een duidelijke verschuiving naar rechts.

3.2. De pigmentfabrieken.

In XI is reeds een beschrijving gegeven van de bereiding van loodwit volgens de kamermethode. Als voorbeeld van bereiding van andere pigmenten kan die van loodchromaat dienen: Aan een oplossing van loodacetaat wordt Na-bichromaat toegevoegd, waardoor een neerslag van chromaatgeel ontstaat. Dit geschiedt in grote mengkuipen. Na aftappen van de bovenstaande vloeistof wordt het neerslag met water uitgewassen, in filterpersen gefiltreerd en geperst. Het verkregen vochtige restant wordt in droogkamers gedroogd. Dit gehele procédé vindt plaats in de „aanzetafdelingen” (afdeling bonte kleuren), waar dus behalve bij de droogkamers en bij het maken der oplossingen weinig of geen mogelijkheid is tot vorming van loodstof. Het gedroogde pigment wordt daarna in de „malerij” door malen op de gewenste korrelgrootte gebracht, dan „afgezakt” (vullen van zakken) en naar de magazijnen vervoerd voor transport. In de malerij en bij het afzakken bestaat er kans op expositie aan droog loodhoudend stof.

In figuur 38 zijn o.a. de uitkomsten weergegeven van onderzoeken in 2 grote pigmentfabrieken (zie XII), loodwitfabriek B (zie XI) en 2 kleine pigmentfabrieken. Uit deze grafieken blijkt, dat de relatieve frequentieverdelingen sterk afwijken van het „normale” beeld. Vergelijking van de grafieken voor verschillende afdelingen van de 2 grote fabrieken: malerij met loodwit- en -stearaatafdeling, aanzetafdeling, technische afdeling en



Werknemers uit loodverwerkende
bedrijven (n = 513)

Niet geëxponeerde
personen (n = 117)

937

Fig. 37

Frequentie-staafdiagrammen voor haemoglobinegehalte, mate van coproporphyrine-uitscheiding, aantal basofiel gekorrelde erythrocyten en aantal reticulocyten bij 513 werknemers uit loodverwerkende bedrijven en bij 117 niet geëxponeerde personen.

afdeling voor productie van niet Pb-houdende verven (bijvoorbeeld Berlijns blauw), doet duidelijk uitkomen, dat aanwezigheid van loodverbindingen in stofvorm de sterkste afwijkingen doet ontstaan.

De kleine pigmentfabrieken en loodwitfabriek B maken alleen loodhoudende pigmenten, terwijl daar de verschillende afdelingen weinig of niet gescheiden zijn: ze gedragen zich als de malerij-afdelingen van de twee grote fabrieken. De doorsnee van bedrijf B is genomen uit een ongunstige periode (April 1956).

In 1953 is nog een andere pigmentfabriek onderzocht ($n = 45$); bij 68% der personen werd toen een coproporphyrinurie van ≥ 5 gevonden, welke verdeling dit bedrijf ongunstig af doet steken tegen de beschreven grote pigmentfabrieken.

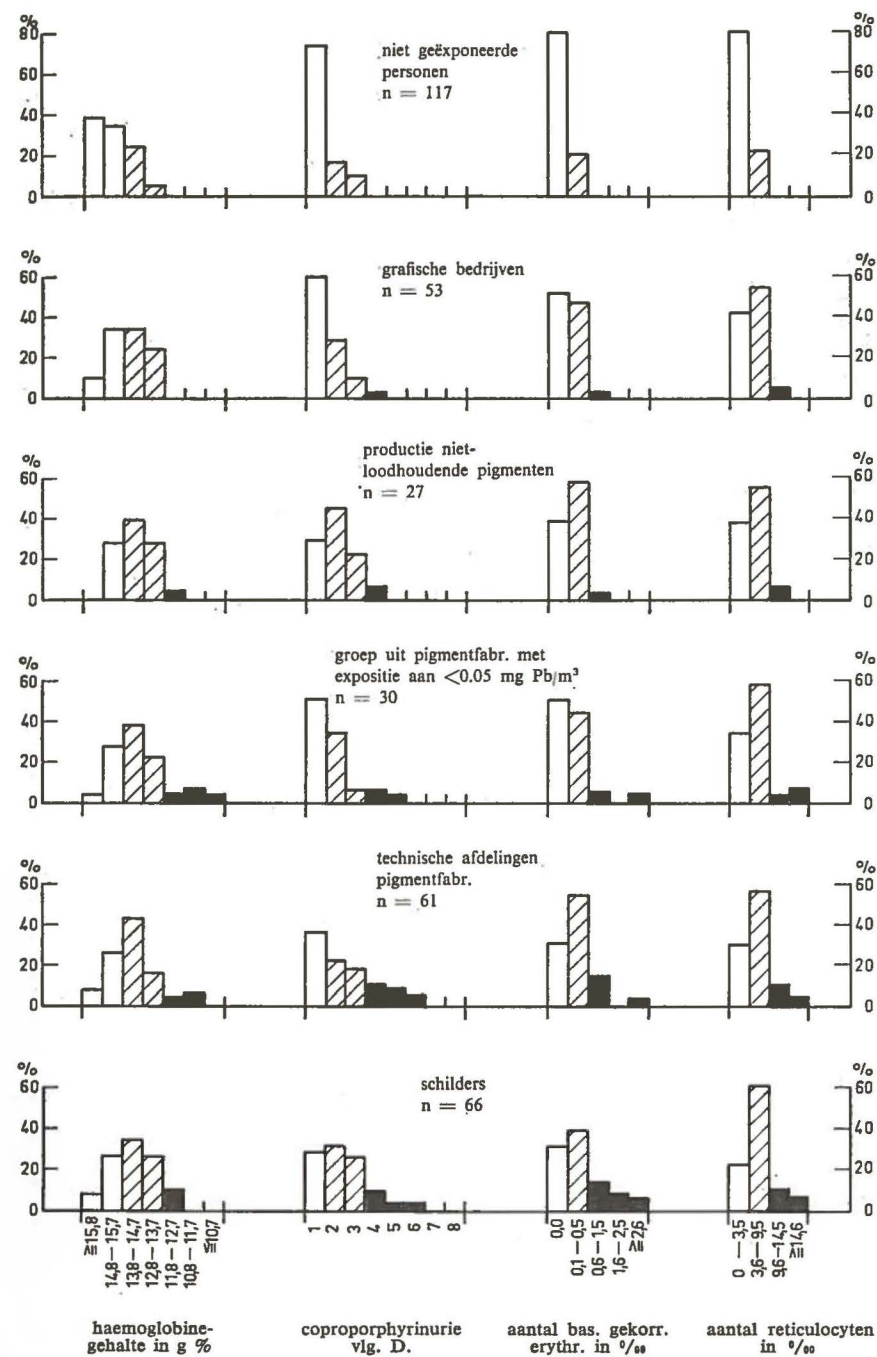
3.3. *De accumulatorenfabrieken*

De productie van lood-accumulatoren kan als volgt beschreven worden: Het uitgangsmateriaal, dat naast lood enkele bijmengsels bevat, wordt gesmolten en uitgegoten tot loden rasters en kogels. De kogels worden in een kogelmolen geoxydeerd tot een mengsel van loodoxyden en daarna met zwavelzuur tot een pasta gemengd. Deze pasta wordt met de hand of machinaal in de rasters gewreven, waarna de gevulde rasters worden gedroogd. Daarna worden de rasters bijgewerkt (knakken, zagen, fraisen) en geassembleerd en met bepaalde isolatiematerialen tot een blok verenigd (montage). De blokken worden vervolgens samengebouwd tot een accu en geformeerd, waarbij gelijkstroom door de accu wordt geleid.

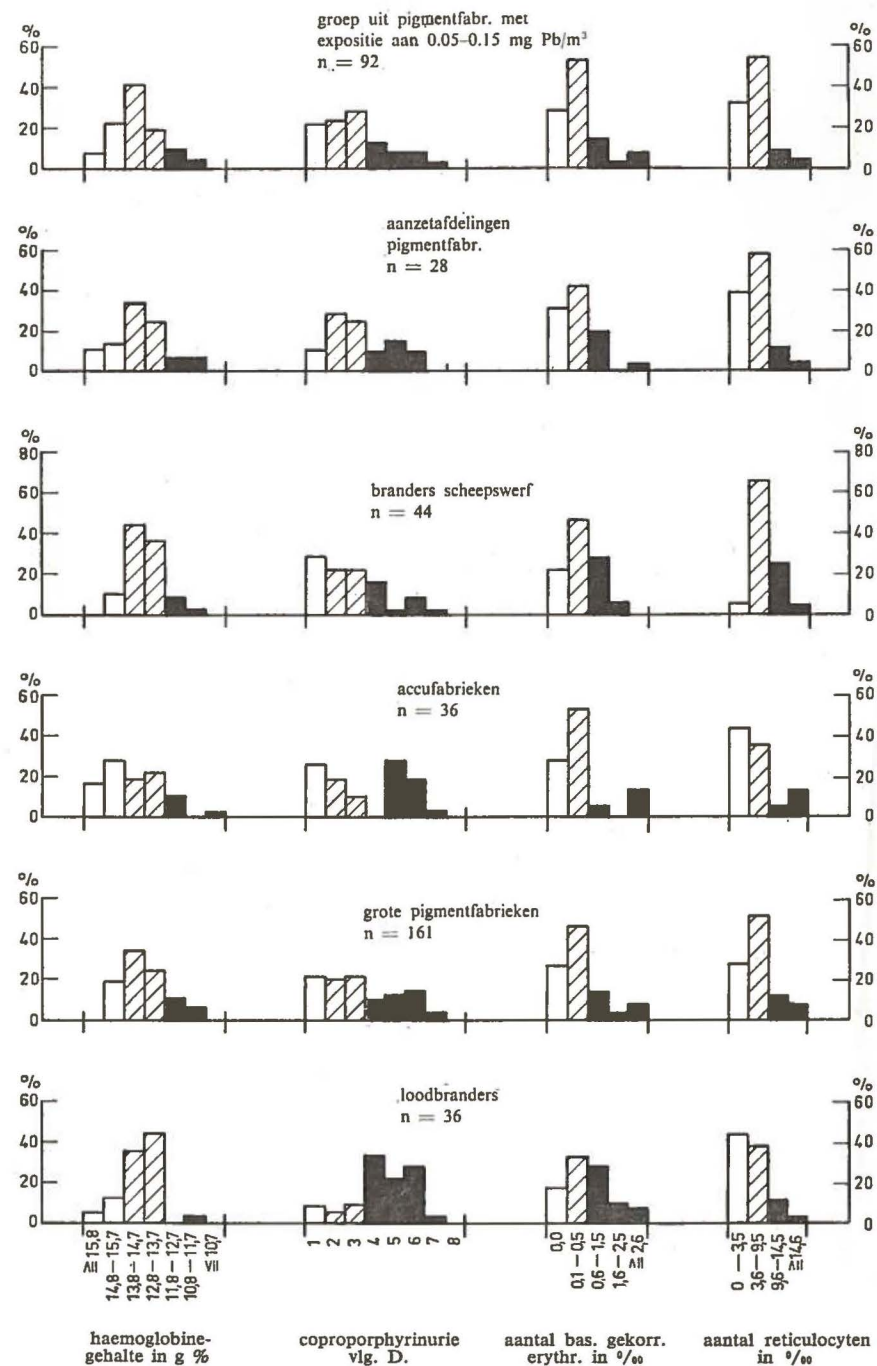
Loodstofproductie vindt hoofdzakelijk plaats bij het leeghalen der molens, het mengen, het pasteren, het drogen en het monteren. De temperatuur bij het gieten is niet hoog genoeg ($< 600^{\circ}\text{C}$) om vorming van PbO -niveaus te veroorzaken.

In figuur 38 zijn de uitkomsten vermeld van onderzoeken in 3 accubedrijven, nl. in twee kleine accufabrieken en één accu-assemblagebedrijf, waar slechts van elders komende blokken tot een accu werden opgebouwd en geformeerd. In dit laatste bedrijf werden bij meting der luchtconcentraties waarden gevonden, die ver beneden de M.T.C. van 0.15 mg Pb/m^3 lagen; de waarden voor Hb, basophilie, reticulocytose of coproporphyrinurie lagen nooit buiten het „normale” gebied, terwijl er slechts een lichte rechtsverschuiving was binnen de „normale” zone. Dit houdt in, dat de toestand in de 2 andere bedrijven ($n = 21$) sterker afwijkend was dan grafiek 38 aangeeft (zie tabel 44 hoofdstuk XIV).

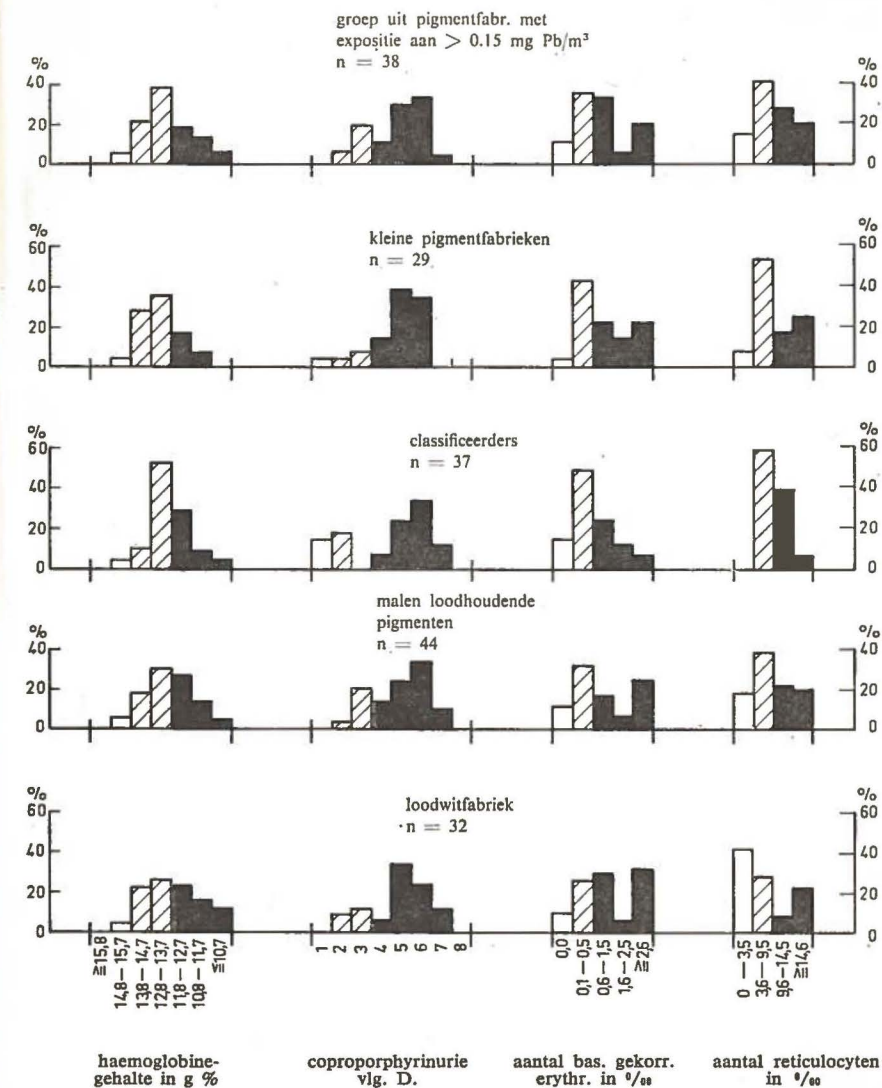
In 1952–1954 is in samenwerking met de Arbeidsinspectie en T.N.O., afdeling Gezondheidstechniek, een onderzoek verricht in 3 grote en 4 kleine accufabrieken in Nederland; de resultaten hiervan werden door de onderzoeker bewerkt. Uit dit onderzoek, dat betrekking had op 263 personen, bleek dat slechts 10% van hen een coproporphyrinurie 1 toonde, 17% 2 of 3, 73% ≥ 4 en 52% ≥ 5 .



988



989



940

Fig. 38

Frequentie-staafdiagrammen voor haemoglobinegehalte, mate van coproporphyrine-uitscheiding, aantal basophil gekorrelde erythrocyten en aantal reticulocyten bij verschillende groepen onderzochte personen.

3.4. Loodbranderijen

In XI is reeds een korte omschrijving der werkzaamheden gegeven. Opname van lood berust voornamelijk op inhalatie van Pb-oxyden, gevormd bij het tot hoge temperaturen verhitten van lood. Het verloten schept meer risico's dan het loodlassen.

Een onderzoek is ingesteld in 3 bedrijven: twee loodbranderijen van chemische bedrijven voor zwavelzuurfabricage, waar slechts het loodlassen (opbouw en reparatie van zuurtorens) voorkwam, en één gespecialiseerd bedrijf, waar voor derden zowel verlood als gelast werd.

Uit figuur 38 blijkt, dat in deze drie bedrijven de coproporphyrinurie, basophilie en reticulocytose duidelijk afwijkend waren met een groot gedeelte der waarden buiten de normale zone, terwijl de verdeling van het haemoglobinegehalte slechts matig naar rechts verschoven was.

Een nadere analyse (niet weergegeven) leert, dat de waarden bij loodlassers minder naar rechts zijn verschoven dan die bij de verloders-loodlassers.

3.5. Scheepswerf (branders).

Branders (= lassers) werkzaam in de scheepsbouw verrichten andere werkzaamheden dan onder 3.4. is aangegeven. Zij lassen en snijden de metalen onderdelen van schepen. Daar deze vooral in het „oude” werk meestal voorzien zijn van lagen loodmenieverten, bestaat kans op inhalatie van loodoxyden.

De expositie is discontinu en hangt sterk af van de verrichte werkzaamheden: „nieuw” werk bij de aanbouw van schepen levert minder risico op dan sloop- en reparatiewerk. De ventilatie kan soms zeer ongunstig zijn en het aanbrengen van kunstmatige ventilatie of het langdurig dragen van maskers levert grote moeilijkheden op.

Op een grote scheepswerf werden 44 personen onderzocht. Er valt een matige rechtsverschuiving der laboratoriumwaarden te constateren (fig. 38).

3.6. Schildersbedrijven

Onderzocht werden uit 5 bedrijven 66 personen: 35 werkzaam in „burgerwerk” (onderhoudsschilders), 15 in de „nieuwbouw” en 16 op een scheepswerf (voor allerlei schilderwerk, niet voor meniën). Expositie aan lood berust hoofdzakelijk op het verwerken van loodhoudend plamuur, dat 12–17% loodwit bevat: ingestie door slechte hygiëne, inhalatie bij het schuren. Bij één bedrijf ($n = 20$), geheel werkzaam in burgerwerk, werd in tegenstelling tot weinig afwijkende haemoglobine- en coproporphyrinuriewaarden bij bijna alle personen een basophilie tussen 1 en 2‰ gevonden. Het totaalbeeld der schilders, als groep beschouwd, vertoont een matige verschuiving naar rechts. Uit door de Chemische Dienst der Arbeidsinspectie beschikbaar gestelde gegevens bleek, dat in 1958 onder

een groep van 30 nieuwbouwschilders bij meer dan 50% een coproporphyrinurie ≥ 4 werd gevonden. In het eigen onderzoek werden de hoogste waarden voor de coproporphyrinurie ook gevonden bij de nieuwbouwschilders.

3.7. *Classificeerders*

Deze groep kan in de scheepsbouw- en scheepsreparatiebedrijven aan hoge loodexpositie zijn blootgesteld. De werkers zijn o.a. belast met het meniën of het van een menielaag ontdoen (branden, fraisen, krabben, tollen) van de scheepswanden. Het is in het algemeen vuil werk, dat door kleine bedrijven als onderaannemer voor grote werven wordt verricht. Veelal ongeschoolde arbeidskrachten, werkend in hoog tempo, onder slechte hygiënische omstandigheden, zonder of nagenoeg zonder medisch toezicht, lopen bij deze werkzaamheden grote kans op te hoge loodopname.

De onderzochte groep van 37 personen behoorde tot twee kleine bedrijven. De gegevens van het ene bedrijf ($n = 26$) vielen ongunstiger uit dan van het andere ($n = 11$), wat samenhang met de aard van het in de laatste maanden verrichte werk.

Het totaalbeeld steekt ongunstig af bij de meeste andere onderzochte groepen.

3.8. *Grafische bedrijven.*

Onderzocht werden 53 personen uit twee grafische bedrijven, nl. een handels- en een boekdrukkerij: monotype-gieters (7), zettters (24), stereotypieur (1), loodsmelter (1), drukkers (16) en overig personeel (4). Expositie aan loodstof is mogelijk bij het monotype-gieten (afscheppen van loodoxyden van loodbad), zetten (stof in letterkasten, manueel contact), stereotypewerk (zagen van loden platen) en bij het loodsmelten (loodoxyden). De temperatuur bij het gieten en smelten is te laag om gevaar voor vorming van PbO-damp op te leveren. De drukkers komen praktisch niet met de letters in aanraking. Uit figuur 38 blijkt, dat bijna alle waarden binnen de „normale” range liggen, al is er een rechtsverschuiving binnen het normale gebied. Nadere analyse leert, dat de drukkers dezelfde geringe afwijkingen hebben als het overige personeel.

In 1953 werd een bedrijf onderzocht, waarvan de gegevens vergelijkbaar zijn met de bovenstaande: $n = 22$, coproporphyrine-uitscheiding 19 maal ≤ 2 , 2 maal 3, 1 maal 4.

3.9. *Overige bedrijven.*

Onderzocht werden twee kleine keramische industrieën: een pottenbakkerij en een tegelfabriek, waar nog gewerkt werd met niet gefritte glazuren, waarbij expositie voornamelijk aan Pb_3O_4 mogelijk was. Bij de 9 onderzochte personen werden duidelijke afwijkingen van de „normale” waarden gevonden.

In een grote verffabriek werd een onderzoek ingesteld in de afdeling ($n = 10$) waar loodhoudend plamuur werd bereid: bij de daar werkende personen was het haemoglobinegehalte „normaal”, de coproporphyrinurie in 2 gevallen ≥ 4 , terwijl de basophilie en de reticulocytose binnen de „normale” range lagen.

4. Discussie

4.1. De in het voorgaande vermelde gegevens berusten op transversale onderzoeken, dat wil zeggen dat er éénmaal een doorsnee-onderzoek werd verricht, waarbij de reactie op lood werd beoordeeld aan de mate van beïnvloeding der haematopoese. Deze reactieverschijnselen geven immers een redelijk goede indruk van de expositie-intensiteit en laten een beoordeling toe of er klinische intoxicatie, i.c. een verlaagd haemoglobinegehalte aanwezig is of verwacht kan worden. Op deze wijze wordt een indruk verkregen van de gezondheidstoestand in de Nederlandse loodverwerkende bedrijven, voor zoverre deze beïnvloed wordt door beroepscontact met lood. De gegevens laten slechts een *collectieve diagnose* toe: hoe is de reactie van de groep. Individuele diagnostiek is uitdrukkelijk bij dit onderzoek buiten beschouwing gelaten.

De in grafiek 38 vermelde percentages geven een orde van grootte aan. Daar per bedrijf(sgroep) het aantal onderzochten relatief klein is, mag aan de gegeven frequenties geen doorslaggevende betekenis worden toegekend. Evenmin is het geoorloofd de gegeven totaalindrukken direct toe te passen op elk specifiek bedrijf of afdeling: locale situaties kunnen zowel in positieve als negatieve zin afwijken.

4.2. Uit figuur 37 komt duidelijk naar voren, dat, indien daling van het haemoglobinegehalte als criterium wordt genomen, de gezondheidstoestand van de onderzochte populatie ongunstig wordt beïnvloed. Bij 17% der 513 onderzochte personen bestaat er een anaemie ($Hb \leq 12.7$ g %), waarden ≥ 14.8 g % komen betrekkelijk weinig voor.

Het gegeven beeld is vertrokken ten opzichte van de werkelijke totaal-situatie in de loodverwerkende industrie, zeker indien men daartoe ook de drukkerijen en schildersbedrijven wil rekenen, daar onder het onderzochte materiaal relatief veel sterk geëxponeerde personen voorkomen.

4.3. Van 222 personen werkzaam in *pigmentfabrieken* zijn gegevens bekend, dus van meer dan 70% der totale beroepsbevolking in de gehele pigmentindustrie. Er is geen reden te vermoeden, dat de enkele niet onderzochte bedrijven hiervan zullen afwijken (cf. de uitkomsten van het in 1954 onderzochte bedrijf, $n = 45$). Het totaalbeeld van de pigmentindustrie is niet gunstig. Een haemoglobinegehalte boven 14.7 g % is vooral in de kleine fabrieken een zeldzaamheid, terwijl in de twee grote fabrieken de afdelingen met het grootste risico (malen van Pb-houdende pigmenten en bereiding van loodwit) hiermee vergelijkbaar zijn. Door een verder

doorgevoerde taakverdeling en door localisatie van bepaalde procédés in aparte gebouwen, is in grotere bedrijven een differentiatie naar risico beter te verwezenlijken. Binnen de twee grote bedrijven blijkt het mogelijk de verschillende afdelingen te rangschikken volgens afnemende beïnvloeding der gezondheidstoestand: malerij en loodwit- en loodstearaatproductie (droog stof), aanzet- en bonte-kleurenafdelingen (grotendeels nat werk), technische dienst en magazijn (kans op discontinu verhoogde expositie), afdeling voor productie niet-Pb-houdende pigmenten (Berlijns blauw, helio-geenblauw). Ondanks het feit dat naar deze laatste afdelingen personen wegens een doorgemaakte loodintoxicatie (O.W.) of een klinische intoxicatie overgeplaatst waren, bleek de verkregen rangschikking dezelfde te zijn als waartoe men op grond van de luchtverontreiniging door lood zou moeten besluiten.

4.4. In het eigen onderzoek waren slechts drie *accufabrieken* betrokken, onderling sterk verschillend in expositie-intensiteit. De gegeven totaalindruk is derhalve niet typisch voor de gehele accuïndustrie. Het onderzoek in 1952–1954, dat vrijwel de gehele industrie betrof, bracht echter aan het licht, dat ongeveer 50% der coproporphyrinewaarden ≥ 5 was ($n = 263$). De totaalindruk van de accufabrieken is dus ongunstiger dan van de beide grote pigmentfabrieken, maar is toch beter dan voor de malerij en loodwitafdelingen en de kleine pigmentfabrieken geldt.

Of de situatie in 1958 zich ten gunste van 1952–1954 gewijzigd heeft, is niet bekend. Wel maakt DE BRUIN (1959) melding van een aanzienlijke daling van het aantal gevallen van intoxicaties in één accubedrijf.

In de grotere accubedrijven zijn relatief meer personen direct betrokken bij het verwerken van lood dan in de grote pigmentfabrieken. Hoewel hierover geen gegevens uit eigen onderzoek beschikbaar zijn, kan worden verondersteld, dat binnen de accufabrieken de differentiatie in expositie-intensiteit relatief geringer is dan binnen de pigmentfabrieken. De gegevens van de coproporphyrinurie zijn in overeenstemming met de in hoofdstuk VII gegeven conclusie, dat in pigmentfabrieken een relatief klein aantal personen aan hoge expositie-intensiteiten zijn blootgesteld in vergelijking tot de accufabrieken. Deze hogere expositie-intensiteit uit zich in sterker verschuiving naar rechts van de coproporphyrinurieverdeling, kortere expositieduur, voordat een intoxicatie (O.W.) optreedt en een groter aantal kolieken.

4.5. De gegevens betreffende de *loodbranders* tonen, dat een verhoogde loodopname duidelijk aanwezig is en dat het gevaar voor het optreden van manifeste intoxicaties (eventueel als anaemie) niet denkbeeldig is. Toch is opvallend, dat ondanks de sterke rechtsverschuiving voor coproporphyrinurie en basophilie, het haemoglobinegehalte minder sterk afwijkend is. Vermoedelijk hangt dit samen met het feit, dat loodbranders in het algemeen een discontinu verhoogde expositie hebben, waardoor het haemoglobinegehalte minder ver daalt; toch ligt ook hier bijna 50% der

waarden tussen 12.8 en 13.7 g %. Onder de onderzochte personen bleek de beïnvloeding der verloders het sterkst te zijn (langere expositieduur en hogere -intensiteit).

4.6. In de *scheepsbouw* werden drie groepen personen onderzocht: branders, schilders en classificeerders. De eerste twee groepen behoorden tot het personeel der werf en stonden onder geneeskundig toezicht. Verhoogde loodopname was bij de branders aanwezig, wat begrijpelijk is gezien hun expositie (lassen, branden van met menie geverfde platen). De locale situatie kan in zoverre ongunstig zijn, dat in kleine ruimten reparaties moeten worden uitgevoerd. De passende preventie, nl. het vooraf verwijderen van de menielaag door afkloppen, wordt maar zelden toegepast. Door de wisselende omstandigheden is het zeer moeilijk kunstmatige ventilatie tot stand te brengen. De verschijnselen bij de schilders zijn vergelijkbaar met die bij de andere schilders: gering tot matig verhoogde loodopname. Zeer afwijkend van deze beide groepen geschoolde werknemers is de groep der classificeerders, die in „tarief” het „vuile” werk opknappen. Vooral ongunstig is het met een electrisch gedreven „tol” afslijpen van verflagen, soms boven het hoofd van de werknemers. Hygiënische maatregelen werden voor deze groep niet of nauwelijks getroffen.

4.7. De gegevens betreffende de *schilders* tonen, dat de beïnvloeding door lood niet ernstig is. De nieuwbouwschilders hadden duidelijker afwijkingen dan de onderhoudsschilders. De eersten zijn jongere arbeidskrachten, met minder arbeidsdiscipline, langere werkuren (aangenomen werk), die bovendien soms dagen lang hetzelfde werk verrichten (plamuren van nog niet gestelde deuren); hun expositie kan discontinu hoog zijn. De waarneming bij een groep onderhoudsschilders van een tegen de verwachting in hoge basophilie kon niet worden verklaard; een en ander is niet in overeenstemming met de bevindingen bij de andere schilders en bij het totaal der onderzochte personen. Een heronderzoek was niet mogelijk. Methodologische fouten konden niet worden opgespoord.

In een grote verffabriek bleek de aanmaak van loodhoudende plamuur tot licht verhoogde loodopname aanleiding te kunnen geven; het uitgangsmateriaal was hier loodwitpasta, waardoor inhalatie van stof werd beperkt. Waarnemingen bij de productie van menieverven zijn in XI beschreven.

4.8. De twee onderzochte *grafische bedrijven* kwamen bij dit onderzoek zeer gunstig uit, wat volledig overeenstemt met de gegevens uit hoofdstuk VII: loodintoxicatie komt zelden voor in het grafische bedrijf. De lichte verschuiving van de coproporphyrinurie naar rechts binnen het normale patroon (met $2\% > 3$, dit is 1 persoon) wijst op een geringe beïnvloeding. Bij het onderzoek was het een verrassing, dat de drukkers zich niet onderscheidden van de zettters en monotypegieters, hoewel de druk-

kers praktisch niet met lettermateriaal in aanraking kwamen. Nader onderzoek bracht aan het licht, dat de handen der drukkers meer bevuild waren dan die der overige groepen, niet met lettermateriaal, maar met drukinkt. Volgens opgave van de betreffende drukinktproducent bleek de inkt aanzienlijke hoeveelheden loodhoudend pigment en siccatief te kunnen bevatten.

Door dit onderzoek was dus tevens een mogelijkheid tot verhoogde loodopname, voordien bij het bedrijf onbekend, aan het licht gekomen.

4.9. Het is opvallend, dat bij alle onderzoeken, longitudinaal (zie XI) en transversaal, nooit een coproporphyrinewaarde 8 is gevonden. Houdt dit nu in, dat de coproporphyrinurie nooit de 3000 γ /l overschreed? Vermoedelijk niet. De fluorescentie nadert bij stijgende coproporphyrine-concentratie asymptotisch tot een zeker maximum. Een verschil tussen de schaaldelen komt in de lagere waarden zeer duidelijk uit: blauw tot blauwrose. In de schalen 3 tot 7 is ook nog een differentiatie op te merken: de intensiteit van het rood neemt toe. De verschillen in fluorescentie nemen echter af en onderscheid tussen 7 en 8 is nauwelijks meer mogelijk. Vermoedelijk is het aan te bevelen de schaal slechts in 7 gradaties in te delen, waarbij 7 dan overeenkomt met $> 1600 \gamma$ coproporphyrine per l. Daar bij het onderzoek in de industrie geen quantitative bepalingen zijn verricht, ontbreekt de directe bewijsvoering.

4.10. In grafiek 38 zijn o.a. de frequentieverdelingen van de vier reactieverschijnselen der haematopoese bij expositie aan E_0 (niet geëxposeerd), E_{r1} , E_{r2} en E_{r3+r4} (zie XII) weergegeven. De laatste drie groepen zijn derhalve ingedeeld naar recente expositie, dat wil zeggen dat in het verleden sommige personen aan hogere expositie blootgesteld zijn geweest. Het is minder juist de verschillende bedrijfsgroepen te vergelijken met de gezuiverde expositiegroepen (E_1 — E_4), daar in vele gevallen voldoende gegevens omtrent de beroepsanamnese ontbraken. Bovendien omvatten de onderzochte groepen soms personen uit verschillende expositieklassen: bijvoorbeeld de drie accubedrijven, nieuwbouw naast burgerwerk-schilders, chefs naast lager personeel. Scheiding in meer homogene groepen zou de herkenbaarheid der bedrijven vergroten en ook te kleine totaliteiten opleveren.

Wil men dus op basis van de frequentieverdelingen voor E_0 , E_{r1} , E_{r2} en E_{r3+r4} een vergelijking treffen tussen verschillende groepen, dan is dit wel mogelijk, indien men de volgorde meer als een benadering dan als een exacte reeks beschouwt.

Volgens de volgorde in figuur 38 kan een reeks worden opgesteld van de onderzochte groepen naar toenemende beïnvloeding der gezondheids-toestand door lood en naar toenemende expositie-intensiteit:

1. niet geëxposeerde personen
2. grafische bedrijven

3. afdelingen voor productie niet-loodhoudende pigmenten van 2 grote pigmentfabrieken
4. aan $< 0.05 \text{ mg Pb/m}^3$ geëxponeerde personen (pigmentfabrieken)
5. technische afdelingen van 2 grote pigmentfabrieken
6. schilders
7. aan $0.05\text{--}0.15 \text{ mg Pb/m}^3$ geëxponeerde personen (pigmentfabrieken)
8. aanzetafdelingen van 2 grote pigmentfabrieken
9. scheepswerf-branders
10. drie kleine accufabrieken; indien het accu-assemblagebedrijf ($n = 15$) hieruit geëlimineerd wordt (tabel 44 hoofdstuk XIV) verschuift de verdeling sterk naar rechts
11. 2 grote pigmentfabrieken
12. loodbranders
13. aan $> 0.15 \text{ mg Pb/m}^3$ geëxponeerde personen (pigmentfabrieken)
14. 2 kleine pigmentfabrieken
15. classificeerders
16. afdeling voor malen van loodhoudende pigmenten van 2 grote pigmentfabrieken
17. loodwitfabriek B (zie XI)

Al bezitten ook de niet geëxponeerde werknemers niet overal een haemoglobinegehalte dat aan de „norm” voldoet, in de gegeven reeks is het toch duidelijk, dat vanaf 7 een toenemende daling van het haemoglobinegehalte is opgetreden, een daling die berust op een functiestoornis der haematopoese als gevolg van beroepscontact met lood (met uitzondering van 12, dat een grensgeval is), dus een intoxicatie in klinische zin. De daling van het haemoglobinegehalte begint vermoedelijk al bij een expositie aan $< 0.15 \text{ mg Pb/m}^3$. Intoxicaties in de zin der Ongevallenwet treden vooral op in de hogere groepen, waarbij dan ook de accufabrieken gerekend mogen worden, die in de gegeven reeks te gunstig uitkomen.

4.11. De groepen met een recente expositie aan $< 0.05 \text{ mg Pb/m}^3$, $0.05\text{--}0.15 \text{ mg Pb/m}^3$ en $> 0.15 \text{ mg Pb/m}^3$ vertonen bepaalde, min of meer *karakteristieke frequentieverdelingen* van de reactieverschijnselen der haematopoese. In XII is reeds aangetoond, dat de verdeling der coproporphyrinurie de beste parameter is om de luchtverontreiniging te schatten. De gegeven verdelingen van de coproporphyrinurie kunnen dus als basis worden gebruikt om in een onbekende situatie een indruk te krijgen van de expositie-intensiteit.

Wellicht mag men bij de vaak ongeschoolde werknemers in de loodverwerkende industrie in 20–30% der gevallen een haemoglobinegehalte van $\leq 13.7 \text{ g } \%$ verwachten (zie XII). Indien het percentage Hb $\leq 13.7 \text{ g } \%$ hier duidelijk boven uit komt, terwijl de ondergrens naar rechts verschuift, is de toelaatbare luchtverontreiniging overschreden. De verdeling van de coproporphyrinurie van de groepen 4–6 kan daarom worden beschouwd

als de *maximaal toelaatbare grens voor de coproporphyrine-uitscheiding* voor een *groep* geëxponeerde personen. Deze grens ligt bij een gemiddelde coproporphyrinurie van 2 à 2.5 volgens DONATH (zie tabel 44), wat overeenkomt met een luchtconcentratie tussen 0.05 en 0.10 mg/m³ (groep E₂B, hoofdstuk XII).

5. *Samenvatting.*

De bevindingen bij eenmalig onderzoek van 513 werknemers in verschillende loodverwerkende industrieën worden besproken. Expositie aan lood kan tot duidelijke daling van het haemoglobinegehalte leiden. Dit verschijnsel van intoxicatie in klinische zin wordt veelvuldig waargenomen in bepaalde afdelingen van pigmentfabrieken en scheepswerven en in de accumulatorendustrie. De grafische industrie — en tot op zekere hoogte ook het schildersbedrijf — onderscheidt zich zeer gunstig van de bovengenoemde bedrijven, terwijl de technische diensten en de aanzetafdelingen van de grote pigmentfabrieken en de loodbranderijen een middenpositie innemen.

Er zijn aanwijzingen, dat de coproporphyrinometer volgens DONATH geen goed onderscheid toelaat tussen de schaaldelen 7 en 8; het ware wellicht aan te bevelen 7 als hoogste schaaldeel aan te houden.

De verdeling der coproporphyrinurie laat een schatting der expositie-intensiteit toe. Een gemiddelde coproporphyrine-uitscheiding van 2.5 voor een groep werknemers moet als maximaal toelaatbaar worden beschouwd.

HOOFDSTUK XIV

ONDERZOEK NAAR HET ONDERLINGE VERBAND TUSSEN DE REACTIEVERSCIJNSELEN DER HAEMATOPOESE

1. De *doelstelling* van dit onderzoek was, na te gaan in hoeverre er een verband bestaat tussen de verschillende reactieverschijnselen der haematopoeë bij blootstelling aan lood: de toename van de basophile korreling der erythrocyten en van de coproporphyrine-uitscheiding en de verlaging van het haemoglobinegehalte.

2. De *werkwijze* was als volgt:

2.1. De gegevens van alle onderzochte gedurende minstens een halfjaar werkzame personen werden bewerkt. Het totale aantal personen bedroeg 437. Van dezen werden 399 eenmaal onderzocht en 38 longitudinaal geobserveerd. Van de resultaten van het longitudinale onderzoek werd steeds de eerste waarneming gebruikt. De coproporphyrinurie en basophilie werden klassegewijs gecorreleerd voor 4 Hb-klassen, nl. $Hb \geq 14.8$ g %, 13.8–14.7 g %, 12.8–13.7 g % en ≤ 12.7 g %.

2.2. Empirisch werd getracht een relatie te vinden tussen de verdelingen van coproporphyrinurie en haemoglobinegehalte, zoals die gevonden werden bij onderzoek van groepen bestaande uit minstens 20 personen. Als parameters voor de coproporphyrinurie werden beschouwd de gemiddelde uitscheiding $\frac{(\text{som der coproporphyrinewaarden})}{n}$ en het percentage waarden ≥ 2 ; als parameters voor de verdeling van het haemoglobinegehalte de percentages $Hb \leq 13.7$ g % en $Hb \leq 14.7$ g %.

3. De *resultaten* waren als volgt:

3.1. In tabel 43 zijn de waarden voor *basophilie en coproporphyrinurie* klassegewijs *per Hb-klasse gegroepeerd*; in figuur 39 zijn de procentuele verdelingen per Hb-klasse aangegeven.

Uit figuur 39 en tabel 43 blijkt dat:

- 1e bij dalend haemoglobinegehalte de coproporphyrinurie en de basophilie toenemen, waarbij de coproporphyrinurie in sterkere mate buiten de normale verdeling liggende waarden aanneemt dan de basophilie;

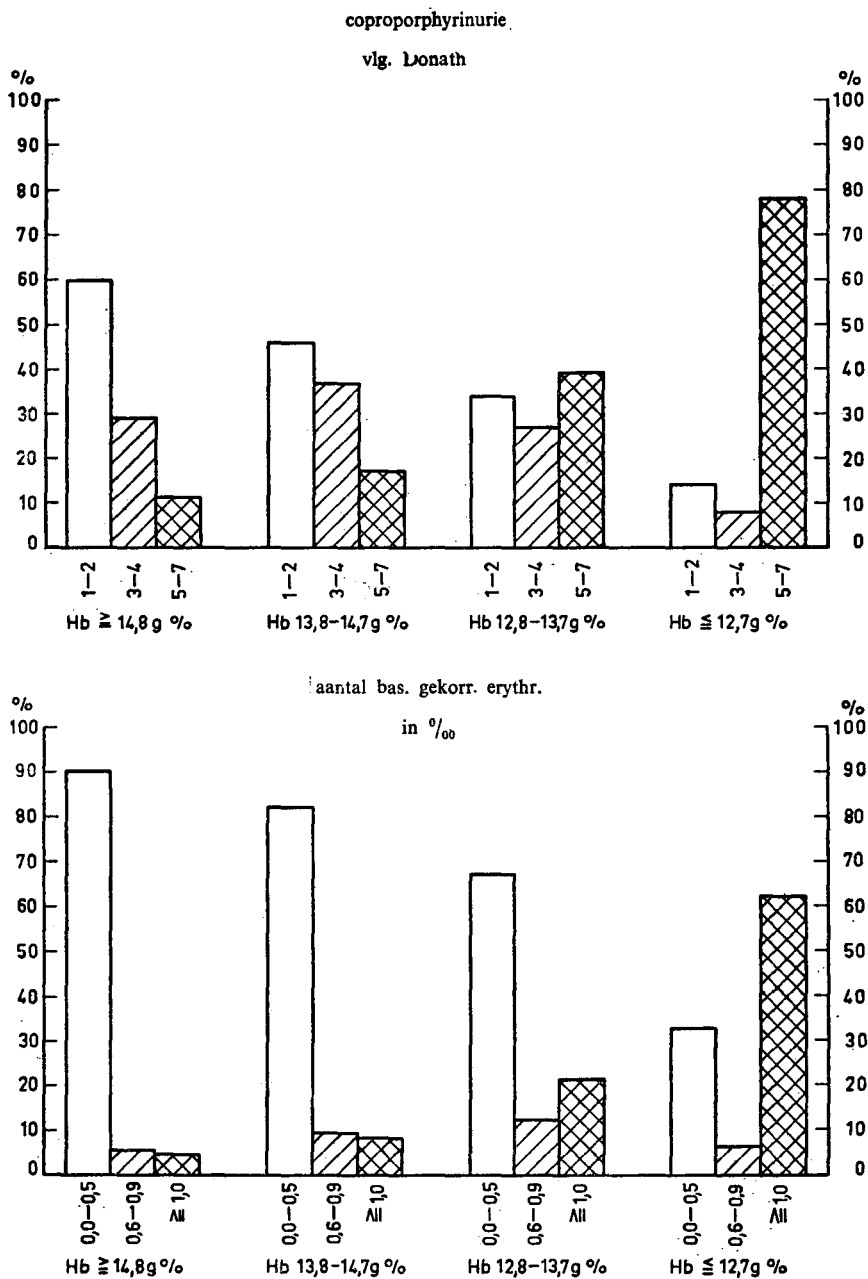


Fig. 39

Frequentie-staafdiagrammen voor mate van coproporphyrine-uitscheiding en aantal basophiliek gekorr. erythrocyten in afhankelijkheid van het haemoglobinegehalte bij 437 gedurende minstens een half jaar in loodverwerkende bedrijven werkzame personen.

TABEL 43. Verdeling van aantal basophilie gekorrelde erythrocyten en coproporphyrinurie per Hb-klasse bij 437 eenmalig onderzochte personen, die $\geq \frac{1}{2}$ jaar werkzaam waren in een loodverwerkend bedrijf.

		basophilie in ‰					Tot.	%
		0.0	0.6	1.0	1.6	≥2.6		
		— 0.5	— 0.9	— 1.5	— 2.5			
Hb ≥ 14.8 g % n = 81	coprop. 1—2	48	0	1	0	0	49	60.4
	vlg. D. 3—4	20	3	0	0	0	23	28.4
	≥ 5	6	1	1	0	1	9	11.2
	totaal	74	4	2	0	1	81	
	%	91.4	4.9	2.5	0	1.2		
Hb 13.8— 14.7 g % n = 143	coprop. 1—2	59	4	3	0	0	66	46.2
	vlg. D. 3—4	43	7	2	0	1	53	37.1
	≥ 5	15	2	5	1	1	24	16.7
	totaal	117	13	10	1	2	143	
	%	81.8	9.1	7.0	0.7	1.4		
Hb 12.8— 13.7 g % n = 134	coprop. 1—2	39	4	2	1	0	46	34.3
	vlg. D. 3—4	30	1	2	2	1	36	26.9
	≥ 5	21	11	7	6	7	52	38.8
	totaal	90	16	11	9	8	134	
	%	67.2	11.9	8.2	6.7	6.0		
Hb ≤ 12.7 g % n = 79	coprop. 1—2	11	0	0	0	0	11	13.9
	vlg. D. 3—4	5	0	1	0	0	6	7.6
	≥ 5	9	5	9	11	28	62	78.5
	totaal	25	5	10	11	28	79	
	%	31.7	6.3	12.7	13.9	35.4		

- 2e een duidelijk verhoogde basophilie ($\geq 1.0\text{‰}$) voorkomt bij een lage porphyrinurie (1—2) in 7, bij een matig verhoogde porphyrinurie (3—4) in 9, en bij een duidelijk verhoogde porphyrinurie (≥ 5) in 77 van de 93 gevallen, dat een basophilie $\geq 1\text{‰}$ werd gevonden;
- 3e een duidelijk verhoogde basophilie ($\geq 1.0\text{‰}$) voorkomt bij 3.7% der Hb-waarden ≥ 14.8 g %, bij 9.1% van de Hb-waarden 13.8—14.7 g %, bij 20.9% van de Hb-waarden 12.8—13.7 g % en bij 62.0%

der Hb-waarden ≤ 12.7 g %, terwijl voor duidelijk verhoogde porphyrinurie (≥ 5) deze percentages respectievelijk 11.2, 16.7, 38.8 en 78.5% zijn.

3.2. In tabel 44 zijn weergegeven de gevonden waarden voor de in 2.2. aangegeven parameters voor *coproporphyrinurie* en *haemoglobinegehalte*. In figuur 40 zijn de relaties grafisch weergegeven met de berekende regressievergelijkingen en correlatie-coëfficiënten.

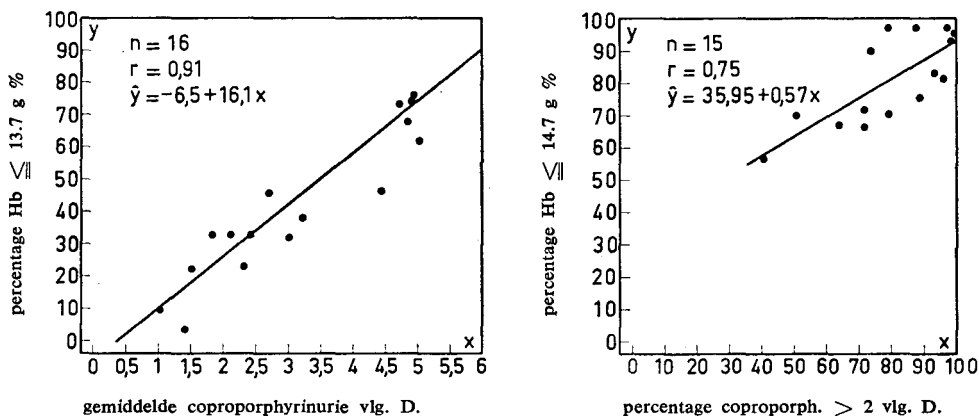


Fig. 40

Spreadingsdiagrammen en regressievergelijkingen voor het verband tussen haemoglobinegehalte en coproporphyrine-uitscheiding bij groepen aan lood geëxponeerde personen.

942

TABEL 44. Waarden van de verschillende parameters voor de verdeling van coproporphyrinurie en haemoglobinegehalte.

onderzochte groep	n	gem. copro- porphyrinurie	% Hb ≤ 13.7 g %	% coprop. ≥ 2	% Hb ≤ 14.7 g %
niet geëxponeerde personen	117	1.4	4	(26)	(26)
grafische bedrijven	53	1.5	23	40	57
groep E _{r1} uit hfdst. XII	30	1.8	33	50	70
blauwafd. pigmentfabr. (hfdst. XII)	27	2.1	33	71	71
techn. afd. pigmentfabr. (hfdst. XII)	61	2.3	24	63	67
schilders	66	2.4	33	71	66
scheepswerf-branders	44	2.7	46	73	90
groep E _{r2} uit hfdst. XII	92	3.0	32	79	70
aanzetafd. pigmentfabr. uit hfdst. XII	28	3.2	39	89	75
loodbranders	36	4.4	47	92	84
classificeerders	37	4.5	89	86	97
groep E _{r3+r4} uit hfdst. XII	38	4.7	74	100	95
kleine pigmentfabr.	29	4.8	69	97	97
loodwitfabriek B uit hfdst. XI	32	4.9	75	79	97
malerij pigmentfabr. uit hfdst. XII	44	4.9	76	98	93
kleine accufabrieken	21	5.0	62	95	81

Het verband tussen de gemiddelde coproporphyrine-uitscheiding en het percentage Hb-waarden ≤ 13.7 g % is zeer significant ($P < 0.001$); de correlatie is zo duidelijk, dat voor een niet te kleine groep personen ($n > 20$) met grote betrouwbaarheid dit percentage uit de zeer gemakkelijk bepaalde gemiddelde coproporphyrine-uitscheiding berekend kan worden volgens de regressievergelijking $\hat{y} = -6.5 + 16.1 x$.

Het verband tussen het percentage coproporphyrinewaarden ≥ 2 en het percentage Hb-waarden ≤ 14.7 g % is eveneens significant ($P < 0.01$). Ook deze karakteristiek voor de Hb-verdeling kan, zij het met iets minder betrouwbaarheid, uit de coproporphyrinurieverdeling worden berekend volgens de regressievergelijking $\hat{y} = 35.95 + 0.57 x$.

4. *Discussie.*

4.1. Er blijkt uit tabel 43 een duidelijk verband tussen haemoglobinegehalte, basophilie en coproporphyrinurie bij de onderzochte in verschillende mate aan lood geëxponeerde werknemers. De coproporphyrinurie is een gevoeliger symptoom, is eerder afwijkend dan de basophilie, wat overeenkomt met de waarnemingen uit hoofdstuk XI. Daar het materiaal bestaat uit langdurig meer of minder sterk geëxponeerde personen ($\geq \frac{1}{2}$ jr.), verstoren gevallen van korte expositie met verhoogde coproporphyrinurie en hoog Hb het beeld niet. Het blijkt derhalve, dat het ook tijdens langdurige expositie mogelijk is bij een duidelijk verhoogde porphyrinurie (≥ 5) een nog redelijk Hb (≥ 13.8 g %) te handhaven: 33 van de 224 gevallen. Bij een lager Hb neemt het percentage porphyrinurie ≥ 5 sterk toe, sterker dan dat van hoge basophilie ($\geq 1.0^0/_{00}$).

Indien men stelt, dat het voorkómen van een sterk verhoogde porphyrinurie (≥ 5) ten gevolge zou hebben een evenredige preventie van daling van het haemoglobinegehalte, zouden op deze wijze dus 38.8% van de waarden 12.8–13.7 g % en 78.5% van de waarden ≤ 12.7 g % kunnen worden vermeden. Preventie van een basophilie $\geq 1.0^0/_{00}$ zou opleveren een resultaat van 20.9% in Hb-klasse 12.8–13.7 g % en 62.0% in Hb-klasse ≤ 12.7 g %. Vroeger (zie XI) is reeds gesteld, dat de coproporphyrinurie een te gevoelig symptoom is om in de praktijk een bruikbaar criterium te zijn voor overplaatsing naar loodvrij werk; onder de gegeven omstandigheden zou een te groot percentage der personen (in dit materiaal 33.6%) aan de productie worden onttrokken. De getallen voor de basophilie, waarvan het percentage waarden $\geq 1.0^0/_{00}$ een knik maakt bij een Hb ≤ 12.7 g %, doen vermoeden, dat het voorkómen van een basophilie $\geq 1.0^0/_{00}$ een in de praktijk beter hanteerbaar criterium is: tot tweederde der lage en zeer lage haemoglobinegehalten zou hierdoor worden vermeden. Bovendien is in hoofdstuk XI reeds aannemelijk gemaakt, dat het verloop van de basophilie bij een individu een duidelijker prognose toelaat ten aanzien van o.a. het haemoglobinegehalte, dan de coproporphyrinurie bepaald volgens DONATH. Daling van het haemoglobinegehalte

zal zelfs in een hoger percentage dan 60 à 70% voorkómen worden, daar in het materiaal gevallen aanwezig zijn van anaemieën niet berustend op verhoogde loodopname (bijvoorbeeld 2 gevallen Hb < 12.7 g % uit bedrijf B uit hoofdstuk XII), anaemieën als restverschijnsel van intoxicaties bij personen die naar loodvrij of minder gevaarlijk werk zijn overgeplaatst, en lage haemoglobinegehalten bij langdurig geëxponeerden bij wie de basophilie kan dalen. Vermoedelijk hebben dus verschillende personen, die tijdens het onderzoek een betrekkelijk laag haemoglobinegehalte in combinatie met een lage basophilie toonden, in hun voorgeschiedenis perioden met een hogere basophilie gehad.

Men dient hierbij ook te bedenken, dat het twijfelachtig is of de „normale” waarden wel gelden voor het gehele materiaal, waardoor de lagere Hb-klassen sterker vertegenwoordigd zijn dan volgens de „norm” is te verwachten. Deze lagere waarden gaan dan samen met normale basophilie en coproporphyrinurie (zie XII).

Een basophilie $\geq 2.6\%$ kan als sterk abnormaal worden beschouwd; deze komt in het onderzochte materiaal vrijwel alleen voor bij laag of zeer laag Hb.

De gegevens uit tabel 43 pleiten er dan ook voor, in overeenstemming met die uit hoofdstuk XI, een basophilie van 1.0 à 1.5% als maximaal toelaatbaar te beschouwen, wil men het haemoglobinegehalte op een redelijk peil houden. Men kan deze waarde dus aanhouden als de *maximaal toelaatbare grens voor het aantal basophilie gekorrelde erythrocyten*.

4.2. Terwijl het veelvuldig voorkomt, dat een verhoogde coproporphyrinurie aanwezig is bij relatief lage basophilie, wat in overeenstemming is met de grotere gevoeligheid van het eerste verschijnsel, wordt een duidelijk verhoogde basophilie ($\geq 1.0\%$) bij een lage porphyrinurie (1–2) slechts in 7 van de 93 gevallen van basophilie $\geq 1.0\%$ gevonden en de combinatie met een hoognormale of matig verhoogde coproporphyrinurie (3–4) in 9 van de 93 gevallen. Een verhoogde basophilie gaat dus in de overgrote meerderheid der gevallen gepaard met een porphyrinurie ≥ 3 of zelfs ≥ 5 , maar niet omgekeerd. Bij een Hb ≤ 12.7 g % gaat een basophilie $\geq 1\%$ steeds gepaard met een coproporphyrinurie ≥ 3 . De in hoofdstuk XIII beschreven groep schilders met een duidelijk verhoogde basophilie bij relatief lage coproporphyrinurie is niet in dit materiaal opgenomen. Een verklaring voor de afwijking in deze groep kon niet worden gegeven, mede omdat verder onderzoek hier niet mogelijk was.

4.3. In hoofdstuk XI is de conclusie getrokken, dat verhoogde coproporphyrinurie aan zou geven dat er verhoogde opname van lood is, terwijl de basophilie een betere aanwijzing zou opleveren ten aanzien van de intensiteit hiervan. Dit gold voor de beschouwing van waarden bij een individu. De verdeling van de coproporphyrinewaarden in een groep personen laat echter wel conclusies toe ten aanzien van de mate van beïnvloe-

ding. Er is een sterk significante correlatie ($P < 0.001$) tussen de gemiddelde coproporphyrinurie en het percentage Hb-waarden ≤ 13.7 g %, terwijl het percentage coproporphyrinewaarden ≥ 2 eveneens significant correleert met het percentage Hb-waarden ≤ 14.7 g % ($P < 0.01$). De correlaties zijn verrassend hoog. Vooral is van belang, dat de voorspelbaarheid voor het percentage Hb-waarden ≤ 13.7 g % hoog is, omdat dit de beste aanduiding geeft van het relatieve aantal duidelijk gedaalde haemoglobinegehalten. De gegeven regressievergelijkingen gelden voor de beschreven onderzoekmethoden: meting van de coproporphyrine-uitscheiding vlg. DONATH en bepaling van het Hb vlg. SICCA. Locale factoren kunnen de relatie verstoren: inhomogene expositie, afwijkende leeftijdsverdeling, discontinuïteit in expositie, locale „norm”-variatie.

Voor de praktijk zijn de beschreven relaties van groot belang. Het onderzoek van de coproporphyrinurie van een groep geëxponeerde personen kan snel geschieden. Uit de verdeling hiervan kan men nu een schatting maken van de mate van beïnvloeding, mits de groep groot genoeg ($n > 20$) en min of meer homogeen is. Op deze wijze kunnen twee parameters voor de Hb-verdeling afgeleid worden, die beide een maat zijn voor de ernst der Hb-daling, c.q. voor de mate van verhoogde loodopname bij een groep personen. Er is geen poging gedaan een dergelijk verband te vinden tussen basophilie en haemoglobinegehalte, daar, indien toch de eerste wordt bepaald, meting van het Hb gelijktijdig zonder veel moeite kan geschieden.

Uit figuur 40 valt af te leiden dat een percentage Hb ≤ 13.7 g % van 20 à 30%, welke ook bij niet geëxponeerde werkers voor kan komen, overeenkomt met een gemiddelde coproporphyrinurie van 2 à 2.5. Deze waarde is vroeger reeds aangegeven als de *maximaal toelaatbare grens voor de gemiddelde coproporphyrine-uitscheiding*.

5. *Samenvatting.*

Een basophilie $\geq 1.0\%$ gaat in de grote meerderheid der gevallen steeds gepaard met verhoogde coproporphyrinurie, maar niet omgekeerd. Indien er naar gestreefd wordt de basophilie niet gedurende langere tijd boven 1.0% te laten komen, zal geen duidelijke daling van het haemoglobinegehalte optreden. Op grond van de bij onderzoek van een groep gevonden verdeling der coproporphyrinurie kan een verwachting worden uitgesproken ten aanzien van de verdeling der haemoglobinewaarden.

HOOFDSTUK XV

ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN VITAMINE B₁₂-TOEDIENING OP VERSCHIJNSELEN VAN LOODINWERKING

1. De *doelstelling* van dit onderzoek was, na te gaan of toediening van vitamine B₁₂ aan werknemers een invloed had op de reactieverschijnselen op lood, met name verandering van het haemoglobinegehalte, de basophilie, de reticulocytose en de coproporphyrinurie.

2. De *werkwijze* was als volgt:

Door de Medische Dienst van N.V. Organon werden tabletten Bifacton ter beschikking gesteld bevattende 15 γ vitamine B₁₂ per tablet. Gedurende 4 weken (20-2-1957 t/m 19-3-1957) werden aan 9 personen (groep P) werkzaam in een pigmentfabriek (bedrijf B uit hoofdstuk XI) 2 tabletten Bifacton per dag per os verstrekt. Als contr lepersonen fungeerden 7 werknemers (groep C) uit hetzelfde bedrijf, in mate van beïnvloeding der haematopoese overeenkomend met de proefgroep. Voor de proef werden die 16 personen gekozen die het sterkst door lood waren beïnvloed.

Het onderzoek vond plaats in de maanden Februari en Maart, die gezien de ervaring als meest ongunstig bekend stonden. De personen verichtten tijdens de onderzoeksperiode hun normale werk.

3. De *resultaten* waren als volgt:

Uit tabel 45 blijkt dat:

- binnen de proefgroep zelf geen duidelijke invloed van vitamine B₁₂-verstrekking op een der onderzochte gegevens is waar te nemen;
- er geen duidelijke divergentie is tussen proef- en contrôlegroep in de onderzoeksperiode.

4. *Discussie*

4.1. Daar de in de literatuur (zie VI-3) vermelde onderzoekers vitamine B₁₂ per injectie gaven, werd dit ook bij het beschreven onderzoek overwogen, en wel injectie van eenmaal 1000 γ vitamine B₁₂ i.m., wat gedurende zes maanden een aanzienlijke overmaat in het lichaam zou waarborgen (EVERSE, 1956). Om praktische redenen kon hieraan geen gevolg worden gegeven en werd toediening per os van 30 γ vitamine B₁₂ per dag voorgesteld, wat een praktisch bruikbare vorm van preventie zou betekenen. Indien vitamine B₁₂ een gunstige invloed zou uitoefenen, mocht van

TABEL 45. Laboratoriumwaarden (gemiddelden met spreidingsbreedte) op verschillende data bepaald bij proef- en contrôlegroep voor, tijdens en na toediening van vitamine B₁₂.

groep	laboratoriumbepaling	19-2-'57	26-2-'57	5-3-'57	15-3-'57	19-3-'57	26-3-'57	2-4-'57	9-4-'57
P n = 9	haemoglob. g %	12.8 (10.7—13.6)	12.7 (10.7—13.9)		12.4 (10.9—13.2)			12.5 (11.6—12.9)	
	basophilie ‰	4.6 (0.7—16.0)	4.7 (0.8—18.8)		5.4 (0.7—21.0)			4.6 (0.5—12.0)	
	reticulocyten ‰	12.9 (3.3—30.0)	15.7 (3.0—42.8)		17.2 (3.4—44.0)			18.9 (3.2—39.0)	
	coproporphyrinurie vlg. Don.	5 (4—6½)	5½ (4½— 7)		5½ (4— 7)			5 (3 — 6½)	
		←———— Vit. B ₁₂ —————→							
C n = 7	haemoglob. g %	12.5 (11.2—13.2)				12.7 (11.9—13.2)			12.8 (11.4—13.6)
	basophilie ‰	2.5 (0.5— 7.8)				1.9 (0.5— 6.2)			2.3 (0.3— 7.5)
	reticulocyten ‰	8.1 (3.2—16.2)				8.3 (3.8—16.8)			12.9 (3.5—36.0)
	coproporphyrinurie vlg. Don.	5½ (4½— 7)				5 (2½— 6½)			5½ (2 — 7)

deze dosis (30 γ /dag gedurende vier weken) een zodanig effect verwacht worden (EVERSE, 1956). Er is geen reden te veronderstellen, dat de tabletten niet geregeld werden ingenomen (elke werkdag); de distributie werd door de bedrijfsleiding verzorgd.

4.2. Van de aanvang af werd ingezien dat een contrôlegroep noodzakelijk was. Door de proefopstelling was het mogelijk de contrôle op twee wijzen te waarborgen: binnen de P-groep zelf, en in vergelijking met de C-groep. Aan deze laatste werden geen placebo-tabletten toegediend, daar het eventuele effect werd afgemeten aan uitkomsten der laboratoriumbepalingen en niet aan beïnvloeding der subjectieve toestand, voor de beoordeling waarvan de P- en de C-groepen te klein waren. Door de geringe omvang der groepen moest het eventuele effect duidelijk zijn om significante uitkomsten mogelijk te doen zijn. De groepen werden zo goed mogelijk vergelijkbaar samengesteld op grond van expositieduur en -intensiteit en reactieverschijnselen der haematopoese.

Door één uitschieter in de P-groep liggen de gemiddelden voor basophilie en reticulocytose hier hoger dan voor de C-groep. De waarden van beide groepen zijn in het algemeen duidelijk afwijkend van „normaal”; het hoogst voorkomende haemoglobinegehalte bijvoorbeeld was 13.6 g %.

4.3. In de beschreven proefopzet kon geen invloed van vitamine B₁₂-toediening worden aangetoond. Dit geldt dus voor 30 γ vitamine B₁₂ (met intrinsic factor) per dag per os aan werknemers die reeds langdurig aan lood waren blootgesteld, in het algemeen sterk door dit beroepscontact ongunstig beïnvloed waren en tijdens het onderzoek hun normale werk voortzetten. Dit negatieve resultaat houdt nog niet in, dat onder andere omstandigheden vitamine B₁₂-toediening niet zinvol zou kunnen zijn: hogere dosis en bij beginnende expositie, zoals ook bijvoorbeeld REMY c.s. (1955) wel een gunstig effect vonden bij acute intoxicatie en BUCKUP c.s. (1956) niet bij subchronische intoxicatie van proefdieren. Na het afsluiten van het onderzoek werd in Voeding een publicatie gerefereerd van CHOW, HORONICK en OKUDA (1956), volgens welke het nooit aangetoond zou zijn, dat bij personen die niet aan anaemia perniciosa lijden, vitamine B₁₂, gegeven in combinatie met intrinsic factor, geresorbeerd zou worden: de intrinsic factor zou zelfs de resorptie kunnen remmen. Dit werpt weer een ander licht op het beschreven negatieve resultaat.

Wellicht verdient verder onderzoek alsnog aanbeveling, waarbij met boven beschreven factoren rekening gehouden moet worden.

5. *Samenvatting*

Aan 9 in een pigmentfabriek werkzame personen met duidelijke tekenen van verhoogde loodopname, werd gedurende vier weken 30 γ vitamine B₁₂ per dag per os toegediend. Er kon geen invloed hiervan op de reactieverschijnselen der haematopoese worden vastgesteld.

HOOFDSTUK XVI

EXPERIMENTEEL ONDERZOEK BIJ PROEFDIEREN

1. De *doelstelling* van dit onderzoek was, door dierexperimenten een beter inzicht te verkrijgen in de vroege reactieverschijnselen van het organisme op lood dan bij incidentele waarnemingen in de industrie (hoofdstuk XI) mogelijk was.

2. De *werkwijze* was als volgt:

2.1. Drie groepen volwassen mannelijke konijnen werden dagelijks gedurende 15 weken subcutaan ingespoten met verschillende hoeveelheden PbCl_2 , opgelost in 5% glucose. Twee groepen contrôledieren kregen alleen 5% glucose toegediend.

De volgende 5 groepen werden geobserveerd:

Groep I : subcutane injectie van $\frac{1}{8}$ mg PbCl_2 /kg dagelijks gedurende 15 weken; de concentratie PbCl_2 bedroeg 0.375 mg per cc 5% glucose; de groep omvatte 4 dieren; de eerste injectie vond plaats op 15 October 1958.

Groep I^a : subcutane injectie van 5% glucose; geobserveerd gelijktijdig met groep I; de groep omvatte 4 dieren.

Groep II : subcutane injectie van $\frac{1}{2}$ mg PbCl_2 /kg dagelijks gedurende 15 weken; de concentratie PbCl_2 bedroeg 1.5 mg per cc 5% glucose; de groep omvatte 5 dieren; de eerste injectie vond plaats op 3 Februari 1958.

Groep II^a: subcutane injectie van 5% glucose; geobserveerd gelijktijdig met groep II; de groep omvatte 4 dieren.

Groep III: subcutane injectie van 1 mg PbCl_2 /kg dagelijks gedurende 15 weken; de concentratie PbCl_2 bedroeg 1.5 mg per cc 5% glucose; de groep omvatte 4 dieren; de eerste injectie vond plaats op 2 December 1958.

2.2. De series II en II^a, die het eerst geobserveerd werden, waren samengesteld uit willekeurig bijeengezochte konijnen van ongeveer 3 à 4 kg. Het voedsel bestond uit hooi, gras, boerenkool, rapen en voer voor laboratoriumkonijnen (fa. Roest, Heemstede), het laatste op 50% gewichtsbasis vermengd met water. De aard van het voedsel was afhankelijk van het beschikbare voer; de opgenomen hoeveelheid werd niet gecontroleerd.

De series I, I^a en III, die tegelijkertijd werden onderzocht, waren minder heterogeen van samenstelling wat gewicht en soort betreft. Het voedsel voor

deze series bestond uitsluitend uit voer voor laboratoriumkonijnen; elk konijn kreeg per dag 150 g voer vermengd met 250 cc water; de opgenomen hoeveelheid kon worden gecontroleerd.

De konijnen verbleven in gegalvaniseerde ijzeren kooien, die zo geconstrueerd waren, dat de urine in een fles van loodvrij glas kon worden opgevangen. Bij een vooronderzoek was gebleken dat de urine niet of nauwelijks lood opnam uit wanden of bodem der kooien. De faeces werden tegengehouden door gaas.

2.3. Eenmaal per week, te beginnen 7 dagen na de eerste injectie, werden de volgende bepalingen verricht:

- lichaamsgewicht in g;
- haemoglobinegehalte in g % vlg. Sicca;
- aantal basophil gekorrelde erythrocyten en aantal erythrocyten in ‰ vlg. Lane;
- coproporphyrine-uitscheiding en looduitscheiding, beide in $\gamma/1$; deze waarden werden bepaald in gedurende 24 uren opgevangen urine, waarbij de flessen tegen de invloed van daglicht waren beschermd.

De coproporphyrineconcentratie werd quantitatief bepaald vlg. STRAIT (DONATH, 1955) met een fluorimeter door de sectie Biochemie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde (Hoofd: Prof. Dr. H. L. BOON). De loodconcentratie werd bepaald met de colorimetrische dithizon-reversiemethode vlg. IRVING en BUTLER (1953).

2.4. In de tabellen 46 tot en met 50 zijn de gegevens per week gerangschikt. De weeknummers 0, -1 en -2 duiden aan waarnemingen direct voorafgaande aan de eerste injectie, respectievelijk één en twee weken hiervoor; de getallen 1 t/m 15 duiden aan hoeveel weken er verlopen waren sinds de aanvang der loodtoediening.

Vermeld is steeds het gemiddelde der waarnemingen per week per groep, alsmede de spreidingsbreedte (hoogste en laagste waarde). Indien voor een gegeven minstens 2 van de 4 (groep I en III) of 3 van de 5 (groep II) dieren voor de eerste maal duidelijk afweken van die van de contrôlegroepen (I^a en II^a), zijn de gegevens van die week door een zwarte lijn omgeven. In de figuren 41 tot en met 45 zijn de overeenkomstige gegevens van de groepen I, II en III weergegeven.

3. De *resultaten* waren als volgt:

3.4. Proefgroep I kan worden vergeleken met contrôlegroep I^a, die onder gelijke omstandigheden gelijktijdig werd geobserveerd.

Uit tabel 46 en tabel 47 en de niet vermelde gegevens van ieder proefdier blijkt het volgende:

- het gemiddelde lichaamsgewicht van groep I en I^a neemt toe tijdens de observatieperiode;
- de gemiddelde gemeten hoeveelheid urine per 24 uur is vergelijkbaar voor beide groepen en bedraagt meestal 140 à 180 cc;

- het gemiddelde haemoglobinegehalte van groep I is van de aanvang af steeds ongeveer 0.8 g % lager dan dat van groep I^a, waarbij voor beide groepen een lichte stijging tijdens de observatieperiode optreedt van 0.7 à 0.8 g %;
- het gemiddelde aantal basophil gekorrelde erythrocyten van groep I^a bedraagt steeds $\leq 0.1^0/_{00}$, waarbij per dier $0.3^0/_{00}$ niet wordt overschreden, terwijl dit aantal bij groep I vanaf de 9e week een geringe stijging vertoont tot max. $0.4^0/_{00}$; deze stijging komt geheel voor rekening van één konijn, dat vanaf de 9e week een matig verhoogde basophilie toont tot max. $1.4^0/_{00}$ in de 12e week;
- het gemiddeld aantal reticulocyten is voor de groepen I en I^a goed vergelijkbaar; het dier dat een verhoogd aantal basophil gekorrelde cellen heeft, toont tevens de relatief hoogste waarden voor de reticulocytose;
- het gemiddelde coproporphyrinegehalte der urine van groep I is vanaf de 3e week duidelijk afwijkend van dat van groep I^a; er treedt een geleidelijke stijging op tot ongeveer 4000 $\gamma/1$ in de 13e week;
- het gemiddelde loodgehalte der urine van groep I is in de 3e tot en met de 5e week duidelijk verhoogd t.o.v. dat van groep I^a; deze verhoging komt uitsluitend bij 2 konijnen voor en is tijdelijk; vanaf de 12e week is het loodgehalte der urine van alle dieren sterk verhoogd.

3.2. Proefgroep II kan worden vergeleken met contrôlegroep II^a, die onder gelijke omstandigheden werd geobserveerd.

Uit tabel 48 en tabel 49 en uit de niet vermelde gegevens van ieder proefdier blijkt het volgende:

- het gemiddelde lichaamsgewicht neemt voor groep II nauwelijks toe, in tegenstelling tot een matige stijging bij groep II^a;
- de gemiddelde gemeten hoeveelheid urine per 24 uur die aanvankelijk tussen 100 en 200 cc ligt, neemt voor beide groepen vanaf de 8e week gelijklijk af tot 30 à 75 cc;
- het gemiddelde haemoglobinegehalte ligt bij groep II van de aanvang af 1.0 g % lager dan bij groep II^a; vanaf de 4e week daalt het Hb bij 3 van de 5 dieren van groep II duidelijk t.o.v. de uitgangswaarde, bij 2 dieren reeds in de 3e week, welke daling zich geleidelijk voortzet tot een minimum van 9.6 g % in de 14e week; het Hb van groep II^a toont een lichte daling tijdens de observatieperiode van 0.6 à 0.8 g %;
- het gemiddelde aantal basophil gekorrelde cellen is bij groep II^a steeds $\leq 0.3^0/_{00}$; de basophilie is bij 3 van de 5 dieren van groep II in de 3e week reeds duidelijk afwijkend van die van groep II^a, bij één dier reeds in de 2e week; één dier reageert met een sterk verhoogde basophilie, die zeer variabel is van week tot week (waarden tot $39.7^0/_{00}$ en $51.0^0/_{00}$, afgewisseld met $25.7^0/_{00}$ en $11.5^0/_{00}$), terwijl een ander dier slechts relatief lage waarden bereikt (max. $3.7^0/_{00}$);
- het gemiddelde aantal reticulocyten is bij groep II (3 van de 5 dieren) reeds vanaf de 2e week afwijkend t.o.v. groep II^a, terwijl één dier reeds na 1 week een verhoogde waarde toont; de stijging van het aantal reticulocyten is relatief minder sterk dan van het aantal basophil gekorrelde cellen en de variabiliteit is minder groot;

TABEL 46. Gemiddelde en spreidingsbreedte der genoteerde gegevens bij dagelijkse subcutane

weeknummer	-2	0	1	2	3	4	5
lichaamsgewicht in g	3135 3035— 3170	3304 3220— 3410	3395 3300— 3460	3520 3415 3590	3605 3470— 3675	3683 3540— 3720	3825 3590— 3910
urineproductie per 24 u. in cc	101 72— 150	218 190— 250	128 80— 145	198 185— 205	161 150— 175	164 145— 185	124 100— 160
haemoglobine- gehalte in g %	12.4 12.0— 12.8	12.4 12.0— 12.9	12.3 12.1— 12.9	12.4 12.1— 12.9	12.4 12.1— 12.9	12.4 12.2— 12.8	12.4 12.0— 12.8
aantal basofiel gekorrelde erythro- cyten in ‰	0.0	0.0	0.03 0.0— 0.1	0.08 0.0— 0.2	0.03 0.0— 0.1	0.03 0.0— 0.1	0.05 0.0— 0.1
aantal reticulocyten in ‰	10.4 7.0— 13.4	13.7 10.9— 19.1	17.0 12.6— 22.4	18.8 12.2— 23.1	21.8 19.2— 25.6	19.5 16.5— 21.1	20.4 16.5— 25.7
coproporphyrine- gehalte der urine in γ/l	190 145— 310	74 45— 120	131 85— 170	189 155— 235	453 240— 750	1268 800— 2100	1700 800— 2550
loodgehalte der urine in γ/l	0	21 0— 52	0	66 0— 192	108 0— 300	238 0— 572	338 0— 83

TABEL 47. Gemiddelde en spreidingsbreedte der genoteerde gegevens bij contrôlegroep Ia.

weeknummer	-2	0	1	2	3	4	5
lichaamsgewicht in g	3085 2850— 3220	3306 3180— 3405	3388 3300— 3470	3478 3370 3610	3550 3500— 3640	3670 3570— 3800	3675 3600 373
urineproductie per 24 u. in cc	127 70— 195	163 65— 215	151 115— 185	176 115— 215	190 170— 210	146 85— 200	153 100— 190
haemoglobine- gehalte in g %	12.6 12.3— 13.2	13.2 12.3— 13.6	13.1 12.4— 13.8	13.2 12.9— 13.8	13.1 12.9— 13.6	13.1 12.8— 13.4	13.2 12.8— 13.8
aantal basofiel gekorrelde erythro- cyten in ‰	0.1 0.0— 0.2	0.0	0.08 0.0— 0.3	0.03 0.0— 0.1	0.0	0.05 0.0— 0.1	0.05 0.0— 0.2
aantal reticulocyten in ‰	9.7 6.0— 13.3	12.3 11.2— 13.8	13.9 12.1— 16.3	18.8 15.4— 22.9	17.4 12.9— 24.1	20.4 19.5— 20.8	17.8 12.8— 19.9
coproporphyrine- gehalte der urine in γ/l	161 90— 240	86 65— 115	135 110— 180	160 130— 180	126 120— 135	161 125— 185	201 135— 250
loodgehalte der urine in γ/l	0	21 0— 84	28 0— 60	31 0— 92	0	18 0— 72	15 0— 40

jectie van 1/8 mg PbCl₂/kg (groep I)

5	7	8	9	10	11	12	13	14	15
835 1700— 3950	3890 3790— 3950	3956 3840 4070	3998 3900— 4100	4073 3990— 4200	—	4079 3960— 4200	4164 3960— 4375	4173 4100— 4260	4180 4075— 4310
164 145— 210	158 145— 170	159 90— 210	139 90— 210	119 95— 140	—	168 130— 195	181 155— 220	161 135— 190	161 125— 210
—	12.4 12.2— 12.6	12.6 12.4— 13.2	12.6 12.0— 13.2	12.8 11.7— 13.2	—	12.8 11.7— 13.3	12.9 11.7— 13.6	12.9 12.4— 13.4	13.1 12.4— 13.4
0.03 0.0— 0.1	0.03 0.0— 0.1	0.0	0.2 0.0— 0.6	0.1 0.0— 0.3	—	0.4 0.0— 1.4	0.3 0.0— 1.1	0.2 0.0— 0.8	0.3 0.0— 1.0
18.9 17.6— 20.6	19.3 17.9— 21.6	16.2 15.0— 19.8	15.5 11.9— 18.7	16.0 13.6— 19.5	—	16.5 11.8— 21.4	17.1 14.2— 20.0	24.6 19.3— 27.5	19.5 14.9— 26.3
825 850— 2900	2288 1000— 3500	3800 2700— 4700	3088 1200— 5350	3192 1000— 6917	—	3625 850— 7250	4113 1150— 8000	3938 1050— 7000	4075 850— 8500
0	0	70 0— 172	30 0— 76	354 56— 660	—	980 540— 1580	531 72— 980	901 540— 1492	736 460— 1332

	7	8	9	10	11	12	13	14	15
763 670— 3900	3815 3670— 4010	3820 3730— 3970	3889 3785— 4060	—	—	3903 3730— 4140	3940 3810— 4130	3995 3875— 4230	3979 3820— 4205
150 105— 180	118 70— 145	191 150— 230	207 175— 278	—	—	169 125— 230	148 115— 180	170 115— 245	165 145— 195
—	13.6 12.4— 14.0	13.7 13.2— 14.0	13.7 13.2— 14.0	—	—	13.7 13.2— 14.0	13.7 13.1— 14.0	13.8 13.4— 14.0	13.8 13.4— 14.0
0.0	0.03 0.0— 0.1	0.0	0.0	—	—	0.03 0.0— 0.1	0.03 0.0— 0.1	0.0	0.0
13.0 10.8— 15.7	12.4 9.6— 16.0	13.6 12.1— 17.0	14.7 12.2— 18.4	—	—	14.4 12.5— 17.2	14.2 11.2— 16.7	16.1 10.9— 21.6	14.8 12.2— 16.5
208 170— 220	275 230— 310	290 240— 335	248 165— 325	—	—	230 180— 275	246 205— 275	249 240— 260	208 170— 240
0	0	14 0— 32	22 0— 76	—	—	0	50 0— 140	15 0— 60	0

TABEL 48. Gemiddelde en spreidingsbreedte der genoteerde gegevens bij dagelijkse subcutane

weeknummer	-1	0	1	2	3	4	5
lichaamsgewicht in g	3350 2900— 3830	3451 3125— 3940	3527 3055— 4070	3475 3085— 4000	3510 3090— 4050	3458 3000— 3960	3566 3100— 412
urineproductie per 24 u. in cc	94 45— 140	155 114— 217	104 60— 147	93 60— 130	115 91— 140	207 125— 285	83 35— 14
haemoglobine- gehalte in g %	12.5 11.2— 14.4	12.8 11.8— 13.6	—	12.8 11.3— 14.1	11.9 11.2— 12.9	11.9 10.9— 13.6	11.8 10.2— 13.3
aantal basofiel gekorrelde erythro- cyten in ‰	0.03 0.0— 0.1	0.0	0.0	0.3 0.0— 0.6	1.5 0.5— 4.0	3.1 0.2— 6.4	3.4 1.0— 7.0
aantal reticulocyten in ‰	12.5 11.0— 14.9	11.9 8.5— 16.0	14.2 11.1— 18.2	18.9 14.2— 25.6	22.6 19.5— 30.6	26.2 17.6— 40.1	27.3 20.2— 37.3
coproporphyrine- gehalte der urine in γ /l	93 60— 115	69 50— 95	113 75— 190	609 360— 785	1964 600— 4100	1542 750— 2735	2820 650— 427
loodgehalte der urine in γ /l	20 0— 100	16 0— 60	—	264 160— 428	880 248— 1296	776 156— 1420	672 240— 160

TABEL 49. Gemiddelde en spreidingsbreedte der genoteerde gegevens bij contrôlegroep IIa

weeknummer	-1	0	1	2	3	4	5
lichaamsgewicht in g	3513 3270— 3780	3599 3360— 3900	3654 3430— 4000	3621 3360— 3900	3626 3350— 3960	3583 3200— 3983	3715 3420— 412
urineproductie per 24 u. in cc	125 90— 150	179 157— 200	138 30— 198	114 55— 190	107 30— 195	169 95— 235	148 105— 25
haemoglobine- gehalte in g %	12.8 11.6— 14.8	13.1 11.8— 15.0	13.8 12.3— 15.6	13.9 13.6— 14.4	13.8 13.6— 14.4	13.9 12.6— 14.8	13.6 12.8— 14.3
aantal basofiel gekorrelde erythro- cyten in ‰	0.0	0.0	0.03 0.0— 0.1	0.03 0.0— 0.1	0.03 0.0— 0.1	0.1 0.0— 0.4	0.05 0.0— 0.3
aantal reticulocyten in ‰	13.5 9.1— 15.7	15.2 14.0— 17.5	15.0 12.9— 16.8	13.5 12.7— 14.7	10.7 9.3— 12.3	10.8 8.3— 15.4	11.9 9.5— 15.3
coproporphyrine- gehalte der urine in γ /l	115 65— 160	89 60— 105	95 75— 115	114 70— 145	87 50— 110	73 50— 125	68 35— 87
loodgehalte der urine in γ /l	0.0	0.0	—	—	101 0— 256	39 0— 80	96 0— 33

injectie van $\frac{1}{2}$ mg PbCl_2/kg (groep II)

6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3486	—	3438	3414	3418	3379	3395	3577	3609	3545
3050—		3050—	3110—	3110—	3080—	3050—	3150—	3155—	3105—
4000		3870	3810	3870	3870	3890	4095	4195	4100
109	116	56	40	76	60	64		57	73
40—	77—	29—	12—	41—	45—	47—	—	23—	28—
205	170	100	58	90	78	90		88	110
11.5	11.0	11.5	11.0	11.0	10.7	10.7	9.9	9.6	10.2
10.0—	9.8—	10.3—	10.1—	9.5—	9.9—	9.8—	9.1—	9.1—	9.6—
13.1	12.0	12.0	11.5	12.5	11.5	11.5	10.7	9.9	11.0
5.0				14.8	13.6	8.2	16.6	14.4	10.5
1.4—	—	—	—	3.7—	2.2—	2.7—	2.2—	0.4—	0.9—
9.8				39.7	25.7	14.5	51.0	34.4	19.1
28.7				37.9	38.4	35.4	57.1	54.5	49.5
18.0—	—	—	—	15.2—	13.9—	15.4—	30.5—	26.6—	21.0—
40.0				56.1	63.7	54.8	99.9	94.0	88.0
3488	4245		14106	5890	5800	2900		7670	6110
725—	3050—	—	1800—	3800—	3750—	2500—	—	6100—	2375—
5350	5150		20750	10750	21750	7375		12375	16500
952	1124	1392	4388	4080	7096	3752		4680	3016
440—	696—	1200—	3000—	2960—	2080—	2300—	—	4040—	1280—
1280	1600	1680	7760	5600	6720	4800		5440	4460

6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3580	—	3570	3610	3680	3718	3710	3789	3911	3894
3350—		3360—	3270—	3260—	3340—	3430—	3485—	3565—	3500—
3950		3850	3940	3960	4000	3950	4240	4340	4335
131	165	71	34	86	75	78		75	76
75—	75—	12.5—	12—	18—	16—	45—	—	50—	18—
220	203	102	55	133	122	128		115	114
13.4	13.1	13.8	13.1	13.0	13.0	13.0	13.0	12.8	13.2
13.1—	12.2—	13.0—	12.3—	11.8—	12.0—	11.5—	11.8—	11.6—	12.2—
14.4	15.0	15.2	14.8	14.8	14.8	14.8	14.6	14.7	14.8
0.05	—	—	—	0.3	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
0.0—				0.0—	0.0—				
0.2				0.6	0.2				
11.1				14.5	12.5	13.7	13.1	19.1	18.5
9.0—	—	—	—	12.7—	12.0—	10.9—	12.0—	14.0—	17.7—
12.8				17.6	13.0	16.0	15.5	23.7	19.1
141	129			235	267	275		239	180
100—	117.5—	—	—	140—	200—	155—	—	113—	112.5—
200	150			486	375	415		405	237.5
105	87	81	200	45	45	30	—	—	0.0
0—	0—	24—	0—	0—	0—	0—			
168	180	260	720	180	180	120			

TABEL 50. Gemiddelde en spreidingsbreedte van de genoteerde gegevens bij dagelijkse subcuta

weeknummer	-1	0	1	2	3	4	5
lichaamsgewicht in g	3341 3025— 3470	3425 3120— 3600	3420 3130— 3580	3586 3250— 3735	3604 3305— 3790	3673 3360— 3880	3540 3180— 3850
urineproductie per 24 u. in cc	176 135— 215	155 105— 205	181 160— 210	140 120— 170	160 130— 215	150 105— 175	79 25— 120
haemoglobine- gehalte in g %	12.4 11.5— 13.1	12.4 11.2— 13.1	12.5 11.7— 12.9	12.5 11.7— 12.9	12.2 11.7— 12.4	12.2 11.7— 12.5	11.8 11.3— 12.4
aantal basofiel gekorrelde erythro- cyten in ‰	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5 0.0— 0.9	1.2 0.1— 2.3	1.7 1.0— 2.2
aantal reticulocyten in ‰	18.3 17.1— 19.3	14.0 12.4— 16.1	13.5 9.7— 17.7	16.7 13.0— 18.8	25.3 21.4— 28.4	24.0 17.4— 27.0	23.9 18.2— 29.6
coproporphyrine- gehalte der urine in γ /l	186 160— 220	195 125— 255	324 140— 620	2688 850— 5650	4850 2250— 7200	4121 2333— 9150	9408 4583— 15910
loodgehalte der urine in γ /l	0	0	13 0— 52	6 0— 12	1099 892— 1532	1696 432— 2300	2328 2280— 2380

- het gemiddelde coproporphyrinegehalte van de urine van groep II wijkt in de 2e week reeds duidelijk af van dat der contrôlegroep en stijgt tot een maximum van 5000 à 7000 γ /l in de 10e tot en met de 15e week, met een zeer hoge waarde in de 9e week; voor beide groepen worden de hoogste waarden gevonden tijdens de periode van lage urineproductie;
- het gemiddelde loodgehalte der urine wijkt bij groep II in de 3e week reeds duidelijk af van dat van groep II^a, terwijl 2 van de 5 dieren reeds in de 2e week een licht verhoogde loodconcentratie in de urine tonen; de hoogste waarde wordt gevonden tijdens de periode van lage urineproductie; vanaf de 9e week stijgt de loodconcentratie niet meer.

3.3. Proefgroep III kan worden vergeleken met contrôlegroep I^a, die gelijktijdig werd geobserveerd.

Uit tabel 50 en uit de niet vermelde gegevens van ieder proefdier blijkt het volgende:

- het gemiddelde lichaamsgewicht, dat bij de aanvang der proef bij groep III iets hoger ligt dan bij groep I^a, daalt na 5 weken expositie en bereikt een minimum in de 7e week, waarna er een geringe geleidelijke stijging optreedt tot 350 g boven de uitgangswaarde;

jectie van 1 mg PbCl₂/kg (groep III)

5	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3458	3440	3444		3645	3720	3695	3672	3744	3774
2905—	2910—	3025—	—	3175—	3220—	3305—	3225—	3400—	3360—
3890	3905	3860		4010	4050	3975	3975	3930	4000
76	85	78	134	110	116	123	140	90	111
60—	40—	60—	110—	60—	30—	45—	80—	45—	50—
110	150	120	180	130	165	160	170	145	175
11.1	10.7	10.4		10.1	10.1	10.4	10.4	10.7	10.8
9.9—	9.9—	9.6—	—	9.6—	9.9—	10.2—	10.1—	9.6—	10.5—
11.8	11.4	11.4		10.5	10.2	10.5	10.8	11.1	11.1
2.8	3.6	3.9		8.3	7.4	5.9	5.6		3.3
2.4—	1.9—	2.0—	—	3.2—	3.0—	4.0—	3.6—	—	2.3—
3.4	3.9	5.8		17.0	14.8	7.1	8.9		4.9
29.5	33.6	37.5		51.0	47.4	48.8	48.0		32.5
20.8—	18.3—	18.7—	—	22.8—	22.8—	39.8—	39.9—	—	20.7—
37.1	43.8	44.4		81.1	65.8	60.2	68.5		45.2
5458	15500	12313	4759	7671	4281	5125	6344	4719	6188
7333—	6500—	4500—	3500—	4880—	2125—	4625—	3750—	4000—	4375—
30500	48500	16500	6375	12500	7750	6250	9000	5750	8250
1985	2128	2076	2203	1773	2211	2235	2236	2056	2203
1940—	1532—	1820—	1912—	1400—	1940—	2000—	2212—	1740—	2052—
3060	2512	2340	2300	2172	2392	2380	2280	2232	2300

- de gemiddelde gemeten hoeveelheid urine per 24 uur van groep III toont een duidelijke daling in de 5e tot en met de 8e week, waarna een stijging tot de uitgangswaarden optreedt, behalve bij één dier;
- het gemiddelde haemoglobinegehalte van groep III ligt bij de aanvang der proef 0.6 à 0.7 g % lager dan bij groep I^a en toont een duidelijke daling vanaf de 3e week, welke daling bij één dier reeds in de 2e, bij een ander dier pas in de 5e week inzet; de daling zet zich geleidelijk voort tot een minimum van 10.1 g% in de 10e en 11e week, waarna er een geringe stijging optreedt tot 10.8 g % in de 15e week;
- het gemiddeld aantal basophil gekorrelde cellen wijkt bij groep III vanaf de 3e week duidelijk af van dat van groep I^a; de stijging vindt eerst geleidelijk plaats totdat in de 10e week één dier plotseling een sterke toename toont tot 17.0‰; vanaf de 10e en 11e week treedt er een geleidelijke daling op;
- het gemiddeld aantal reticulocyten van groep III toont vanaf de 3e week een duidelijke stijging, die bij het merendeel der dieren reeds een aanvang neemt in de 2e week; de reticulocytose neemt relatief minder sterk toe dan de basophilie;
- het gemiddelde coproporphyrinegehalte van de urine is bij groep III reeds in de 1e week bij 2 van de 4 dieren sterk gestegen t.o.v. de uitgangswaarde,

terwijl in de 2e week alle dieren sterk verhoogde concentraties tonen; de hoogste waarden worden gevonden in de 5e tot en met de 8e week, de periode waarin de urineproductie het laagst is; vanaf de 9e week is er een niveau van 4000—7000 $\gamma/1$;

- het gemiddelde loodgehalte der urine is bij groep III vanaf de 3e week bij alle dieren sterk verhoogd; behoudens een hoge waarde in de 6e week ligt de uitscheiding vanaf de 5e week op een niveau van ongeveer 2000 à 2500 $\gamma/1$.

3.4. In de figuren 41 tot en met 45 zijn enkele gegevens van de drie proefgroepen uitgezet tegen de tijd.

Uit deze grafieken en uit de tabellen blijkt het volgende:

- alleen groep III toont een duidelijke afwijking in gewichtscurve ten opzichte van de contrôlegroep: na een daling van het lichaamsgewicht gedurende 4 weken treedt een hernieuwde stijging op; de gewichtsdaling en -stijging lopen parallel aan die van de urineproductie;
- alleen groep II en groep III tonen een duidelijke daling van het haemoglobinegehalte, welke daling zich na 3 à 4 weken openbaart, in groep III sneller een minimum bereikend dan in groep II; na het bereiken van het minimum treedt in groep III een geringe stijging op tot 10.8 g % in de 15e week, welke stijging voor groep II in de 15e week wordt aangeduid;
- tegenover een geringe stijging van het gemiddelde aantal basophil gekorrelde erythrocyten in groep I in de 9e week, zijn de waarden voor groep II en groep III al in de 2e en 3e week duidelijk afwijkend; eliminatie van de 2 dieren met de hoogste basophilie uit groep II maakt de curven voor groep II en groep III ongeveer gelijk. Na het bereiken van een top in de 10e week wordt het gemiddelde van groep II variabel met een tendens tot dalen; in de hieraan voorafgaande periode over de 7e tot en met 9e week konden

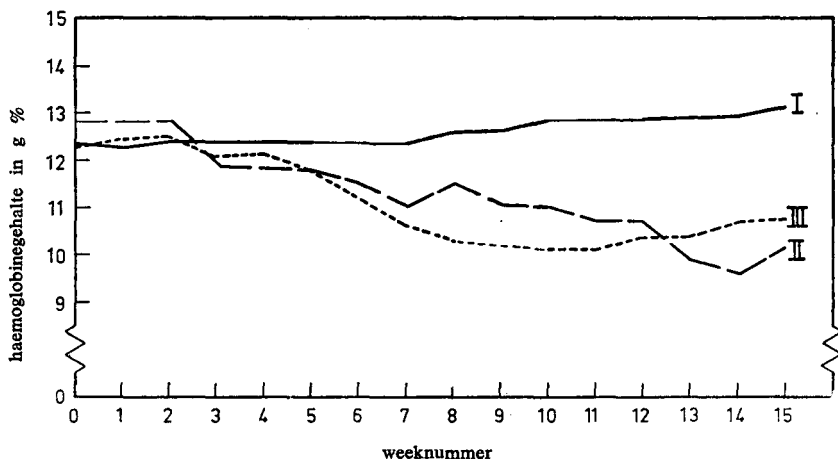


Fig. 41

Verloop van haemoglobinegehalte in afhankelijkheid van toegediende dosis lood.

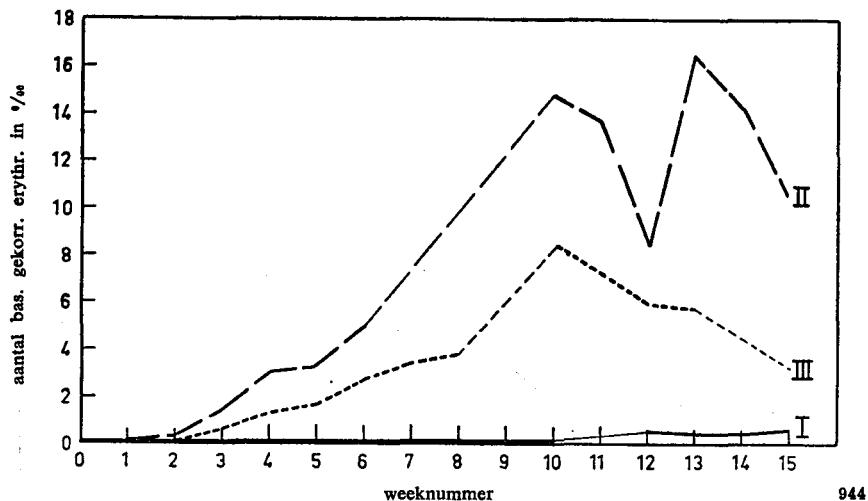


Fig. 42

Verloop van aantal basophil gekorrelde erythrocyten in afhankelijkheid van toegediende dosis lood.

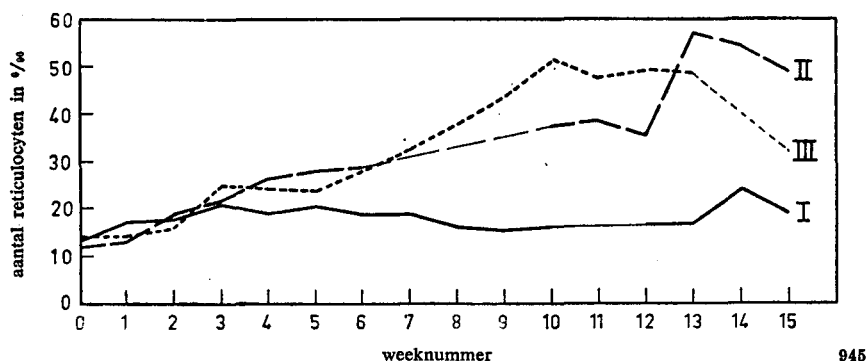


Fig. 43

Verloop van aantal reticulocyten in afhankelijkheid van toegediende dosis lood.

echter door technische oorzaken geen bepalingen worden verricht. In groep III werd na een top in de 10e week eveneens gemiddeld een daling geconstateerd;

- tegenover een bijna horizontaal verloop van het gemiddelde aantal reticulocyten in groep I, staat een duidelijke toename vanaf de 2e en 3e week voor groep II en III. De curven voor deze beide groepen tonen ongeveer dezelfde vorm. De reticulocytose kon voor groep II in de 7e tot en met de 9e week niet worden bepaald;

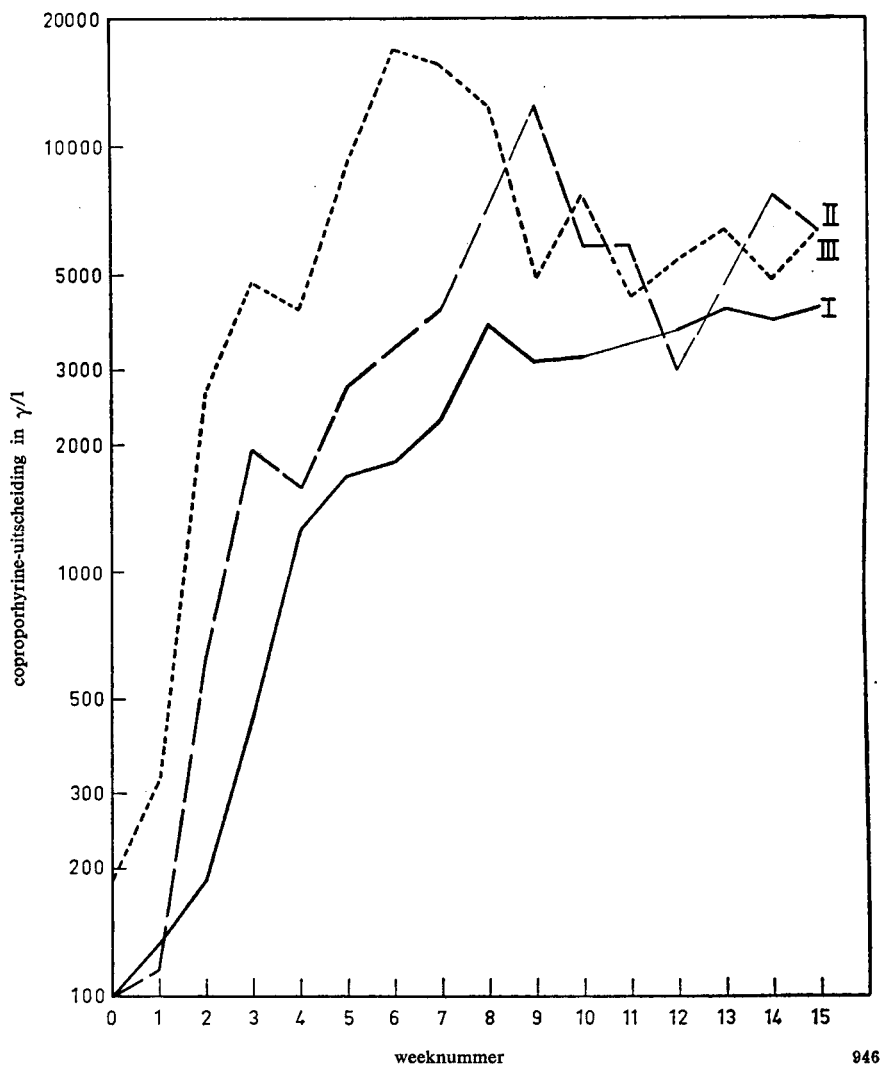


Fig. 44

Verloop van coproporphyrine-uitscheiding met de urine in afhankelijkheid van toegediende dosis lood.

- het gemiddelde coproporphyrinegehalte (logarithmisch uitgezet) neemt eerder en sneller toe tot hogere waarden, naarmate de dagelijks toegediende hoeveelheid lood groter is; in groep I wordt in de 13e week een maximum van omstreeks 4000 $\gamma/1$ bereikt, in groep II in de 9e week een niveau van 5000 à 10.000 $\gamma/1$, in groep III eveneens een niveau van 5000—10.000

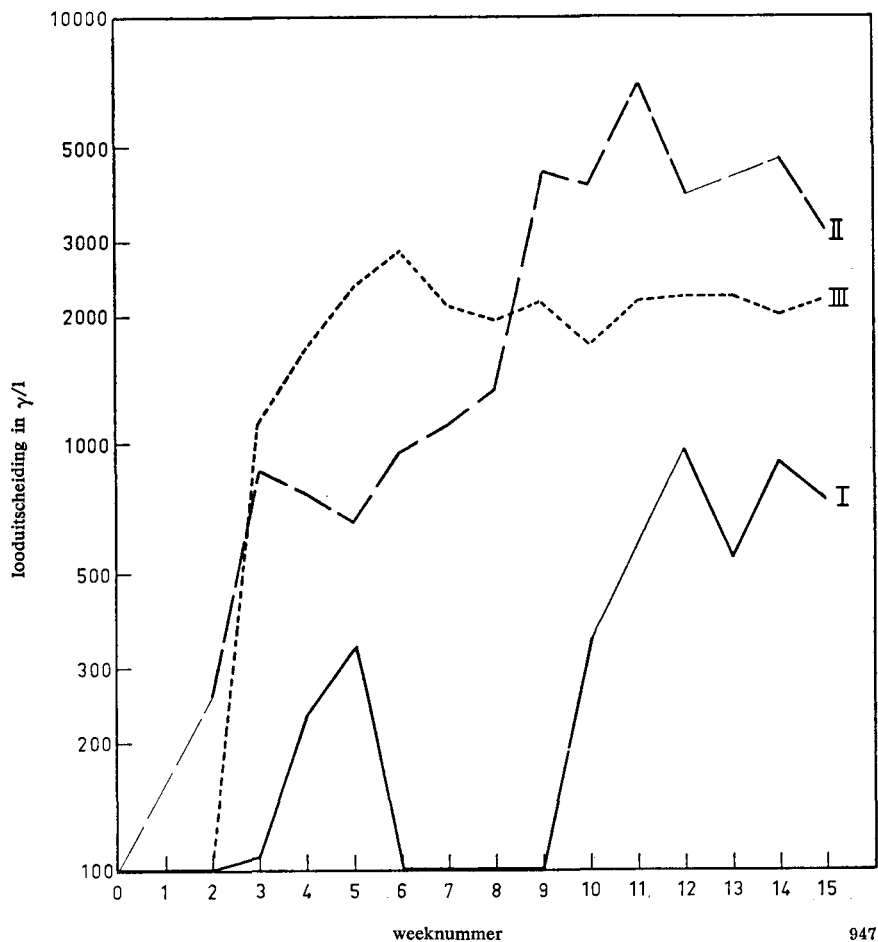


Fig. 45

Verloop van looduitscheiding met de urine in afhankelijkheid van toegediende dosis lood.

- γ/l vanaf de 5e week met een top in de 6e tot en met de 8e week. In groep III is de totale uitscheiding van coproporphyrine per dag hoger dan in groep II;
- het gemiddelde loodgehalte van de urine (logarithmisch uitgezet) neemt in groep II en III vanaf de 2e en 3e week snel toe tot hoge waarden, terwijl in groep I pas vanaf de 12e week bij alle dieren een toename optreedt tot een maximum van 600 à 900 γ/l ; in groep II en III worden in de 3e week reeds waarden van ongeveer 1000 γ/l bereikt tot een maximum van 4000 à 7000 γ/l vanaf de 9e week in groep II (bij geringe urineproductie) en een

- maximum van 2000 à 3000 γ /1 vanaf de 6e week in groep III (hogere urineproductie);
- uit vergelijking van de figuren 41, 42 en 44 blijkt dat een stijging van het aantal basophil gekorrelde cellen voorafgaat aan of gelijktijdig optreedt met een daling van het haemoglobinegehalte, terwijl stijging van het coproporphyrinegehalte niet duidelijk correleert met daling van het haemoglobinegehalte.

4. *Discussie*

4.1. Als proefdier werd het konijn gekozen, omdat de vroege reactie van de haematopoese op verhoogde loodopname vergelijkbaar zou zijn met die bij de mens waargenomen (zie V en VI).

De samenstelling van groep II en II^a, welke groepen het eerst geobserveerd werden, was heterogeen; dit verklaart wellicht de grotere spreiding in de waarnemingsuitkomsten. Bij de volgende series I, I^a en III werd meer aandacht aan dit facet geschonken, al was het ook toen niet mogelijk een zuiver homogene groep te vormen. De voeding van de groepen II en II^a was eveneens niet constant; de daling in de urineproductie bij proef- en contrôlegroep berustte op een verminderde vochttoevoer. Om deze reden werd aan de groepen I, I^a en III uitsluitend laboratoriumvoer (bevattend 16% eiwit) gegeven, vermengd met een ruime vochthoeveelheid; bij deze constante voedselvoorziening kon tevens worden nagegaan of de dieren in 24 uur tijds al dan niet het voorgezette voedsel hadden genuttigd. De indruk bestaat, gezien het verschil in gewichtstoename tussen de contrôle-groepen I^a en II^a, dat de laatste methode een betere voedingstoestand ten gevolge had. Misschien hangt hiermee ook samen, dat het haemoglobinegehalte van groep I^a tijdens de observatieperiode enigszins steeg, in tegenstelling tot een lichte daling bij groep II^a.

4.2. Van de aanvang af lag het in de bedoeling zodanige doses te geven, dat ernstige intoxicatieverschijnselen niet of pas laat op zouden treden. De toegediende doses liggen lager dan in het algemeen tot nu toe bij dierexperimenten is gegeven. In de proeven van BUCKUP c.s. (1956), waarin zij de invloed van nutrienten op de reactieverschijnselen der haematopoese bij konijnen onderzochten (zie VI-3), werd een „chronische” intoxicatie opgewekt door gedurende 14—16 weken tweemaal per week 1 cc 0.5% Pb-acetaat intraperitoneaal in te spuiten, wat overeenkomt met een dosis van 6.8 mg Pb/week. In groep III werd ongeveer 18 mg Pb/week toegediend, niet intraperitoneaal maar subcutaan. De doses voor groep I en II zijn 1/8, respectievelijk 1/2 van deze dosis.

De subcutane toedieningsweg werd gekozen, omdat op deze wijze een dagelijkse, meer gelijkmatige expositie werd verkregen, die bovendien het best de toediening via de luchtwegen nabootste, omdat de lever als barrière werd uitgeschakeld. Dit benadert derhalve het meest de industriële expositie.

Als gevolg van de subcutane injectie van PbCl_2 werden soms plaatselijke reacties (infiltraten en in enkele gevallen necrotische ulcera) waargenomen, die echter alle reversibel waren en in ernst niet duidelijk afhankelijk waren van de toegediende concentratie (groep I versus groep II en III).

De dosis werd bij de aanvang der proef berekend op grond van het lichaamsgewicht en naderhand niet gewijzigd bij verandering hiervan, omdat ook in de industriële situatie de expositie-intensiteit onafhankelijk is van de mogelijke reactie der geëxponeerde personen.

De observatieperiode duurde 15 weken. Men kan hier nog moeilijk spreken van een chronische expositie in de zin van de industriële chronische expositie, omdat daar de expositieduren veel langer zijn. De vraagstelling heeft dan ook slechts betrekking op de reactie van het organisme tijdens beginnende expositie.

4.3. Het was de bedoeling om in het beschreven experiment de incidenteel bij de mens geobserveerde reacties op beginnende expositie bij verschillende mate van luchtverontreiniging (zie XI) meer systematisch te bestuderen. Al mag de reactiewijze van het konijn kwalitatief vergelijkbaar zijn met die bij de mens, het is niet geoorloofd de gegevens quantitatief over te brengen, m.a.w. het is niet mogelijk de aangegeven maximaal toelaatbare grenzen van aantal basophiel gekorrelde cellen, coproporphyrine- of loodgehalte der urine te toetsen. Wel zal het geoorloofd zijn, indien kwalitatief bij de mens en het konijn vergelijkbare waarnemingen worden gedaan, de incidenteel bij de mens verrichte waarnemingen met groter vertrouwen te beschouwen als uitdrukking van een algemeen geldende reactiewijze. De leemten in de observaties bij de mens kunnen derhalve door de meer systematische gegevens uit het dierexperiment worden aangevuld.

4.4. De waarnemingen bij de mens, beschreven in hoofdstuk XI, en de gegevens resulterend uit de beschreven dierexperimenten, vullen elkaar goed aan.

Verhoging van de *coproporphyrine-uitscheiding* is het meest gevoelige reactiesymptoom op verhoogde loodopname. De coproporphyrinurie is reeds duidelijk verhoogd, voordat het aantal basophiel gekorrelde cellen toeneemt en voordat het haemoglobinegehalte daalt. Bij zeer lage expositie is zij het enige onderzochte reactiesymptoom der haematopoese dat een afwijking te zien geeft, en pas weken later kan een licht verhoogde basophilie optreden. Bij toenemende expositie-intensiteit verschijnt de verhoogde coproporphyrinurie eerder en neemt sneller hoge waarden aan. Logarithmisch uitgezet wordt na zekere tijd, afhankelijk van de expositie-intensiteit, een niveau bereikt. In het dierexperiment werd het coproporphyrinegehalte quantitatief bepaald, in de industriële onderzoeken semi-quantitatief vlg. DONATH. Daar het apparaat vlg. DONATH hoge concentraties niet goed onderscheidt (zie XIII), zal een maximum-niveau (1600

γ /I) spoedig worden bereikt. Hoewel de concentraties in de konijnenurine niet direct vergelijkbaar zijn met die in mensenuurine, ligt de conclusie voor de hand, dat een soortgelijke bepaling in het experiment het verschil in niveau tussen de groepen I, II en III niet goed tot uiting zou hebben doen komen. Dit bevestigt de waarneming uit XI, dat bij een individu een hoge coproporphyrinurie, bepaald vlg. DONATH, wel aangeeft dat de expositie aan lood is verhoogd, maar niet een goed beeld geeft van de intensiteit hiervan. Wel blijkt uit het experiment en uit de industriële onderzoeken, dat de snelheid van stijging der coproporphyrineconcentratie wordt bepaald door de expositie-intensiteit.

Het aantal *basophil gekorrelde cellen* stijgt bij lage dosis niet of nauwelijks, terwijl in de onderzoeksperiode het haemoglobinegehalte dan ook op peil blijft. Bij hogere expositie-intensiteit stijgt de basophilie eerder dan (groep II) of op hetzelfde tijdstip (groep III) dat het haemoglobinegehalte daalt. De waarneming dat de preventie van een continue stijging der basophilie een daling van het haemoglobinegehalte zou voorkómen, wordt door het beschreven experiment bevestigd. Het is dus mogelijk het aantal basophil gekorrelde erythrocyten te gebruiken als waarschuwings-signaal: „maximaal toelaatbare grenswaarde”.

Het aantal *reticulocyten* stijgt in het algemeen met het toenemen der basophilie, maar de mate van stijging is geringer, al treedt zij wel iets eerder op. Ook dit is in overeenstemming met de onderzoeken in de industrie.

Het *haemoglobinegehalte* daalt bij de hogere doses, en wel des te sneller naarmate deze hoger zijn. Voor de groepen II en III wordt in beide gevallen een dal bereikt bij ongeveer 10 g % ($\approx 60\%$), waarna er een geringe stijging optreedt in groep III. Dat het Hb in groep II tot iets lager waarden daalt dan in groep III, hangt misschien samen met de slechtere voedingstoestand van de eerste groep.

Alleen bij de hoge dosis treedt een duidelijke daling van het *gewicht* op, corresponderend met een verminderde voedselopname (en dientengevolge verminderde urineproductie), wat niet bepaald wordt door verminderde toevoer (zoals in groep II en II^a), maar door een tijdelijk gebrek aan eetlust. Na een tijdelijke bijna complete anorexie bij groep III herstelt deze zich, wat zich weerspiegelt in de urineproductie. Men kan het stadium van anorexie vermoedelijk gelijk stellen met aanwezigheid van subjectieve klachten bij werknemers bij hoge expositie-intensiteit, welk stadium dus bereikt wordt nadat daling van het haemoglobinegehalte is opgetreden. Deze verschijnselen zijn niet afhankelijk van de daling in het haemoglobinegehalte (cf. groep II), maar vermoedelijk rechtstreeks bepaald door de verhoogde loodopname.

De *loodconcentratie* in de urine neemt in het dierexperiment bij de lage expositie toe ná de stijging der coproporphyrine-uitscheiding. Eigen ervaring uit de industrie staat hier niet tegenover, maar de waarneming

komt niet overeen met de mening van anderen dat verhoogde looduitscheiding een zeer vroeg symptoom zou zijn (zie V-7). De andere toedieningswijze, subcutane injectie versus inhalatie, kan niet alleen voor deze discrepantie aansprakelijk worden gesteld, daar de dieren wel reageerden met verhoogde coproporphyrine-uitscheiding.

4.5. Er zijn verschillende aanwijzingen dat, nadat een maximum voor basophilie of een minimum voor haemoglobinegehalte en lichaamsgewicht bereikt zijn, een compensatoire fase optreedt met een gedeeltelijke teruggang der verschijnselen. Het is mogelijk dat dit als inleiding mag worden gezien voor het optreden van een constante fase, waarin de niveau's voornamelijk worden bepaald door de expositie-intensiteit en minder door de -duur. Het lag niet in de opzet van het beschreven onderzoek, deze verschijnselen bij langdurige expositie te bestuderen.

De observatieduur laat slechts conclusies toe betreffende beginnende expositie. Ten einde de reactie van het organisme tijdens langdurige expositie te bestuderen, worden de onderzoeken met de groepen I, I^a en III voortgezet onder een vernieuwde vraagstelling.

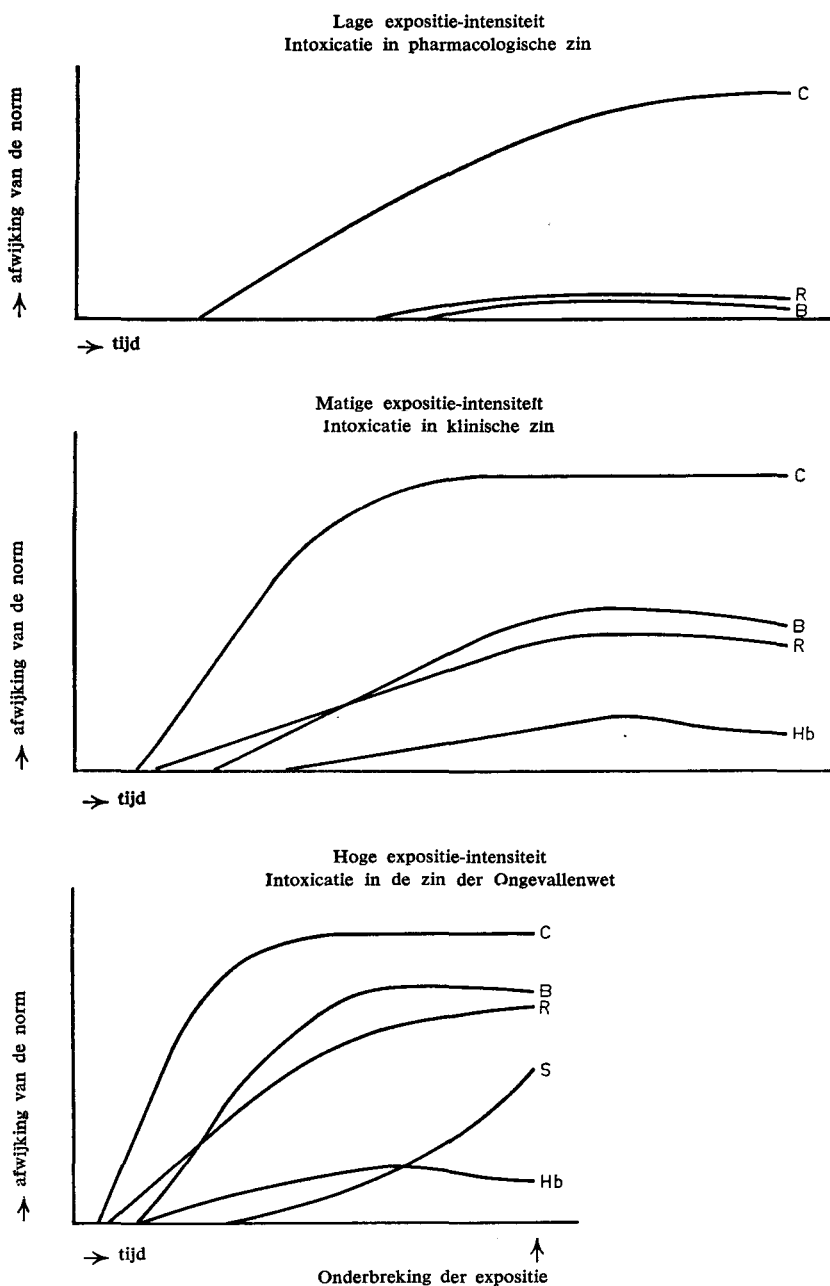
4.6. Men kan, zij het met voorzichtigheid en zeer schematisch, de drie veroorzaakte intoxicatietoestanden bij de proefdieren weergeven met de in hoofdstuk II beschreven begripsbepalingen: groep I vertegenwoordigt uitsluitend een intoxicatie in farmacologische zin, groep II tevens een intoxicatie in klinische zin (daling van Hb), groep III mede een intoxicatie in de zin der Wet (subjectieve verschijnselen).

Schematisch kan men nu op grond van de ervaringen uit de industrie en gesteund door de beschreven dierproeven, het verloop van de reactieverschijnselen der haematopoese en der subjectieve belevingen bij beginnende expositie aan lood bij de mens weergeven als in figuur 46.

Op de X-as is de tijd uitgezet, op de Y-as de mate van verandering der genoemde verschijnselen. C duidt aan het verloop van het semi-quantitatief bepaalde coproporphyrinegehalte der urine, B van het aantal basophil gekorrelde erythrocyten, R van het aantal reticulocyten, Hb van het haemoglobinegehalte, terwijl S aangeeft het ontstaan van subjectieve verschijnselen die arbeidsongeschiktheid teweegbrengen.

5. *Samenvatting*

Dagelijkse subcutane injectie van verschillende hoeveelheden PbCl₂ gedurende 15 weken bij drie groepen konijnen bracht een reactie der haematopoese teweeg, die vergelijkbaar was met de waargenomen reactie bij werknemers in de industrie, die aan verschillende expositie-intensiteiten waren blootgesteld.



948

Fig. 46

Schematische voorstelling van de reactie van het organisme op beginnende lood-expositie.

HOOFDSTUK XVII

RICHTLIJNEN VOOR HET GENEESKUNDIG ONDERZOEK IN LOODVERWERKENDE BEDRIJVEN

1. Het behoort tot de *taak* van de *bedrijfsarts*, een aanpassingsstoornis van de werkende mens in de relatie tot zijn werk te voorkómen en een gezonde aanpassing te bevorderen. Een verstoring van deze aanpassing kan in principe worden teweeggebracht doordat òf het werk als te sterk belastende factor een nadelige invloed uitoefent òf de „weerstand” van de werknemer zodanig is verlaagd, dat prikkels die door de meeste andere werknemers zonder stoornis worden verdragen, voor hem relatief te belastend zijn. Dit geldt ook voor de loodintoxicatie: al mogen de exogene industriële factoren in het algemeen overwegen, de individuele dispositie speelt zeker in de reactie van het organisme mede (zie IV).

De bedrijfsarts zal nu de reactieverschijnselen van het organisme, die bepaald worden zowel door expositie als door dispositie, dienen te waarderen. Op deze wijze wordt het mogelijk een aanwezige intoxicatie in klinische zin aan te tonen, en, wat uit preventief oogpunt van groot belang is, het optreden van een zodanige intoxicatietoestand te voorkómen op grond van bij medisch onderzoek verkregen gegevens. Hij zal zich ten doel stellen niet alleen de door de werknemer zelf aangegeven klachten, maar tevens een daling van het haemoglobinegehalte te voorkómen als uiting van stoornis in de aanpassing. Een preventie gericht op het laatste zal tevens in de grote meerderheid der gevallen het optreden van andere functiestoornissen verhinderen.

2. Om de bovengenoemde taak goed ten uitvoer te kunnen brengen, zal hij de volgende *algemene regels* in het oog moeten houden:

2.1. Hij dient zijn gegevens, indien mogelijk, kwantitatief weer te geven; hij zal deze in maat en getal uit moeten drukken. Dit is niet alleen van belang, indien men verschillende waarnemingen intra- en inter-individueel of groepsgewijs wil vergelijken, maar ook om dié personen in het bedrijf die uiteindelijk de technisch-hygiënische maatregelen moeten treffen, een duidelijk beeld van de situatie te kunnen geven. Het is een voordeel, dat reeds in een vroeg stadium van farmacologische loodintoxicatie duidelijk waarneembare kwantitatief waardeerbare veranderingen optreden, in tegenstelling tot wat bijvoorbeeld bij lichte industriële intoxicatie door vele organische oplosmiddelen het geval is. De reactieverschijnselen

der haematopoeese immers geven enerzijds een indruk van de mate van verhoogde loodopname en expositie en laten anderzijds prognostische conclusies toe.

2.2. De *methoden* van onderzoek moeten gestandaardiseerd zijn, zodat de betrouwbaarheid bekend is en vergelijking met op andere tijdstippen of bij andere personen gevonden waarden mogelijk en zinvol is. Dit kan niet inhouden dat zodanige onderzoeksmethoden moeten worden gebruikt, dat zij de mogelijkheden van een redelijk geoutilleerd laboratorium te boven gaan.

Het onderzoek naar de mate van verhoogde loodopname kan zich baseren op het bepalen van drie gegevens:

- het haemoglobinegehalte, door middel van een geijkte haemometer; de bepaling volgens TALLQVIST is, gezien de onbetrouwbaarheid, te verwerpen, in tegenstelling tot bijvoorbeeld die volgens SAHLI of SICCA (zie V-6);
- het aantal basophiel gekorrelde cellen, door middel van een gestandaardiseerde methodiek. Het tellen van deze cellen vereist een zekere ervaring in haematologisch laboratoriumonderzoek. Tellen in het lichtveld zal aan minder geschoolde krachten de moeilijkheid van gedifferentieerde notatie van grof en fijn gekorrelde erythrocyten besparen, maar anderzijds het tempo van tellen vertragen en het optreden van vermoeidheid bevorderen (zie VIII);
- het coproporphyrinegehalte van de urine, semi-quantitatief volgens DONATH. Deze bepaling is zeer gemakkelijk uit te voeren, ook door weinig geschoolde hulpkrachten. Men bedenke, dat de urine voor de bepaling niet in zonlicht mag worden bewaard en het onderzoek binnen enkele uren na de lozing moet geschieden (zie V-5).

2.3. Men dient de betekenis van de gegevens van een individu of een groep te bepalen aan de hand van „norm”waarden, d.w.z. die waarden, die kunnen worden verwacht indien er geen expositie aan lood aanwezig zou zijn. Het is daarom aan te bevelen, de uitgangswaarden voor de individuen vast te leggen vóórdat de expositie een aanvang neemt. Bij onderzoek van groepen kan men zich behelpen door vergelijking met contrôlegroepen. Afgezien van een mogelijke invloed van het seizoen op het haemoglobinegehalte, moet vooral worden gedacht aan de „normvariatie” van dit gegeven in afhankelijkheid van sociale klasse. De basophilie en de coproporphyrinurie worden hierdoor niet of nauwelijks beïnvloed (zie X, XII).

2.4. De arts zal, wil hij de waargenomen gegevens kunnen beschouwen in relatie tot de *werksituatie*, terdege op de hoogte moeten zijn van dit werk. Hiervoor zijn geen algemene regels te geven. De invloed van de verschillende factoren die het ontstaan van een intoxicatie bevorderen (zie

IV), dient ter plaatse te worden onderzocht. Slechts door de exogene factoren grondig te onderzoeken, zal het bijvoorbeeld mogelijk zijn, een niet-vermoede intoxicatiebron op te sporen of anderzijds een verlaagde weerstand bij een individu aanvaardbaar te maken.

3. Op drie wijzen kan de arts medewerken aan de preventie van intoxicatie, nl. door keuring vóór indiensttreding, door geneeskundig onderzoek van reeds werkende personen en door het treffen van bijzondere maatregelen.

3.1. *Keuring voor indiensttreding.* Die personen, van wie kan worden verwacht dat zij een verminderde weerstand tegen verhoogde loodopname bezitten, zijn niet geschikt voor dit werk. In IV zijn enkele aandoeningen opgegeven die in dit opzicht van belang zijn. Het zal niet steeds mogelijk zijn zich te richten naar de uitspraak van LANE (1949), dat een „intelligent, clean, co-operative, well-groomed man of 25” het meest geschikt is voor dit werk. Men zij extra op zijn hoede indien bij vroegere werkzaamheden reeds een expositie aan lood bestaan heeft.

Vele loodverwerkende industrieën hebben, zowel door de aard van het werk als door aldaar optredende intoxicaties, veel moeite personeel aan te trekken. Door de genoemde factoren treedt een negatieve selectie op in de groep die zich aanmeldt. Door verbetering der hygiënische omstandigheden in het bedrijf en door medische selectie bij in dienst treden, kan de arts er aan medewerken een dreigende vicieuze cirkel te doorbreken.

3.2. *Geneeskundig onderzoek van reeds werkende personen.* Dit onderzoek kan gericht zijn op beoordeling van een groep als geheel, van individuen als leden van een geëxponeerde groep of van een enkel individu.

3.2.1. Beoordeling van een groep als geheel: *collectieve diagnostiek.* De methodiek van het onderzoek wordt bepaald door de vraag of er sprake is van verhoogde loodopname, en zo ja, van welke orde van grootte deze verhoogde opname is. Indien men de coproporphyrinurie semi-quantitatief volgens DONATH bepaalt, wat in betrekkelijk korte tijd met weinig geschoold personeel kan geschieden, is uit de frequentieverdeling van de coproporphyrine-uitscheiding af te lezen of de maximaal toelaatbare luchtconcentratie overschreden wordt en tevens in welke mate. De frequentieverdeling immers, bepaald bij een niet te kleine groep werknemers met min of meer vergelijkbare expositie-intensiteit, kan worden vergeleken met de in XIII aangegeven verdelingen, overeenkomend met een luchtconcentratie in de orde van grootte van 0–0.05 mg Pb/m³, 0.05–0.15 mg Pb/m³, respectievelijk > 0.10 à 0.15 mg Pb/m³. Een gemiddelde coproporphyrinurie van 2 à 2.5 volgens DONATH mag worden beschouwd als de maximaal toelaatbare uitscheiding (zie XII, XIV). Licht

het gemiddelde hier beneden, dan is er op dat moment van een duidelijk probleem voor deze groep geen sprake. Het gevaar voor intoxicaties, hetzij in klinische zin, hetzij in de zin der Wet, is niet of nauwelijks aanwezig. Is de gemiddelde coproporphyrinurie hoger, dan kan men de mate van reactie der haematopoese, i.c. de daling van de haemoglobinegehalten binnen de groep, schatten met behulp van de regressievergelijkingen uit XIV. In het bijzonder blijkt het percentage lage haemoglobinegehalten (≤ 13.7 g %) sterk te correleren met de gemiddelde coproporphyrineuitscheiding. Het is dus mogelijk, door middel van een eenvoudige onderzoekstechniek een antwoord te krijgen op de vraag of er een probleem inzake verhoogde loodopname bestaat binnen een groep als geheel, en hoe ernstig dit probleem is. Voor de eerste aanpak van een onderzoek is dit van zeer groot belang.

3.2.2. Beoordeling van individuen als *leden van een groep*. Door middel van de collectieve diagnostiek zoals boven omschreven, is het niet mogelijk een adaequate indruk te krijgen van de gezondheidstoestand van de individuele werknemers binnen een groep, waarin het bestaan van een verhoogde loodopname is aangetoond. Men moet, ten einde de reactie van al de werknemers op hun beroepscontact met lood te kunnen beoordelen en om ook handelend te kunnen optreden, het onderzoek uitbreiden. Per individu dienen nu ook het haemoglobinegehalte en het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten te worden bepaald.

Het verloop van de reactie der haematopoese wordt onderzocht door middel van periodiek onderzoek. Een regel voor de frequentie van dit onderzoek is niet te geven; deze wordt bepaald door de expositie-intensiteit. Zij zal bijvoorbeeld kunnen variëren van eenmaal per twee weken tot eenmaal per drie maanden.

Het verloop van de curven is van meer belang dan de absolute hoogte der gegevens. De hoogte der coproporphyrinurie, bepaald vlg. DONATH, geeft voor een individu slechts aan dat er een verhoogde loodopname is, maar laat niet of nauwelijks conclusies toe aangaande de mate hiervan (zie XI). Het aantal basofiel gekorrelde erythrocyten varieert daarentegen met verandering in expositie-intensiteit en laat bovendien prognostische conclusies toe ten aanzien van de mogelijkheid van ontstaan van functiestoornissen. Een maximaal toelaatbare grens voor de coproporphyrinurie is voor een individu niet te geven, wel voor het aantal basofiel gekorrelde cellen: indien men zorg draagt dat dit aantal niet over langere duur 1 à 1.5‰ overschrijdt en een stijging tot 2 à 3‰ direct aanleiding geeft tot verhoogde waakzaamheid, zal het haemoglobinegehalte niet of nauwelijks dalen en zullen andere functiestoornissen ook na langdurige expositie niet optreden. In de eerste twee tot vier maanden der expositie mag men vermoedelijk deze grenzen iets hoger stellen (zie XI, XIV).

Dit onderzoek kan door de arts niet worden overgelaten aan laboratoriumpersoneel. Al is het niet nodig elk onderzoek gepaard te doen gaan met het opnemen van een anamnese en het verrichten van een lichamelijk onderzoek, het is van groot voordeel dat de arts zelf aanwezig is en door middel van een kort gesprek, zo nodig aangevuld met onderzoek, op de hoogte blijft van de subjectieve belevingen van de werknemers. Hij zal op deze wijze eventueel geuite klachten naderhand kunnen interpreteren tegen de achtergrond van kennis van de persoon en door dit geregeld contact bovendien in staat zijn hygiënische adviezen te geven, aan te sporen tot groter voorzichtigheid, enzovoort (zie 3.3.).

3.2.3. *Beoordeling van een enkel individu.* Het kan in bepaalde gevallen nodig zijn bijzondere aandacht te besteden aan bepaalde individuen. Indien een intoxicatie dreigt of recent doorstaan is, of indien een andere ziekte mogelijk de reactie van het organisme beïnvloedt, zal de arts door middel van een uitgebreid onderzoek (omvattende medische anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, beroepsanamnese) de gezondheidstoestand in relatie tot het werk willen beoordelen. Het gaat hier om zuiver individuele diagnostiek, waarbij hij zo nodig meer uitgebreide diagnostische technieken zal aanwenden dan voor het gebruikelijke periodieke onderzoek vereist zijn.

3.3. *Bijzondere maatregelen.* Op grond van de bevindingen ad 3.2. zal de arts maatregelen treffen die in het medische vlak liggen: bevordering van een goede voedingstoestand (zie VI-3), in bepaalde gevallen verstrekken van EDTA-tabletten (zie VI-2). Het persoonlijk contact tijdens het periodieke onderzoek biedt hem bovendien gelegenheid, door voorlichting en instructie de persoonlijke factoren die het ontstaan van een intoxicatie mede bepalen (zie IV), om te buigen in de gewenste richting: vermindering der opgenomen hoeveelheid lood.

SAMENVATTING

1. De industriële loodintoxicatie door anorganische loodverbindingen is in Nederland de belangrijkste beroepsintoxicatie. Tot de preventie kan de bedrijfsarts een belangrijke bijdrage leveren door geneeskundig onderzoek in het bedrijf. Ondanks een uitgebreide literatuur over dit onderwerp heerst er nog een sterke discrepantie in opvattingen ten aanzien van datgene wat voorkomen moet worden en ten aanzien van de te hanteren criteria.

In de hoofdstukken I t/m VI is getracht, mede op grond van de literatuur, een inzicht te verkrijgen in:

- de opvattingen over het begrip loodintoxicatie;
- de factoren die het ontstaan van een intoxicatie bepalen;
- de verschijnselen der loodintoxicatie, voornamelijk in hun betekenis voor het geneeskundig onderzoek in het bedrijf;
- het vóórkomen en de mogelijkheden van preventie.

In de hoofdstukken VII t/m XV zijn eigen onderzoekingen vermeld naar:

- het vóórkomen van de intoxicatie in Nederland;
- de methodieken van onderzoek;
- het verband tussen waargenomen verschijnselen en mate van verhoogde loodopname;
- de door de bedrijfsarts te hanteren criteria;
- de invloed van vitamine B₁₂-verstrekking.

In een dierexperiment (Hoofdstuk XVI) is een bepaald facet van bij de mens waargenomen verschijnselen meer systematisch onderzocht.

Op grond van de beschreven waarnemingen konden in hoofdstuk XVII richtlijnen worden gegeven voor het geneeskundig onderzoek in het bedrijf.

2. Het blijkt zinvol te zijn een onderscheid te maken tussen drie opvattingen inzake het begrip intoxicatie (hoofdstuk II):

- intoxicatie in pharmacologische zin: er zijn tekenen van reactie van het organisme zonder dat een duidelijke functiestoornis behoeft te zijn opgetreden;
- intoxicatie in klinische zin: er is een al dan niet door de persoon zelf waarneembare functiestoornis aanwezig, bijvoorbeeld daling van het Hb;
- intoxicatie in de zin der Ongevallenwet: er is een arbeidsongeschiktheid aanwezig of medische behandeling is noodzakelijk.

De te hanteren medische en technisch-hygiënische criteria worden bepaald door de opvatting inzake het begrip intoxicatie. Preventie van arbeidsongeschiktheid laat een sterkere beïnvloeding van de gezondheids-toestand toe dan preventie van daling van het haemoglobinegehalte.

3. In de hoofdstukken III en IV wordt schematisch een overzicht gegeven van de factoren die het ontstaan van een intoxicatie bepalen. De individuele dispositie wordt gesteld tegenover expositie-intensiteit en expositieduur. Er wordt op gewezen hoe samengesteld deze begrippen zijn. Door bij elk geval van intoxicatie de verschillende tot de reactie bijdragende factoren tegen elkaar af te wegen, kan het aangrijpingspunt voor de preventie worden gevonden.

4. In hoofdstuk V-1 t/m 9 wordt uitvoerig ingegaan op verschijnselen die bij de mens kunnen worden waargenomen, in hun betekenis voor de geneeskundige preventie. De subjectieve en door lichamelijk onderzoek gevonden objectieve verschijnselen leveren geen goed te hanteren criteria op, daar ze enerzijds meestal specifiek zijn, anderzijds juist voorkómen dienen te worden, omdat zij in het algemeen een uiting zijn van een klinische intoxicatietoestand.

De reactieverschijnselen der haematopoese daarentegen, nl. de basophilie korreling der erythrocyten, de toename van het aantal reticulocyten en van de coproporphyrine-uitscheiding, geven reeds vroegtijdig een indruk van de mate van verhoogde loodopname en laten een prognose toe over het ontstaan van een anaemie, welke juist voorkómen moet worden. Onderzoek van de literatuur evenwel brengt aan het licht dat er geen algemeen geldende opvatting is ten aanzien van de criteria, wat gedeeltelijk veroorzaakt wordt door verschil in opvatting inzake het begrip intoxicatie, gedeeltelijk door het gebruik van verschillende methodieken. Doordat de invloed van lood op de haematopoese van zo groot belang is voor het geneeskundig onderzoek, is in hoofdstuk V-2 getracht de literatuur van het laatste decennium samen te vatten.

Het loodgehalte van bloed en urine verschaft minder inzicht in de reactie van het organisme, doordat zij slechts inzicht geeft in het loodgehalte van het lichaam en in de uitscheiding, en op grond daarvan in de expositie, maar niet in hoeverre het lichaam op deze expositie reageert. Bovendien zijn de bepalingsmoeilijkheden te groot om er het routineonderzoek op te kunnen baseren.

5. In hoofdstuk VI-1 wordt nagegaan wáár volgens de literatuur de meeste intoxicaties optreden. Dit blijkt voornamelijk in die bedrijven te zijn waar bij de verwerking van lood hoge temperaturen optreden of stof- en aerosolvorming aanwezig zijn.

Bij drukkers en schilders treden intoxicaties weinig meer op. Voortgang der techniek schept telkens nieuwe bronnen van verhoogde loodopname.

De preventie (hoofdstuk VI-2) dient zich te baseren op technisch-hygiënische maatregelen en niet op prophylactische verstrekking van geneesmiddelen; op grond van de literatuur wordt geconcludeerd dat orale toediening van Ca-EDTA-tabletten alleen geïndiceerd is om in kortere tijd dan vroeger mogelijk was personen te „ontloden”, die wegens dreigende klinische intoxicatie tijdelijk naar loodvrij werk zijn overgeplaatst. De voeding van de aan lood geëxponeerde personen (hoofdstuk VI-3) onderscheidt zich niet principieel van die voor niet-geëxponeerden. Extra verstrekking van nutriënten boven de normaal aanbevolen hoeveelheden is niet zinvol. Melk is geen specifiek prophylacticum, maar als aanvulling van een vaak bestaande inadeguate voedselopname verdient verstrekking van $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ liter per dag vooralsnog aanbeveling.

6. In hoofdstuk VII worden de resultaten vermeld van een onderzoek van de dossiers van alle 233 door de Sociale Verzekeringsbank in 1953 en 1954 erkende gevallen van loodintoxicatie. Naar het oordeel der onderzoeker moest in 16% der gevallen op grond van de beschikbare gegevens de diagnose loodintoxicatie minder waarschijnlijk worden geacht. Ten aanzien van de overige 84% kon worden vastgesteld dat:

- het merendeel der intoxicaties voorkwam in accu- en pigmentfabrieken, waarbij ongeveer de helft optrad binnen het eerste jaar van expositie;
- tweederde der gevallen een arbeidsongeschiktheid ten gevolge had van meer dan zeven weken, waarbij de ernst der aandoening betrekkelijk licht was en weinig neurologische complicaties optraden;
- de door de behandelende medici gebezigde criteria zeer uiteenliepen en vaak geen aansluiting hadden aan door bedrijfsgeneeskundigen verworven ervaring;
- de tijd, verlopen tussen aanvang der werkstaking en gericht medisch onderzoek, in veel gevallen te lang was, waardoor het nemen van juiste beslissingen werd bemoeilijkt.

Onder de beroepsintoxicaties neemt de loodvergiftiging met ruim 100 gevallen per jaar de eerste plaats in, waarbij de relatief lange duur van arbeidsongeschiktheid deze positie nog extra accentueert.

7. Het bleek noodzakelijk een dieper inzicht te verkrijgen in de vergelijkbaarheid, de betrouwbaarheid en de bruikbaarheid van verschillende methoden om het aantal basophil gekorrelde cellen te bepalen. Tevens werd onderzocht in hoeverre het mogelijk was bij donkerveldbelichting of met de „basophilic aggregation test” de klassieke basophilie te bepalen (hoofdstuk VIII). Het bleek dat de gemodificeerde methode volgens PAPPELHEIM ($\text{pH} \geq 7.2$) een goede betrouwbare methodiek was, maar dat het onderzoek van een volgens LANE gekleurd, onder donkerveldbelichting onderzocht preparaat de mogelijkheid bood snel en betrouwbaar zowel

het aantal basophil gekorrelde cellen als het aantal reticulocyten te tellen. Deze mogelijkheid bood ook de „basophilic aggregation test”. De van de methodiek afhankelijke spreiding kon worden bepaald. Herhaalde bepaling van aantal basophil gekorrelde cellen en reticulocyten binnen een dag toonde wel een lichte toename in de middag t.o.v. de ochtend, maar relatief was het verschil zo klein dat het niet nodig leek voor het routine-onderzoek herhaalde bepaling binnen één dag aan te bevelen (hoofdstuk IX).

8. Bij 117 niet aan lood geëxponeerde personen werden de „normale” waarden vastgelegd voor haemoglobinegehalte (in g % volgens SICCA), voor aantal basophil gekorrelde erythrocyten en reticulocyten (in ‰ volgens LANE-donkerveld) en voor de coproporphyrine-uitscheiding (semi-quantitatief volgens DONATH). De minima, respectievelijk maxima waren achtereenvolgens 12.8 g %, 0.5 ‰, 9.0 ‰ en $3\frac{1}{2}$ (200 γ /l) (hoofdstuk X).

9. In drie loodverwerkende bedrijven werd regelmatig gedurende $1\frac{1}{2}$ jaar bij 43 mannelijke personen de reactie der haematopoese op verhoogde loodopname bepaald (hoofdstuk XI). Uit dit onderzoek kon worden geconcludeerd dat:

- afwezigheid van verhoogde basophilie ($> 0.5 ‰$) en/of verhoogde coproporphyrinurie (≥ 3) sterk pleit tegen een verband tussen eventuele klinische verschijnselen (o.a. anaemie) en verhoogde loodopname;
- indien het aantal basophil gekorrelde cellen in het algemeen blijft beneden een maximaal toelaatbare grens van 1 à $1.5 ‰$, geen anaemie of andere functiestoornissen zullen optreden;
- stijging van het aantal reticulocyten in het algemeen eerder optreedt dan stijging van de basophilie, maar dat dit relatief minder uitgesproken is; bij toename van de basophilie wordt het aandeel der grof gekorrelde cellen in het totaal der reticulocyten groter;
- in tegenstelling tot de basophilie, de coproporphyrinurie (volgens DONATH) minder correleert met de expositie-intensiteit en het haemoglobinegehalte; verhoogde coproporphyrinurie duidt reeds vroegtijdig aan dát er verhoogde loodopname is, maar geeft geen goede indruk van de intensiteit hiervan; bij onderzoek van individuen is voor de coproporphyrinurie (vgl. DONATH) geen maximaal toelaatbare grens te geven;
- het product van expositie-intensiteit en -duur geen goede indruk geeft van de te verwachten reactie van het organisme op lood, daar het niveau van de anaemie duidelijk samenhangt met expositie-intensiteit en weinig met de -duur.

10. In twee pigmentfabrieken werd bij 161 aldaar werkzame personen een onderzoek ingesteld naar het verband tussen expositie-intensiteit en -duur (bepaald door de sectie Industriële Hygiëne, Instituut Gezondheidstechniek T.N.O.) en de reactie van het organisme (hoofdstuk XII). Het bleek dat de subjectieve en door lichamelijk onderzoek verkregen objectieve gegevens niet correleerden met de expositie. Er bestond daarentegen wel een significante correlatie tussen verhoging van expositie-intensiteit enerzijds en daling van haemoglobinegehalte, toename van aantal basophil gekorrelde cellen en reticulocyten en stijging der coproporphyrineuitscheiding anderzijds. De coproporphyrinurie van een groep personen bleek de beste parameter te zijn voor de expositie-intensiteit. Op grond van de verdeling der coproporphyrinurie kan een verwachting worden uitgesproken ten aanzien van de mate van loodopname, c.q. luchtconcentratie. Geen der reactieverschijnselen der haematopoese correleerde met de expositieduur.

Er bleken aanwijzingen te zijn dat de maximaal toelaatbare concentratie voor lood in de fabrieksatmosfeer zeker niet mag worden verhoogd tot boven 0.15 mg Pb/m^3 , maar eerder dient te worden verlaagd tot ongeveer 0.10 mg Pb/m^3 bij de heersende hygiënische omstandigheden in de Nederlandse pigmentindustrie. Met deze maximaal toelaatbare concentratie correspondeerde een maximaal toelaatbaar gemiddelde coproporphyrinurie van 2 à 2.5 volgens DONATH bij een groep personen.

11. In 23 bedrijven werd bij 513 personen een onderzoek ingesteld naar de beïnvloeding der gezondheidstoestand door industriële expositie aan lood (hoofdstuk XIII). Daling van het haemoglobinegehalte werd veelvuldig waargenomen, voornamelijk in bepaalde afdelingen van de pigmentindustrie, in de accumulatoren-industrie en bij classificeerders op scheepswerven. De grafische industrie — en tot op zekere hoogte ook het schildersbedrijf — onderscheidde zich zeer gunstig ten opzichte van bovengenoemde bedrijven. Het loodlassen, loodbranden en verloden namen een tussenpositie in.

Bewerking der gegevens (hoofdstuk XIV) leverde verder als conclusie op dat:

- een basophilie $\geq 1.0\%$ in de regel gepaard ging met een duidelijk verhoogde coproporphyrinurie, maar niet omgekeerd;
- de waarneming uit XI, dat de maximaal toelaatbare grens voor de basophilie 1% is, werd bevestigd;
- er een zeer duidelijke correlatie ($r = 0.91$) bestond tussen de gemiddelde coproporphyrinurie vlg. DONATH en het percentage Hb-waarden $\leq 13.7 \text{ g } \%$, indien de onderzochte groep minstens 20 personen omvatte. Eveneens bestond er een correlatie ($r = 0.75$) tussen het percentage coproporphyrinuriewaarden ≥ 2 en het percentage Hb-waar-

den ≤ 14.7 g %. Op grond van de verdeling der coproporphyrinurie kan dus een verwachting worden uitgesproken over de verdeling der Hb-waarden, c.q. de mate van beïnvloeding der haematopoese, terwijl vroeger (XII) reeds was aangetoond dat op grond van genoemde verdeling tevens een voorspelling over de expositie-intensiteit kon worden gedaan.

12. Een onderzoek werd ingesteld naar de mogelijkheid door prophylactische verstrekking van vitamine B₁₂ per os de reactie der haematopoese gunstig te beïnvloeden (hoofdstuk XV). In de onderzochte situatie (chronische expositie, langdurig bestaande anaemie) werd van verstrekking van 30 γ vit. B₁₂ per dag gedurende 4 weken geen effect gezien.

13. In een dierexperiment werd getracht de incidenteel bij de mens verrichte waarnemingen meer systematisch aan een onderzoek te onderwerpen (hoofdstuk XVI). Drie groepen konijnen werden gedurende 15 weken dagelijks subcutaan ingespoten met respectievelijk $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{2}$ en 1 mg PbCl₂ per kg lichaamsgewicht. De incidenteel bij de mens waargenomen verschijnselen konden worden nagebootst, zodat deze verschijnselen als uitdrukking van een algemeen geldend reactiepatroon mogen worden beschouwd.

14. Op grond van de in de onderzoeken gevonden resultaten werden in hoofdstuk XVII richtlijnen gegeven voor het preventief-geneeskundig onderzoek in de bedrijven.

SUMMARY

1. The poisoning caused by inorganic lead compounds is the leading occupational intoxication in the Netherlands. The industrial physician can contribute considerably to its prevention. In spite of an extensive literature on this subject, there is still a great difference of opinion as to exactly what is to be prevented and regarding the criteria which should be used in diagnosis.

In Chapters I to VI the author tries, drawing on the literature, to evaluate:

- the concept lead intoxication;
- the factors determining the occurrence of an intoxication;
- the symptoms and signs of lead intoxication, particularly in their significance to medical examination in industry;
- its incidence and the possibilities of prevention.

In Chapters VII to XV the author's investigations of the following subjects are reported:

- the incidence of lead intoxication in the Netherlands;
- the methods used in medical examination;
- the relation between observed signs and symptoms and the degree of lead intake;
- the criteria to be used by the industrial physician;
- the effect of vitamin B₁₂ intake.

An animal experiment (Chapter XVI) was used to investigate systematically some aspects of the signs observed in lead workers.

Based upon the observations described, the author suggests some guiding rules for medical examinations in industry (Chapter XVII).

2. It is useful to distinguish three separate definitions of intoxication (Chapter II):

- pharmacological intoxication: there is a reaction of the organism, but an evident disturbance of function is not necessarily present;
- clinical intoxication: there is evidence of functional disturbance, either subjectively perceived or only objectively determined, e.g. decrease in hemoglobin;
- compensational intoxication: there is an inability to work, or medical treatment is necessary; according to the legal provisions compensation is provided.

The criteria to be used by physician and technical-hygienist are determined by the definition of intoxication. Prevention of inability to work or of subjective symptoms allows a greater influence on health than prevention of a decrease in hemoglobin.

3. In Chapters III and IV the factors which determine the occurrence of an intoxication are schematically presented. The individual disposition and the intensity and the duration of exposure are discussed. The complexity of these factors is emphasized. Analysis of any case of intoxication according to the scheme here presented will show where prevention should start.

4. In Chapters V-1 to V-9 the signs and symptoms observed in man are extensively discussed in their significance for medical prevention. The subjective symptoms and objective signs do not provide adequate criteria because, on the one hand, they are often aspecific and, on the other hand, they too should be prevented since they are expressions of clinical intoxication.

The indications of reaction of the hematopoiesis (i.e. the basophilic punctation of erythrocytes, the increase in number of reticulocytes and in coproporphyrin excretion) provide an early sign of increased lead intake and have prognostic significance concerning the occurrence of anaemia, development of which must be prevented. Examination of the literature provides no generally accepted opinion about the criteria to be used, because of the use of different definitions of intoxication or different methods of examination. In Chapter V-2 a survey of the recent literature on the influence of lead on hematopoiesis is given, this subject being very important for medical examination in industry.

The lead content of blood and urine provides less information about the reaction of the organism, because while indicating the extent of absorption and excretion and consequently also of exposure, it only indirectly indicates the reaction of the organism. Moreover, the difficulties of the examination procedures are too great for routine screening methods.

5. In Chapter VI-1 the literature on the incidence in different occupations is reviewed. Lead intoxications occur especially in those factories where high temperatures are needed or the processing creates Pb-dust or Pb-aerosol. Few intoxications occur among printers and painters. Every now and then technical progress gives rise to new sources of increased lead intake. Prevention (Chapter VI-2) should be based on measures of technical hygiene and not on prophylactic distribution of drugs; from the literature the author concludes that oral intake of Ca-EDTA tablets is only indicated for quick deleading of persons who are transferred to lead-free work because of imminent clinical intoxication. The nutrition of the lead

worker (Chapter VI-3) does not differ essentially from the nutrition of non-exposed workers. Distribution of nutrients above the normal requirements has no useful effect. Milk is not a specific prophylactic, but distribution of $\frac{1}{2}$ to $\frac{3}{4}$ liter per day is recommended as a supplement to a frequently inadequate nutrition.

6. In Chapter VII the results are discussed of an investigation of the files of all 233 cases of lead intoxication for which the Social Insurance Bank paid compensation in 1953 and 1954. In the author's opinion the available data in 16% of the cases suggest that the diagnosis lead intoxication should be regarded as not conclusive. In respect to the other 84%, the following conclusions could be drawn:

- most of the cases occurred in storage battery and pigment (dyestuff) factories, about half of them in the first year of exposure;
- two thirds of the cases had an inability to work lasting more than seven weeks, the illness being relatively light; few neurologic complications occurred;
- the criteria employed by the various physicians very often differed considerably and were not in accordance with the experience gathered in industrial medicine;
- in many cases the time between cessation of work and specific medical investigation was too long, hampering correct diagnostic decisions.

Among the industrial intoxications, lead poisoning ranks first, with over 100 cases a year. The relatively long period of disability emphasizes the significance of this situation.

7. It proved necessary to get more adequate information about the comparability, the reliability and the employability of different methods of counting basophil punctated erythrocytes. The possibility of counting the classic basophilia in dark-ground illumination and in the basophilic aggregation test was investigated (Chapter VIII). The modified PAPPENHEIM method ($\text{pH} \geq 7.2$) proved to be reliable, but dark-ground examination of a slide stained according to LANE made it possible to count quickly and reliably both the number of basophil punctated erythrocytes (coarsely granulated cells—classic basophilia) and the number of reticulocytes (total of granulated cells). The same was possible with the basophilic aggregation test. The experimental error dependent on the method was determined. Repeated determination of the number of basophil punctated erythrocytes and of reticulocytes during a single day showed a small increase in the afternoon in comparison with the morning, but the difference was relatively too small to necessitate recommendation of repeated examinations within one day (Chapter IX).

8. By investigating 117 non-exposed men, the „normal” values were established for hemoglobin (in g % according to SICCA), number of basophil punctated erythrocytes and of reticulocytes (in ‰ according to LANE darkfield) and coproporphyrin excretion (semi-quantitatively according to DONATH). The minima and maxima were 12.8 g %, 0.5‰, 9.0‰ and $3\frac{1}{2}$ (200 γ /l) respectively (Chapter X).

9. In three lead processing industries the reaction of hematopoiesis was investigated periodically in 43 male workers during a $1\frac{1}{2}$ year period (Chapter XI). The following conclusions could be drawn from this investigation:

- absence of increased basophilia ($> 0.5‰$) and/or increased coproporphyrinuria (≥ 3) argues against a relation between possible clinical symptoms (i.e. anaemia) and increased lead intake;
- if in general the number of basophil punctated erythrocytes stays below a maximum tolerable limit of 1 to 1.5‰, no anaemia or other functional disturbances will occur;
- generally an increase in reticulocytes occurs before an increase in basophilia, but the former is relatively less rapid; with increasing basophilia the coarsely granulated erythrocytes (classic basophilia) form a relatively larger proportion of the total of punctated cells;
- in contrast to the basophilia, the coproporphyrinuria (according to DONATH) correlates less with intensity of exposure and hemoglobin content; in the individual, increased coproporphyrinuria is an early sign of increased lead intake, but it does not give a good idea of the extent of this intake; a maximum allowable limit for coproporphyrinuria (according to DONATH) therefore cannot be established for the individual;
- the product of intensity and duration of exposure (c.t) does not give an adequate impression of the reaction of the organism to be expected; the level of anaemia is clearly dependent on the intensity and but little on the duration of exposure.

10. In two pigment factories the relation between intensity and duration of exposure (as determined by the Section for Industrial Hygiene, Research Institute for Public Health Engineering of the National Health Research Council, Organization for Applied Scientific Research) and their effect on 161 male workers was investigated (Chapter XII). The subjective symptoms and objective physical signs did not correlate with exposure. However, a significant correlation could be established between increased exposure-intensity on the one hand, and decreased hemoglobin and increased basophilia, reticulocytosis and coproporphyrinuria on the other hand. The coproporphyrinuria of a group of workers proved to be

the best parameter for the intensity of exposure. From the frequency distribution of coproporphyrin excretion, a supposition may be made regarding the extent of lead intake, viz. the Pb-concentrations in air. None of the reaction signs of hematopoiesis correlated with duration of exposure. The investigation indicated that the maximum allowable concentration (M.A.C.) of lead in air should not be set above 0.15 mg Pb/m³, but rather lowered to about 0.10 mg Pb/m³, in terms of the present hygienic conditions in Dutch pigment industries. Corresponding with this M.A.C., the maximum allowable limit for the average coproporphyrinuria of a group of workers could be established to be 2 to 2.5 according to DONATH.

11. The effect of industrial lead exposure on the state of health of 513 workers was investigated in 23 factories (Chapter XIII). A decrease of hemoglobin was frequently observed, particularly in certain departments of the pigment industry, in the storage battery industry and in a shipyard (wrecking, welding, cutting, painting). The printers — and to a certain extent also the painters — were in a much more favourable position with regard to the other workers. Lead welding and burning took a median position.

Analysis of the data (Chapter XIV) yielded the following conclusions:

- a basophilia $\geq 1.00/_{00}$ is generally coupled with a clearly increased coproporphyrinuria, but the reverse is not always true;
- the observation in Chapter XI as to the maximum allowable limit for basophilia ($1^0/_{00}$) was affirmed;
- a significant correlation ($r = 0.91$) exists between the average coproporphyrinuria according to DONATH and the percentage of Hb values ≤ 13.7 g % in groups of lead workers ($n > 20$). There is also a correlation ($r = 0.75$) between the percentage of coproporphyrin values ≥ 2 according to DONATH and the percentage of Hb values ≤ 14.7 g %. It is therefore possible to calculate two points from the frequency distribution of Hb values from the frequency distribution of coproporphyrin values in groups of workers, whereas previously (Chapter XII) a relation between the coproporphyrinuria and the intensity of exposure had been demonstrated.

12. The possibility of improving by prophylactic administration of vitamin B₁₂ per os the reaction of hematopoiesis has been investigated (Chapter XV). In the industrial situation investigated (chronic exposure, chronic anaemia) no effects could be seen from administration of 30 γ vitamin B₁₂ per os daily for 4 weeks.

13. An animal experiment was used to study systematically the observations made in lead workers (Chapter XVI). For 15 weeks three groups

of 4 rabbits each were daily injected subcutaneously with $1/8$, $1/2$ and 1 mg PbCl_2/kg body-weight. The conditions observed in lead workers could be induced in rabbits and they may therefore be regarded as an expression of a general pattern of reactions in man.

14. Based on the results of above-mentioned investigations, some guiding rules for preventive medical examination in industry are given in Chapter XVII.

LITERATUUR

- ACKERMANN, G. A., BELLION, N. J. C.,
Blood 10:3 en 1183 (1955)
- ALBAHARY, C., Le Sang 16:341
(1944—1945)
- ALBAHARY, C., Arch. Mal. Prof. 11:192
(1950)
- ALBAHARY, C., Le Sang 24:539 (1953)
- ALBAHARY, C., Arch. Mal. Prof. 18:439
(1957)
- ALBAHARY, C., TRUHAUT, R., BOUDÈNE, C.,
Arch. Mal. Prof. 19:121 en 485
(1958)
- ALKEMADE, TH., VAN LEEUWEN, P., DE
WIJN, J. F., ZIELHUIS, R. L.
Voeding 17:371 (1956)
- ANTONIOLI, E., TUFIGNO, F., Med. d. Lav.
37:156 (1946) ref. Arch. Mal. Prof.
7:495 (1946)
- ASSOC. GOVERN. IND. HYGIENISTS, Arch.
Ind. Hlth. 16:261 (1957)
- AUB, J., FAIRHALL, L. T., MINOT, A. S.,
REZNIKOFF, P., Lead poisoning (1926)
- AUB, J., J. A. M. A. 104:87 (1935)
- AURELIA, M., Proc. 12th Intern. Con-
gress Occ. Hlth. III:294 (1957)
- BAADER, E. W., Informationstagung über
die Bleikrankheit, Goslar (1952)
- BAADER, E. W., Gewerbekrankheiten
(1954)
- BAADER, E. W., Zentrallbl. f. Unfall
med. u. Berufskrankh. 51:159 (1958)
- BAART DE LA FAILLE, J. M., Tijdschr.
Soc. Geneesk. 25:300 (1947)
- BAERNSTEIN, H. D., GRAND, J. A.,
J. Biol. Chem. 140:285 (1941)
- BAETJER, A., Women in industry (1946)
- BAIKIE, A. G., Blood 9:461 (1954)
- BAIKIE, A. G., VALTIS, D. J., Brit. J.
Exp. Path. 35:434 (1954)
- BALDI, G., GIUBILEO, M., Med. d. Lav.
44:420 (1953) ref. Zentrallbl. f. Arb.
Med. u. Arb. Sch. 6:176 (1956)
- BALDI, G., SBERTOLI, C., Med. d. Lav.
48:533 (1957) ref. Bull. Hyg. 33:244
(1958)
- BARNES, E. C., J. Ind. Hyg. and Tox.
21:464 (1939)
- BARON, J., Dissertatie, Lyon (1954)
- BARRY, P. S. I., Transact. Ass. Ind. Med.
Off. 7:71 (1957)
- BASHOUR, F. A., Centre Soc. f. Clin.
Research 44:764 (1955)
- BASTENIER, H., Compte Rendu Soc. Belge
de Méd. du Travail, 13 dec. (1947)
- BASTENIER, H., DESLIPPERE, P., DE
GRAEF-MILLET, M., Proc. 12th In-
tern. Congress Occ. Hlth. III:243
(1957)
- BECK, E., LANINI, G., BÉRAUD, T., Helv.
Med. Acta 22:442 (1955)
- BEEBE, P. L., MALLETTE, F. S., J. Ind.
Hyg. and Tox. 26:109 (1944)
- BELKNAP, E. L., Ind. Med. 9:505 (1940)
- BELKNAP, E. L., J. A. M. A. 139:818
(1949)
- BENARD, H., GAJDOS, A., GAJDOS-TÖRÖK,
M., RAMBERT, P., La Semaine des
Hôpitaux 29:785 (1953)
- BERG, E., Proc. 9th Intern. Congress
Ind. Med. 536 (1948)
- BERG, J. A. G. TEN, Dissertatie, Utrecht
(1941)
- BERITIC, TH., VANDEKAR, M., Blood
11:114 (1956)
- BERITIC, TH., GRGIC, Z., SIREC, A., Proc.
12th Intern. Congress Occ. Hlth.
III:184 (1957)
- BEUGEN, L. VAN, Ned. Tijdschr. v. Ge-
neesk. 101:2263 (1957)
- BIONDI, S., Fol. Med. 38:133 (1955)
ref. Exc. Med. II, 9:581 (1956)
- BIONDI, S., Proc. 12th Intern. Congress
Occ. Hlth. II:79 (1957)
- BRANDT, A. D., REICHENBACH, G. S.,
J. Ind. Hyg. and Tox. 25:445 (1943)
- BRANDT, K. H., Ned. Tijdschr. v. Ge-
neesk. 103:315 (1959)
- BRESLAU, W. J., Persoonlijke mededeling
(1957)
- BREYER, H. B. G., Dissertatie, Leiden
(1938)
- BROOKS, A. L., Ind. Med. and Surg.
20:390 (1951)
- BRÜCKNER, H., SPATZ, R., Arch. f. Hyg.
97:277 (1926) ref. Teleky (1955)
- BRUIN, J. DE, Dissertatie, A'dam (1959)
- BRÜNE, H., Dissertatie, Tübingen (1955)
- BUCHANAN, W. D., J. Oil and Colour
Chem. Ass. 40:337 (1957)
- BUCKUP, H., Informationstagung über die
Bleikrankheit, Goslar (1952)
- BUCKUP, H., Zentrallbl. f. Arb. Med. u.
Arb. Sch. 5:1 (1955)

- BUCKUP, H., BÖHM, M., ZIMMERMANN, H., REMY, H., PORTHEINE, I., VOSS, C., *Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch.* 6 : 1 (1956)
- BUCKUP, H., *Taschenbuch der Prophylaktischen Med.* (1957)
- BURGER, G. C. E., *Praev. Geneesk. dl I* (1936)
- CACCURI, S., *Fol. Med.* 26 : 345 (1940) ref. *Arch. Mal. Prof.* 6 : 176 (1944-1945)
- CACCURI, S., *Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth.* I : 192 (1957)
- CALIFORNIA DIV. IND. HYG. (1957) ref. *Johnstone* (1957)
- CALVERY, H. O., *J. A. M. A.* 111 : 1722 (1938)
- CANTAROW, A., TRUMPER, M., *Lead poisoning* (1944)
- CAPELLINI, A., PARMEGGIANI, L., SARTORELLI, E., MARTELLI, G. C., *Med. d. Lav.* 46 : 147 (1955) ref. *Bull. Hyg.* 30 : 992 (1955)
- CESÀRO, A. N., *Arch. Mal. Prof.* 17 : 551 (1956)
- CHAIDRON, E., *J. Belge de Radiol.* 39 : 932 (1956)
- CHOLAK, J., BAMBACH, K., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 25 : 47 (1943)
- CHOW, B. F., HORONICK, A., OKUDA, K., *Nutr. Symp. Series* 12 : 126 (1956) ref. *Voeding* 18 : 823 (1957)
- CIBA SYMPOSIUM ON PORPHYRIN-BIOSYNTHESIS AND -METABOLISM, London (1955)
- CLARKSON, T. W., KENCH, J. E., *Bioch. J.* 62 : 361 (1956)
- CLARKSON, T. W., KENCH, J. E., *Brit. J. Ind. Med.* 15 : 115 (1958)
- COMFORT, A., WEATHERALL, M., *Bioch. J.* 54 : 247 (1953)
- COMFORT, A., WEATHERALL, M., MOORE, H., *Bioch. J.* 58 : 177 (1954)
- COMM. ON LEAD INTOX. (1943) ref. *Belknap* (1949)
- COPP, D. H., *Am. J. Med.* 22 : 275 (1957)
- COTTIER, P., KUNZ, H. A., ZOLLINGER, H. U., *Helv. Med. Acta* 20 : 443 (1953)
- COULTHARD, A. J., *Clinica Chimica Acta* 3 : 226 (1958)
- COWGILL, G. R., SALOMON, K., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 25 : 81 en 91 (1943)
- CREPET, M., CORSI, G. C., *Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth.* II : 51 (1957)
- DANILOVIC, V., *Brit. Med. J.* 5061 : 27 (1958)
- DAVIDSON, W. S., *Lancet* 2 : 1096 (1957)
- DÉROBERT, L., *Intoxication et Maladies Professionnelles* (1954)
- DESOILLE, H., DÉROBERT, L., LE BRETON, R., MARTIN, R., *Arch. Mal. Prof.* 12 : 416 (1951)
- DESOILLE, H., *La Semaine des Hôp.* 31 : 2917 (1955)
- DESOILLE, H., MICHON, R., TRUFFERT, L., *Arch. Mal. Prof.* 17 : 582 (1956)
- DESOILLE, H., ALBAHARY, C., TRUHAUT, R., BOUDÈNE, C., *Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth.* III : 287 (1957)
- DETTLING, J., *Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg.* 13 : 624 (1955)
- DHERS, M. V., *Arch. Mal. Prof.* 12 : 438 (1951)
- DONATH, W. F., *Tijdschr. v. Soc. Geneesk.* 4 : 91 (1955)
- DONATH, W. F., *Arh. Hyg. Rada* 7 : 77 (1956)
- DONATH, W. F., DE JONGE, H., VAN LEEUWEN, P., WIT, J. G., *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 100 : 3508 (1956)
- DREESSEN, W. C., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 25 : 60 (1943)
- DREESSEN, W. C., SIEVERS, R. F., *Ind. Med.* 15 : 621 (1946)
- DRESEL, E. I. B., FALK, J. E., *Bioch. J.* 63 : 72 en 80 (1956)
- DUSTIN, P., *Acta Biol. Belg.* II : 225 en 475 (1942)
- DUVOIR, M., DÉROBERT, L., HADENGUE, A., FALLOT., *Arch. Mal. Prof.* 7 : 329 (1946)
- DUVOIR, M., DÉROBERT, L., HADENGUE, A., *Arch. Mal. Prof.* 8 : 1 (1947)
- DUVOIR, M., DÉROBERT, L., HADENGUE, A., *Arch. Mal. Prof.* 9 : 365 (1948)
- EGLI, R., KAPP, H., MARMET, J., GRANDJEAN, E., *Z. Unfallmed. u. Berufs-krankh.* 49 : 268 (1956)
- EGLI, R., KAPP, H., MARMET, J., GRANDJEAN, E., *Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth.* III : 281 (1957)
- ELKINS, H. B., EGE, J. F., RUOTOLO, B. P., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 23 : 256 (1941)

- ELSTEN, A. W., WINN, G. S., *Ind. Med.* 12 : 276 (1943)
- EMBDEN, J. E. G. VAN, KLEEREKOPER, E., *Ned. Tijdsch. v. Geneesk.* 40 : 426 (1904)
- ENGEL, H., *Neue Med. Welt* 1 : 528 (1950)
- ENNEKING, J. A. M. J., *Ned. Tijdsch. v. Geneesk.* 100 : 2422 (1956)
- ERIKSEN, L., *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.* 4 : 55 (1952)
- ERIKSEN, L., *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.* 7 : 80 (1955)
- EVANS, E. E., NORWOOD, W. D., KEHOE, R. A., MACHLE, W., *J. A. M. A.* 121 : 501 (1943)
- EVERSE, J. W. R., *Persoonlijke mededeling* (1956)
- FABRE, R., *La Semaine des Hôp.* 25 : 3065 (1949)
- FABRE, R., TRUHAUT, R., BOUDÈNE, C., ALBAHARY, C., *Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth.* III : 173 (1957)
- FABRINI, V., *Med. d. Lav.* 33 : 54 (1942) ref. Baron (1954)
- FAIRHALL, L. T., SAYERS, R. R., MILLER, J. W., *Publ. Hlth. Bull.* nr. 253 (1940)
- FAIRHALL, L. T., MILLER, J. W., *Publ. Hlth. Rep.* 56 : 1610 (1941)
- FAIRHALL, L. T., JENRETTE, W. F., JONES, S. W., PRITCHARD, E. A., *Publ. Hlth. Rep.* 58 : 607 (1943)
- FAIRHALL, L. T., MILLER, J. W., WEAVER, F. L., *Publ. Hlth. Rep.* 58 : 955 (1943)
- FAIRHALL, L. T., *Industrial Toxicology* (1949)
- FLORIS, M., MUNTONI, S., CAU, A., *Rass. Med. Ind.* 21 : 33 (1952) ref. Baron (1954)
- FOREMAN, H., TRUJILLO, T., *J. Lab. and Clin. Med.* 43 : 566 (1954) ref. Srbova c.s. (1958)
- FORMIJNE, P., *Ned. Leerboek der Interne Geneesk.* dl. I (1958)
- FORMIJNE, P., LEHR, C. F. G., *Proc. Kon. Ned. Acad. v. Wetensch.* Series 6, 60 : 4 (1957)
- FORTUIN, G. J., *Tijdschr. v. Soc. Geneesk.* 31 : 588 (1953)
- FRANCHETEAU, M., *Arch. Mal. Prof.* 18 : 439 (1957)
- FRANK, O., LACHNIT, V., NEUMAYR, A., *Acta Haematologica* 8 : 42 (1952)
- FREDE, G., *Dtsch. Gesundheitswesen* 7 : 953 (1952)
- FROMMEL, E., PIQUET, J., CUÉNOD, C. C., *Helv. Phys. Pharm. Acta* 4, 301 : 3 (1946) ref. Lowicki (1950)
- FROMMEL, E., LAUFTI, M., *Arch. Sci. Phys. Natur.* 5 : 149 (1944) ref. Lowicki (1950)
- FULLERTON, J. M., *Brit. Med. J.* 2 : 117 (1952)
- FUSE, T., *J. Sci. Labour* 8 : 649 (1956), 10 : 781 (1956), 11 : 933 (1956) ref. *Bull. Hyg.* 32 : 588 (1957)
- GANDOIS, R., *Arch. Mal. Prof.* 19 : 40 (1958)
- GAULTIER, M., BRUYET, GARDETTE, *Arch. Mal. Prof.* 11 : 188 (1950)
- GERRITS, W. B. J., HEINEMANN, H., *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 94 : 2722 (1950)
- GIEL, C. P., KLEINFELD, M. MESSITE, J., *Arch. Ind. Hlth.* 13 : 321 (1956)
- GOBBATA, F., MONARCO, G., *Rass. Med. Ind.* 23 : 234 (1954) ref. *Biol. Abstr.* 29 : 2604 (1955)
- GOLDBLATT, M. W., *Brit. J. Ind. Med.* 12 : 1 (1955)
- GOLDBLATT, M. W., GOLDBLATT, J., *Merewether, Industrial Medicine and Hygiene* dl. III (1956)
- GORTER, E., DE GRAAFF, W. C., *Klinische Diagnostiek* (1947)
- Goss, A. E., ROSS, A. M., *Am. Ind. Hyg. Ass. Quart.* 14 : 41 (1953)
- GRANDJEAN, E., *Industrielle Organisation* 1, (1956)
- GRAZIANI, G., CALABRO, F., *Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth.* II : 52 (1957)
- GREENFIELD, I., GRAY, I., *Am. Heart J.* 39 : 430 (1950)
- GROBDORFER, K., *Mitt. Öst. San. Verwaltung* 53 : 247 (1952) ref. *Brit. J. Ind. Med.* 10 : 215 (1953)
- GROOT, M. J. W. DE, *Dissertatie*, Leiden (1958)
- GUERDIKOFF, C., *Zentralbl. f. Unfallmed. u. Berufskrankh.* 51 : 85 (1958)
- GUPTA, M. N., HARIHARA-SYER, C. R., *Proc. Soc. f. Study Ind. Med.* 6 : 176 (1954)
- HAAF, A. TEN, *Mens en Onderneming* 9 : 235 (1955)
- HAAS, J. H. DE, *Voeding* 19 : 343 (1958)
- HAENEL, U., *Acta Haematologica* 2 : 298 (1949)

- HAGEN, J., *Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch.* 2: 139 (1952)
- HALPERIN, H. J., REICHENBACH, G. S., *Am. Ind. Hyg. Ass. Quart.* 18: 55 (1957)
- HAMEL, C., *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 67: 357 (1900)
- HAMLIN, L. E., WEBER, H. J., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 29: 367 (1947)
- HAROSHIWA, S., *Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth.* III: 180 (1957)
- HARROLD, G. C., MEEK, S. F., COLLINS, G. R., MACKELL, T. F., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 26: 47 (1944)
- HARROLD, G. C., MEEK, S. F., *Ind. Med. and Surg.* 18: 407 (1949)
- HARROLD, G. C., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 31: 327 (1949)
- HARROLD, G. C., MEEK, S. F., PADDEN, D. A., A. M. A. *Arch. Ind. Hyg.* 6: 24 (1952)
- HARTOG, C. DEN, *Dissertatie, Utrecht* (1939)
- HARTOGENSIS, F., *Persoonlijke mededeling* (1956)
- HARTOGENSIS, F., EBBENHORST TENGBERGEN, J., *Revue Intern. des Mines* 9: 124 (1954)
- HEIDEPRIEM, C., *Informationstagung über die Bleikrankheit, Goslar* (1952)
- HEIJERMANS, L., *Beroepsziekten* (1926)
- HENDERSON, D. A., *Austr. Ann. of Med.* 3: 219 (1957) ref. *Transact. Ass. Ind. Med. Off.* 8: 36 (1958)
- HESSE, E., FLÖTER, W., *Klin. Woch.* 29: 232 (1951)
- HIRSCHLER, D. A., *Ind. a. Eng. Chem.* 49: 1131 (1957) ref. *A. P. C. A. Abstr.* 3: 3 (1957)
- HOLMES, H. N., CAMPBELL, K., AMBERG, E. J., *Science* 89: 322 (1939) ref. *Pillemer, c.s.* (1940)
- HOLMQVIST, I., *Informationstagung über die Bleikrankheit, Goslar* (1952)
- HOLOCEK, V., *Brit. J. Ind. Med.* 14: 198 (1957)
- HOLSTEIN, E., *Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg.* 10: 327 (1941)
- HOLZMANN, F., *Gewerbehygiene und Berufskrankheiten* (1949)
- HORIUCHI, K., IDA, N., *Osaka City Med. J.* 2: 57 (1955) ref. *Bull. Hyg.* 31: 294 (1956)
- HOSCHEK, R., *Zeitschr. f. Arb. Med. u. Arb. Sch.* 5: 163 (1955)
- HUDSON, F., *Transact. Ass. Ind. Med. Off.* 7: 77 (1957)
- HUMPERDINCK, K., *Arbeitssch.* 8: 270 (1939)
- HUMPERDINCK, K., *Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg.* 9: 13 (1939)
- HUNTER, D., *Diseases of Occupation* (1957)
- HIJMANS v. D. BERGH, A. A., DE LANGEN, C. D., SNAPPER, I., *Leerboek der Inwendige Geneeskunde* (1941)
- HYLER, M. C., BRADLEY, W. R., *Ind. Med.* 7: 184 (1938)
- I.L.O., *Nutrition in industry* (1946)
- IRVING, H. M., BUTLER, E. J., *The Analyst* 78: 571 (1953)
- JAMNICKI, A., KILIBARDA, M., ILIEV, N., *Arh. Hyg. Rada* 6: 23 (1955) ref. *Bull. Hyg.* 30: 1083 (1955)
- JANDL, J. H., SIMMONS, R. L., *Brit. J. Haematology* 3: 19 (1957)
- JECKLIN, L., *Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg.* 14: 626 (1956)
- JENSEN, R., JENSEN, H., *Arch. Mal. Prof.* 18: 673 (1957)
- JIMENEZ, C., *Med. Lat.* 15: 3 (1956) ref. *Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch.* 7: 258 (1957)
- JOHNSON, W. S., WHITMAN, N. E., *Arch. Ind. Hyg.* 2: 170 (1950)
- JOHNSTONE, R. T., *Ind. Med. and Surg.* 26: 323 (1957)
- JONES, D. H., *Transact. Ass. Ind. Med. Off.* 7: 74 (1957)
- JONES, R. R., *Publ. Hlth. Rep.* 48: 1011 (1933)
- JORDANS, G. H. W., ZIJLMANS, A., BROOS, J., *Ned. Tijdsch. v. Geneesk.* 80: 304 (1936)
- KAPLAN, E., ZUELZER, W. W., MOURIQUAND, C., *Blood* 9: 203 (1954)
- KARK, R., MEIKLEJOHN, A. P., *J. Clin. Invest.* 21: 91 (1942)
- KEHOE, R. A., THAMANN, F., CHOLAK, J., *J. Ind. Hyg.* 15: 306 (1933)
- KEHOE, R. A., CHOLAK, J., HUBBARD, D. M., BAMBACH, K., MAC NARY, R. R., STORY, R. V., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 22: 381 (1940)
- KEHOE, R. A., CHOLAK, J., HUBBARD, D. M., BAMBACH, K., MAC NARY, R. R., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 25: 71 (1943)
- KEHOE, R. A., in *Patty, Industrial Hygiene and Toxicology* dl. II (1949)

- KEHOE, R. A., *Ind. Med. and Surg.* 20 : 253 (1951)
- KEHOE, R. A., *J. A. M. A.* 157 : 341 (1955)
- KEHOE, R. A., *Symposion M. A. C. values* (1959)
- KENCH, J. E., GILLAM, A. E., LANE, R. E., *Bioch. J.* 36 : 384 (1942)
- KENCH, J. E., LANE, R. E., VARLEY, H., *Brit. J. Ind. Med.* 9 : 133 (1952)
- KEPPLER, J. F., BUMSTEDT, H. E., *Occ. Med.* 5 : 65 (1948)
- KLEINSORGE, H., *Fol. Haematologica* 71 : 420 (1952)
- KLEINSORGE, H., RÖSNER, K., *Klin. Woch.* 31 : 880 (1953)
- KLEINSORGE, H., MORIGEROWSKI, E., RÖSNER, K., *Zeitschr. Inn. Med.* 9 : 903 (1954) ref. *Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch.* 8 : 85 (1958)
- KOELSCH, F., *Lehrbuch der Arbeits-hygiene* (1954)
- KOPP, F., *Farbe und Lack* 61 : 437 (1955)
- KRAMER, P. H., *Tijdschr. v. Soc. Geneesk.* 25 : 297 (1947)
- LAMBIN, P., BASÉIL, L., *Proc. 10th Intern. Congress Ind. Med.*: 107 (1950)
- LAMBIN, P., *Compte Rendu Soc. Belge de biol. Clin.* 5 april (1952)
- LAMBRECHTS, A., NIZET, A., LE FÈVRE, L., DU MARCHIN, P., *Acta Clin. Belg.* 1 : 224 (1946)
- LANE, R. E., *J. Ind. Hyg.* 13 : 276 (1931)
- LANE, R. E., LEWY, F. H., *J. Ind. Hyg.* 17 : 79 (1935)
- LANE, R. E., *the Lancet* 2 : 206 (1936)
- LANE, R. E., *Brit. J. Ind. Med.* 6 : 125 (1949)
- LANE, R. E., *Brit. Med. J.* 1 : 978 (1954)
- LANE, R. E., *Transact. Ass. Ind. Med. Off.* 7 : 74 (1957)
- LANG, S., *Arch. Exp. Path. u. Pharm.* 200 : 637 (1943) ref. Lowicki (1950)
- LANGEN, C. D. DE, *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 91 : 3761 (1947)
- LANGEN, C. D. DE, TEN BERG, J. A. G., *Acta Med. Scand.* 130 : 37 (1948)
- LANZA, A. J., *J. A. M. A.* 104 : 85 (1935)
- LAUER, D. J., *Arch. Ind. Hlth.* 11 : 107 (1955)
- LAVERGNE, G. H., TROCHARD, B., FOURNIER, S., *Le Sang* 24 : 546 (1953)
- LECKIE, W. J. H., TOMPSETT, S. L., *Quart. J. of Med.* 105 : 65 (1958)
- LECOCQ, J., DE LAY, J., *Arch. Mal. Prof.* 16 : 378 (1955)
- LECOCQ, J., GUYOTJEANNIN, C., *Arch. Mal. Prof.* 17 : 466 (1956)
- LEGGE, T. M., GOADBY, K. W., *Lead-poisoning and Leadabsorption* (1912) ref. Cantarow en Trumper (1944)
- LEVINE, L., FAHY, J. P., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 27 : 217 (1945)
- LEV RAT, M., ROCHE, L., BRET, P., ANJOU, A., *Arch. Mal. Prof.* 15 : 113 (1954)
- LEWY, F. H., *J. Ind. Hyg.* 17 : 73 (1935)
- LEYNSE, B., *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 101 : 2357 (1957)
- LITZNER, St., *Informationstagung über die Bleikrankheit, Goslar* (1952)
- LONDON, I. M., SHEMIN, D., RITTENBERG, D., *J. Clin. Invest.* 27 : 547 (1948) ref. Kench c.s. (1952)
- LOWICKI, N., *Das neue Schriftum über die Bleikrankheit 1940—1948* (1950)
- LUYT, P. A. VAN, *Beroepsziekten, Bedrijfshygiene en Bedrijfsartsen* (1947)
- MCCORD, C. P., HOLDEN, R. R., JOHNSTON, J., *Am. J. Publ. Hlth.* 25 : 1089 (1935)
- MCCORD, C. P., *Ind. Med. and Surg.* 20 : 185 (1951)
- McFADZEAN, A. J. S., DAVIS, L. J., *Quart. J. of Med.* 18 : 57 (1949)
- MACHLE, W., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 25 : 97 (1947)
- MAINX, E., HAUF, R., *Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch.* 1 : 54 (1951)
- MALCOLM, D., *Persoonlijke mededeling* (1957)
- MALOOF, C. C., BAVLEY, H., BOYLEN, G. W., *Am. Ind. Hyg. Ass. Quart.* 15 : 64 (1954)
- MANVILLE, I. A., MOSER, R., *Arch. Ind. Hlth.* 12 : 528 (1955)
- MARCHMONT-ROBINSON, S. W., *J. Lab. and Clin. Med.* 26 : 1478 (1941)
- MARMET, J., *Dissertatie, Zürich* (1958)
- MARSDEN, H. B., WILSON, V. K., *Brit. Med. J.* 1 : 324 (1955)
- MAYER, D., *Arch. Mal. Prof.* 10 : 117 (1949)
- MAZZOLENI, A., *Med. d. Lav.* 45 : 482 (1954) ref. *Arch. Ind. Hlth.* 11 : 532 (1955)
- MEEK, S. F., COLLINS, G. R., HARROLD, G. C., *J. Ind. Hyg. and Tox.* 22 : 401 (1940)

- MEMORANDUM ON INDUSTRIAL LEAD-POISONING, Fact. Dept. Min. of Labour, form 324 (1954)
- MENDES DE LEON, D. E., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 101:532 (1957)
- MEREWETHER, E. R. A., Industrial Medicine and Hygiene (1956)
- MERLEVEDE, E., Arch. Belge Med. Soc. 14:195 (1956)
- MESZMER, E., Med. Klin. 6:219 (1954)
- MEYERS, G. B., Ind. Med. and Surg. 25:4 (1956)
- MINDEN, H., OPITZ, H., Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg. 15:230 (1957)
- MINDEN, H., THIELEN, H., Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg. 16:396 (1958)
- MINOT, A. S., Phys. Reviews 18:554 (1938)
- MOESCHLIN, Sv., Acta Haematologica 2:399 (1949)
- MOESCHLIN, Sv., Klinik und Therapie der Vergiftungen (1956)
- MOESCHLIN, Sv., Schw. Med. Woch. 87:1091 (1957)
- MOESCHLIN, Sv., Zentrallbl. f. Unfallmed. u. Berufskrankh. 51:129 (1958)
- MOREL, P., ROCHE, L., BARON, J., Arch. Mal. Prof. 15:308 (1954)
- MORTENSEN, R. A., KELLOGG, K. E., J. Cell. Comp. Phys. 23:11 (1944) ref. J. Ind. Hyg. and Tox. 27:6 (1945)
- MOSKOWITZ, S., Monthly Review 33:29 (1954) ref. Marmet (1958)
- NEW YORK STATE DIV. OF IND. HYG. (1957) ref. Johnstone (1957)
- NICOLET, S., Zentrallbl. f. Unfallmed. u. Berufskrankh. 51:122 (1958)
- NIZET, A., Acta Med. Scand. 117:199 (1944)
- OLTRAMARE, M., Z. Unfallmed. u. Berufskrankh. 45:282 (1952)
- OORTHUIS, C., Dissertatie, Leiden (1904)
- OTTO, H., HAHN, G., Z. f. Klin. Med. 136:61 (1939)
- OTTO, H., Zeitschr. f. d. Ges. Inn. Med. 8:1114 (1953)
- PAGNOTTO, L. D., ELKINS, H. B., BAYKA, J., Arch. Ind. Hlth. 17:29 (1958)
- PARKINSON, E. S., CHOLAK, J., Am. Ind. Hyg. Assoc. Quart. 13:158 (1952)
- PARTKE, O., Südw. Deutsche Ärzteblatt 10:58 (1955)
- PATTY, F. A., Industrial Hygiene and Toxicology (1948—1949)
- PEARLMAN, M. D., LIMARZI, L. R., Am. J. Clin. Path. 8:608 (1938) ref. Teleky (1955)
- PECORA, L., PICCOLI, P., ANGANO, O., Fol. Med. 37:82 (1954) ref. Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 6:118 (1956)
- PERRAULT, M., TRUHAUT, R., KLOTZ, B., BOUDÈNE, C., DREUX, CL., CLAVEL, B., CHAIN, F., Arch. Mal. Prof. 17:423 (1956)
- PERRY, H. M., SCHROEDER, H. A., Am. J. of Med. 22:168 (1957)
- PESCH, K. L., LEMKE, E., Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg. 10:674 (1941)
- PILLEMER, L., SEIFTER, J., KUEHN, A. O., ECKER, E. E., Am. J. of Med. Science 200:322 (1940)
- PINTO, S. S., ELKINS, H. B., EGE, J. F., J. Ind. Hyg. and Tox. 23:313 (1941)
- PINTO, S. S., EINERT, C., ROBERTS, W. J., WINN, G. S., NELSON, K. W., Arch. Ind. Hyg. 6:496 (1952)
- PIRRIE, R., J. Path. and Bact. 64:211 (1952)
- POPPER, L., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 4:108 (1954)
- PREIS, H., Z. Prev. Med. 2:397 (1957)
- RADULESCU, I. C., DINISCHIOTU, G. T., MAUGSCH, C., IONESCU, C., TEODOR-RESCU-EXARCU, I., Arch. Mal. Prof. 18:125 (1957)
- RAGETH, S., Z. f. Unfallmed. u. Berufs-krankh. 46:207 (1953)
- RAYMOND, V., Arch. Mal. Prof. 15:496 (1954)
- RAYMOND, V., Arch. Mal. Prof. 16:576 en 646 (1955)
- REINL, W., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 4:102 (1954)
- REINL, W., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 6:5 (1956)
- REITH, J. F., VAN DIJK, C. P., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 83:1584 (1939)
- REITH, J. F., Voeding 16:832 (1955)
- REMY, R., GERLICH, N., Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 220:351 (1953)
- REMY, R., GERLICH, N., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 5:37 (1955)
- REMY, R., GERLICH, N., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 6:101 (1956)
- REMY, R., BUCKUP, H., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 7:234 (1957)
- REZIN, P. F., DRINKER, PH., J. Ind. Hyg. and Tox. 21:461 (1939)

- RICKLIN, W., Z. f. Unfallmed. u. Berufs-
krankh. 45 : 141 (1952)
- RIEDERS, F., BREIGER, H., Proc. 7th Ann.
Meeting Am. Acad. of Occ. Med. : 83
(1955) ref. Arch. Ind. Hlth. 13 : 616
(1956)
- RIMINGTON, C., C. R. Lab. Carlsberg
Ser. Chim. 22 : 454 (1938) ref. Kench
c.s. (1952)
- RIMINGTON, C., Brit. Med. J. 2 : 189
(1956)
- RIMINGTON, C., Ann. Review of Bioch.
26 : 561 (1957)
- RODIER, J., Arch. Mal. Prof. 9 : 539
(1948)
- ROSSI, L., Folia Med. 38 : 1099 (1955)
ref. Arch. Mal. Prof. 17 : 628 (1956)
- RUBINO, G. F., PAGLIARDI, E., PRATO, V.,
GIANGRANDI, E., Brit. J. Haematology
4 : 103 (1958)
- RUF, H. W., BELKNAP, E. L., J. Ind. Hyg.
and Tox. 22 : 445 (1940)
- SAITA, G., ARRIGONI-MARTELLI, E., Med.
d. Lav. 46 : 199 (1955) ref. Bull. Hyg.
30 : 782 (1955)
- SAITA, G., MOREO, L., SARTORELLI, E.,
Med. d. Lav. 46 : 404 (1955) ref. Bull.
Hyg. 31 : 46 (1956)
- SAITA, G., MOREO, L., PETROCTALI, V.,
Med. d. Lav. 46 : 463 (1955) ref. Bull.
Hyg. 31 : 169 (1956)
- SALOMON, K., COWGILL, G. R., J. Ind.
Hyg. and Tox. 26 : 22 en 162 (1944)
- SANDERS, L. W., J. Ind. Hyg. and Tox.
25 : 38 (1943)
- SAVICEVIC, M., PETROVIC, L., STANKOVIC,
M., DJIRDJEVIC, S., Zentrallbl. f. Arb.
Med. u. Arb. Sch. 9 : 6 (1959)
- SCHIÖTZ, E. H., Nord. Hyg. Tidskr.
1—2 : 37 (1954) ref. Bull. Hyg.
29 : 497 (1954)
- SCHMID, R., SCHWARTZ, S., WATSON, C. J.,
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.
75 : 705 (1950)
- SCHWARZ, HEFKE, Dtsch. Med.
Wochschr. 7, (1923) ref. Teleky (1955)
- SCHWARTZ, S., Ciba Symposion, London
(1955)
- SEIFERT, P., Zentrallbl. f. Arb. Med. u.
Arb. Sch. 1 : 99 (1951)
- SENELLART, J., Presse Médicale 55 : 782
(1949)
- SHEETS, R. F., JANNEY, C. D., HAMILTON,
H. E., DE GOWIN, E. L., J. Clin. In-
vest. 30 : 1272 (1951)
- SHIELDS, J. B., MITCHELL, H. H., J. of
Nutrition 21 : 541 (1941)
- SHIELS, D. O., Med. J. Australia 1 : 847
(1936) ref. Cantarow, Trumper (1944)
- SHIELS, D. O., Med. J. Australia 1 : 30
(1954)
- SHIELS, D. O., Austr. Ann. of Med.
4 : 145 (1955) ref. Bull. Hyg. 30 : 1087
(1955)
- SHIELS, D. O., THOMAS, D. L. G.,
KEARLY, E., Arch. Ind. Hlth. 13 : 489
(1956)
- SMELYANSKI, S. B., Proc. 12th Intern.
Congress Occ. Hlth. III : 80 (1957)
- SMUCKER, C. A., KISTLER, J. B., J. Ind.
Hyg. and Tox. 24 : 1 (1942)
- SOBEL, A. E., YUSKA, H., PETERS, D. O.,
KRAMER, B., J. Biol. Chem. 132 : 239
(1940)
- SRBOVA, J., TEISINGER, J., Arch. f. Gew.
Path. u. Gew. Hyg. 15 : 572 (1957)
- STALKER, W. W., J. Ind. Hyg. and Tox.
29 : 96 (1947)
- STAUFER, W., Zentrallbl. f. Arb. Med. u.
Arb. Sch. 4 : 33 (1954)
- STEIN, W., Arch. f. Gew. Path. u. Gew.
Hyg. 13 : 204 (1954)
- STICH, W., Deutsch. Med. Wochschr.
76 : 967 (1951) ref. Backup c.s. (1956)
- SUMMER CONFERENCE ON SPECTROSCOPY
(1940) ref. Seifert (1951)
- SUNTZYCH, F., Pracovni Lek. 8 : 169
(1956) ref. Zentrallbl. f. Arb. Med. u.
Arb. Sch. 8 : 301 (1958)
- SUTHERLAND, D. A., EISENTRAUT, A. M.,
Blood 11 : 1024 (1956)
- TAEGER, H., Die Klinik der Entschädi-
gungspflichtigen Berufskrankheiten
(1940)
- TARA, S., BOUILLOT, J., Arch. Mal. Prof.
11 : 51 (1950)
- TARA, S., BOUILLOT, J., Arch. Mal. Prof.
12 : 543 (1951)
- TEISINGER, J., FISEROVA-BERGEROVA, V.,
Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg.
16 : 478 (1958)
- TELEKY, L., Gewerbliche Vergiftungen
(1955)
- TENDELOO, N. PH., Algemene Ziektekun-
de (1938)

- TILLMANN, K., Informationstagung über die Bleikrankheit, Goslar (1952)
- TOLOT, F., CZUCHRO, Arch. Mal. Prof. 19 : 606 (1958)
- TOMPSETT, S. L., The Analyst 81 : 330 (1956)
- UYTDENHOEF, A., Arch. Belge Med. Soc. 12 : 322 (1954) ref. Exc. Med. 17, 1 : 596 (1955)
- VANNOTTI, A., Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg. 8 : 240 (1937)
- VANNOTTI, A., Ciba Symposion (1955)
- VERLOOP, M. C., Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 101 : 2268 (1957)
- VERSLAG, Tijdschr. v. Soc. Geneesk. 33 : 662 (1955)
- VIAL, V., BALMACEDA, I., SCHÜLER, P., YESKOVIC, L., Rev. Med. Chil. 82 : 39 (1954) ref. Bull. Hyg. 29 : 1162 (1954)
- VIGLIANI, E. C., Arch. Mal. Prof. 1 : 185 (1938)
- VIGLIANI, E. C., BONSENBIANTE, P., Med. d. Lav. 35 : 53 (1944) ref. Arch. Mal. Prof. 8 : 304 (1947)
- VIGLIANI, E. C., Brux. Médic. 30 : 1771 (1950)
- VILLAUMÉ, J., MÉNIEL, M., LAMBERT, G., DELEPLANQUE, G., Arch. Mal. Prof. 18 : 697 (1957)
- VOEGTLIN, METAIS, SIMLER, HAUSWALD, R., Arch. Mal. Prof. 16 : 81 (1955)
- VOORLICHTINGSBUREAU VOOR DE VOEDING, Voeding 18 : 318 (1957)
- VOUK, V. B., VOLODER, K., WEBER, O. A., PUREC, L., Arh. Hyg. Rada 6 : 277 (1955) ref. Bull. Hyg. 31 : 834 (1956)
- VRIES, S. I. DE, Leerboek der bloedziekten (1947)
- VRIES, S. I. DE, DE POTTER, E., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 102 : 1489 (1958)
- WALDMAN, R. K., SEIDEMANN, R. M., Arch. Ind. Hyg. 1 : 290 (1950)
- WASSERMAN, M., MIHAIL, G. B., COJOCARU, V., Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth. III : 185 (1957)
- WASSERMAN, M., MIHAIL, G. B., COJOCARU, V., Arch. Mal. Prof. 19 : 233 (1958)
- WATANABA, H., TONITA, K., MURAYAMA, H., J. Sci. Labor 64 (1956) ref. Occ. Safety and Hlth. 7 : 217 (1957)
- WATSON, C. J., LARSON, E. A., Oxford Loose Leaf IV : 228 (1951)
- WEATHERALL, M., Brit. J. Pharm. 3 : 137 (1948)
- WEATHERALL, M., COMFORT, A., Nature 169 : 587 (1952)
- WEATHERALL, M., Bioch. J. 52 : 683 (1952)
- WEBSTER, S. H., Publ. Hlth. Rep. 56 : 1834 (1941)
- WEBSTER, S. H., Publ. Hlth. Rep. 56 : 1910 en 1953 (1941)
- WEIDNER, H., HUNOLD, G. A., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 2 : 187 (1952)
- WEINIG, E., NEUGEBAUER, G., NEUGEBAUER, I., Arch. f. Hyg. u. Bakt. 139 : 551 (1955) ref. Bull. Hyg. 31 : 416 (1956)
- WENDE, E. A., Informationstagung über die Bleikrankheit, Goslar (1952)
- WEYRAUCH, F., NECKE, A., Z. Hyg. und Inf. Krankh. 114 : 629 (1933) ref. Buckup c.s. (1956)
- WHITBY, L. E. H., BRITTON, C. J. C., the Lancet 1 : 1173 (1933)
- WICKE, D., Die Berufsgenossenschaft 1 : 23 (1954)
- WILENTZ, W. C., Ind. Med. 15 : 253 (1946)
- WILSON, V. K., THOMSON, M. L., DENT, C. E., the Lancet 2 : 66 (1953) ref. Biol. Abstr. 28 : 3 (1954)
- WINDSOR-MCLEAN, L. A., J. A. M. A. 111 : 1675 (1938)
- WINN, G. S., SHROYER, C., J. Ind. Hyg. and Tox. 29 : 351 (1947)
- WITTGENS, H., NIEDERSTADT, D., Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 4 : 185 (1954)
- WITTGENS, H., NIEDERSTADT, D., Arch. f. Gew. Path. u. Gew. Hyg. 13 : 544 (1955)
- WITTGENS, H., Bundesarbeitsblatt, maart (1955)
- WYLLIE, J., Arch. Ind. Hlth. 12 : 396 (1955)
- ZAHORSKI, W., MYSLAK, Z., Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth. III : 242 (1957)
- ZIELHUIS, R. L., Mens en Onderneming 10 : 446 (1956)
- ZIEVE, L., HILL, E., SCHWARTZ, S., WATSON, C. J., J. Lab. and Clin. Med. 41 : 663 (1953) ref. Zentrallbl. f. Arb. Med. u. Arb. Sch. 6 : 196 (1956)
- ZORN, H., Proc. 12th Intern. Congress Occ. Hlth III : 276 (1957)

TABLE OF CONTENTS, WITH A LIST OF TABLES AND DIAGRAMS

In order to facilitate an understanding of the contents of this book and especially of the Tables and Diagrams, a short translation of the headings is given.

Chapter I	Introduction
Chapter II	The definition of lead intoxication
Diagram 1	Schematic presentation of different definitions of lead intoxication: pharmacological intoxication, clinical intoxication and compensational intoxication
Chapter III	The pharmacology of lead
Diagram 2	Schematic presentation of intake, deposition and excretion of lead
Chapter IV	The genesis of industrial lead intoxication
Diagram 3	Schematic presentation of the factors determining the genesis of an industrial intoxication
Chapter V	The phenomena of lead intoxication
Chapter V-1	The signs and symptoms
Chapter V-2	The effect on hematopoiesis
Diagram 4	Schematic presentation of the synthesis of hemoglobin
Diagram 5	Schematic presentation of the effect of lead on hematopoiesis
Chapter V-3	The significance of the number of basophil punctated erythrocytes
Table 1	Survey of the literature on normal values and maximum allowable limits for the basophilia
Chapter V-4	The methods of counting basophil punctated erythrocytes
Chapter V-5	The significance of coproporphyrin excretion
Table 2	Survey of the literature on normal values and maximum allowable limits for coproporphyrinuria
Chapter V-6	The significance of hemoglobin content and number of erythrocytes
Chapter V-7	The significance of lead content of blood and urine
Table 3	Survey of the literature on normal values and maximum allowable limits of lead in blood and urine
Chapter V-8	The significance of other laboratory determinations
Chapter V-9	The phenomena of lead intoxication and their significance for preventive medical examination in industry
Chapter VI	The incidence and the prevention of lead intoxication
Chapter VI-1	The incidence of industrial lead intoxication

Chapter VI-2	The prevention of industrial lead intoxication
Chapter VI-3	The significance of nutrition
Chapter VII	Investigation of data from the Social Insurance Bank
Table 4	Distribution over different occupations of 170 workers with an intoxication in 1953 and 1954
Table 5	Relation of the number of workers with an intoxication in 1953 and 1954 to the total exposed population
Table 6	Relation of cases of intoxication to the total exposed population in 4 storage battery factories
Table 7	Distribution of cases over different occupations in 2 storage battery factories
Table 8	Age distribution of workers with an intoxication in 1953 and 1954
Table 9	Distribution over different industries of exposure time in persons with a first intoxication
Table 10	Relation between exposure time and occupation in 2 storage battery factories
Table 11	The frequency distribution over different industries of the duration of inability to work in 194 cases of intoxication
Table 12	The distribution of 194 cases of lead intoxication over different seasons
Table 13	The incidence of recurring intoxications in different industries
Table 14	The number of recorded subjective symptoms
Table 15	The distribution of lead colic over different industries
Table 16	The exposure time before occurrence of colic or other symptoms of intoxication in pigment and storage battery industries
Table 17	The number of recorded objective signs
Table 18	The frequency distribution of blood pressure
Table 19	The frequency distribution of lead content of urine
Table 20	The frequency distribution of hemoglobin content
Table 21	The frequency distribution of coproporphyrin content of urine
Table 22	The frequency distribution of the number of basophil punctated erythrocytes
Table 23	The distribution over different industries of cases regarded by the author as probably not lead intoxications (B) and of evident cases of lead intoxication (A)
Table 24	The frequency distribution of compensated cases of industrial intoxications from 1946 through 1956 (Pb, Hg, P, As, benzene and homologues, nitro- and aminoderivatives of benzene, halogenated hydrocarbons, CO)
Table 25	The relation between duration of compensation and the causes of industrial intoxication (Pb, CO, all causes)
Chapter VIII	Investigation of different methods of counting basophil punctated erythrocytes
Photograph	Coarsely and finely punctated erythrocytes in a slide stained according to Lane and examined in darkfield; blood of a poisoned rabbit; enlargement 800 x

Diagram 6	Comparison between the methods of Pappenheim-lightfield (x) and McCord-fixed slide (y)
Diagram 7	Comparison between the method of Pappenheim-lightfield (x) and the basophilic aggregation test of McCord—coarse aggregates (y)
Diagram 8	Comparison between the methods of Pappenheim-lightfield (x) and Lane-lightfield (y)
Diagram 9	Comparison between the methods of Pappenheim-lightfield (x) and Lane-darkfield — coarsely granulated cells (y)
Diagram 10	Comparison between the methods of Lane-darkfield—finely granulated cells (x) and the basophilic aggregation test — fine aggregations (y)
Diagram 11	Comparison between the methods of Lane-darkfield — total of granulated cells (x) and the basophilic aggregation test — total of aggregates (y)
Diagram 12	Comparison between the methods of Lane-darkfield — total of granulated cells (x) and vital staining — reticulocytes (y)
Diagram 13	Coefficient of variation dependent on observed number of basophil punctated erythrocytes, if counted according to Pappenheim-lightfield or Lane-darkfield
Table 26	Standardization and coefficient of variation dependent on the observed number of basophil punctated erythrocytes, counted according to Pappenheim-lightfield and Lane-darkfield
Table 27	The variation of the number of basophil punctated erythrocytes if counted according to Pappenheim-lightfield and Lane-darkfield
Table 28	Standard deviation and coefficient of variation dependent on the observed number of reticulocytes if counted according to Lane-darkfield
Table 29	The variation of the number of reticulocytes if counted according to Lane-darkfield
Table 30	Standard deviation and coefficient of variation dependent on the observed number of basophil punctated erythrocytes and reticulocytes if counted according to the basophilic aggregation test
Chapter IX	Investigation of the variability of basophilia in dependence of the time of determination
Table 31	The variability of the number of basophil punctated erythrocytes and of reticulocytes in lead-exposed workers when determined at 10 a.m. and 3 p.m.
Chapter X	Investigations in non-exposed persons
Diagram 14	Frequency distribution of hemoglobin, coproporphyrinuria, basophilia and reticulocytosis in 117 non-exposed male persons
Chapter XI	Longitudinal observations in lead workers
	Diagrams 15 to 36 represent the periodically determined effect of lead on hematopoiesis in 22 leadworkers. The hemoglobin (Hb) was determined according to Sicca in g %, the coproporphyrinuria (C) according to Donath and expressed in scale-

units, the basophilia (B) and reticulocytosis (R) according to Lane-darkfield and expressed in ‰. The surplus in coproporphyrin and basophilia and the deficit in hemoglobin have been presented as shaded areas, and the trend of the reticulocytosis has been indicated by a line.

The following abbreviations have been used to indicate particular situations:

h.p.: top production	m: symptoms of fatigue
v: holiday	asthenia
z: absent because of non-occupational illness	k: presence of colic
z.o.: absent because of accident	o: presence of obstipation and abdominal complaints
int.: absent because of lead intoxication	b: presence of bronchitis
l.v.: transferred to lead-free work	e.w.: first day of exposure
	o.w.: period of overtime

Diagram 15	The effect on hematopoiesis in A ₁ , clerical staff, menium paint factory
Diagram 16	The effect on hematopoiesis in B ₁ , laboratory technician, white lead factory
Diagram 17	The effect on hematopoiesis in B ₄ , fireman, white lead factory
Diagram 18	The effect on hematopoiesis in B ₆ , fireman, white lead factory
Diagram 19	The effect on hematopoiesis in B ₈ , carpenter, white lead factory
Diagram 20	The effect on hematopoiesis in B ₁₀ , electrician-fitter, white lead factory
Diagram 21	The effect on hematopoiesis in B ₁₄ , production worker, white lead factory
Diagram 23	The effect on hematopoiesis in B ₁₇ , production worker, white lead factory
Diagram 24	The effect on hematopoiesis in B ₁₈ , production worker, white lead factory
Diagram 25	The effect on hematopoiesis in B ₂₁ , production worker, white lead factory
Diagram 26	The effect on hematopoiesis in B ₂₄ , production worker, white lead factory
Diagram 27	The effect on hematopoiesis in B ₂₅ , production worker, white lead factory
Diagram 28	The effect on hematopoiesis in A ₃ , production worker, menium paint factory, beginning exposure
Diagram 29	The effect on hematopoiesis in A ₅ , production worker, menium paint factory, beginning exposure
Diagram 30	The effect on hematopoiesis in B ₂₆ , assistant manager, white lead factory, beginning exposure
Diagram 31	The effect on hematopoiesis in B ₂₇ , production worker, white lead factory, beginning exposure

Diagram 32	The effect on hematopoiesis in B ₂₈ , production worker, white lead factory, beginning exposure
Diagram 33	The effect on hematopoiesis in A ₈ , production worker, meniumpaint factory, interruption of exposure
Diagram 34	The effect on hematopoiesis in B ₂₉ , production worker, white lead factory, interruption of exposure
Diagram 35	The effect on hematopoiesis in B ₃₂ , production worker, white lead factory, interruption of exposure
Diagram 36	The effect on hematopoiesis in B ₃₃ , production worker, white lead factory, interruption of exposure
Chapter XII	Investigation into the relation between exposure and effect In the Tables, E ₁ , E ₂ , E ₃ and E ₄ represent the following classes of weighted intensities of exposure: 0—0.05 mg Pb/m ³ , 0.05—0.15 mg Pb/m ³ , 0.15—0.65 mg Pb/m ³ and > 0.65 mg Pb/m ³ respectively
Table 32	The relation between age (L) and duration of exposure (T)
Table 33	The relation between age (L) and weighted intensity of exposure (E)
Table 34	The relation between weighted intensity (E) and duration (T) of exposure
Table 35	The relation between observed number of subjective symptoms with weighted intensity (E) and duration (T) of exposure
Table 36	The kind of observed symptoms in relation to intensity of exposure (E)
Table 37	The kind of observed objective signs in relation to intensity of exposure (E)
Table 38	The relation between the laboratory data (arithmetic mean and range) with intensity (E) and duration (T) of exposure in factory A
Table 39	The relation between the laboratory data (arithmetic mean and range) with intensity (E) and duration (T) of exposure in factory B
Table 40	Frequency distribution of the workers according to recent exposure (E _r)
Table 41	The coefficients of correlation and levels of significance for the relation between recent exposure (E _r) and laboratory data in factory A and factory B
Chapter XIII	Investigation of the state of health in different lead-processing industries
Table 42	Survey of examined occupations with number of workers and data of examination
Diagram 37	Frequency distributions of hemoglobin, coproporphyrinuria, basophilia and reticulocytosis in 513 workers from lead-processing industries (left) and from 117 non-exposed male persons (right)
Diagram 38	Frequency distributions of hemoglobin, coproporphyrinuria, basophilia and reticulocytosis in different groups of examined workers. In this table the sequence of the examined groups is as follows:

non-exposed male persons
 printing-works
 departments for production of lead-free pigments in two pigment factories
 workers exposed to < 0.05 mg Pb/m³ (pigment factories)
 maintenance staff (pigment factories)
 painters
 workers exposed to 0.05—0.15 mg Pb/m³ (pigment factories)
 wet-production departments (pigment factories)
 lead burners (shipyard)
 small storage battery factories
 two pigment factories (A and B, Chapter XII)
 lead burners
 workers exposed to > 0.15 mg Pb/m³ (pigment factories)
 two small pigment factories
 shipyard: wrecking, cleaning, painting, cutting
 grinding departments (pigment factories)
 white lead factory

Chapter XIV	Investigation into the mutual relationship between the reaction-phenomena of hematopoiesis
Diagram 39	Frequency distribution of coproporphyrinuria and of basophilia dependent on hemoglobin in 437 leadworkers with a duration of exposure of over half a year
Diagram 40	Correlation diagram and regression equation of average coproporphyrinuria ($\frac{\sum \text{coproporphyrin}}{n}$) and percentage Hb values ≤ 13.7 g % (left) and of percentage coproporphyrinuria ≥ 2 and percentage Hb-values ≤ 14.7 g % (right) in groups of leadworkers
Table 43	Frequency distribution of basophilia and coproporphyrinuria in dependence of hemoglobin in 437 leadworkers with a duration of exposure of over six months
Table 44	The parameters for coproporphyrinuria (average and % ≥ 2) and hemoglobin (% ≤ 13.7 g % and % ≤ 14.7 %) in groups of lead workers
Chapter XV	Investigation of the effect of administration of vitamin B ₁₂ on the reaction to lead exposure
Table 45	Laboratory data (average and range) observed on different days in test group (P) and control group (C) before, during and after administration of vitamin B ₁₂
Chapter XVI	Experimental investigation in animals
	In Tables 46 to 50, the arithmetic mean and range of body-weight, urine production /24 hr, hemoglobin, basophilia, reticulocytosis, coproporphyrin and lead content of urine have been given, observed during 15 weeks in groups of rabbits treated with 1/8 mg PbCl ₂ /kg per day (group I), 1/2 mg PbCl ₂ /kg per day (group II) and 1 mg PbCl ₂ /kg per day (group III); groups I ^a and II ^a served as control groups.

In Diagrams 41 to 45, the trend in hemoglobin, basophilia, reticulocytosis, coproporphyrin and lead content of urine has been given as observed during 15 weeks in groups I, II and III.

Diagram 46 Schematic presentation of the effect of slight, moderate and heavy beginning exposure on coproporphyrin excretion (C), reticulocytosis (R), basophilia (B), hemoglobin (Hb) and subjective symptoms (S) in man.

The diagram represents a pure pharmacological intoxication, a clinical intoxication and a compensational intoxication.

Chapter XVII Guiding rules for the medical examination in lead processing industries