

Biologische monsterneming bij aan toxische stoffen geëxponeerde werknemers

Dr. H. VAN REES en A. WINK, bedrijfsarts

AFD. ARBEIDSGENEESKUNDE VAN HET NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

Samenvatting

In bedrijven waar met toxische stoffen wordt gewerkt kan de lucht meer of minder hiermede zijn verontreinigd. Daar deze stoffen via de luchtwegen in het lichaam kunnen worden opgenomen moet controle-onderzoek geschieden. De bepaling van de concentratie in de lucht van de toxische stof is, binnen zekere grenzen, een waardevolle methode. Een andere methode is gebaseerd op de bepaling van metabolieten of reactieproducten in biologisch materiaal, zoals de uitademingslucht of urine. De mogelijkheden en moeilijkheden van dit soort onderzoekingen worden besproken.

Summary

In chemical plants the atmosphere may be more or less contaminated by toxic substances. As these substances can enter the body via the respiratory tract checks must be carried out. Assessment of the concentration of the toxic substance by air-sampling is, within certain limits, a useful method. Another method is based on the determination of metabolites or reaction products in biological material, for instance expiratory air or urine. The possibilities and limitations of such measurements are discussed.

„Wie met pek omgaat, wordt ermee besmet”, is een zegswijze, die wel zeer goed van toepassing kan zijn op werksituaties in chemische bedrijven. Hiermee wordt dan bedoeld dat werknemers, die met toxische stoffen omgaan, vrijwel altijd in meerdere of mindere mate deze stoffen in het lichaam opnemen. In zulke fabrieken is de lucht immers altijd in zekere mate met toxische stoffen verontreinigd: de werknemers ademen deze lucht in en nemen aldus de stoffen in het lichaam op. Op deze wijze ontstaan de meeste industriële intoxicaties, al mag de opname via de intacte huid en via het maag-darmkanaal niet worden verwaarloosd.

Ter voorkoming van intoxicaties in de industrie ten gevolge van opname van toxische stoffen via de luchtwegen is een lijst opgesteld van diverse stoffen met hun Maximum Aanvaardbare Concentraties (=M.A.C.-waarden), die jaarlijks worden bezien. Deze waarden zijn, zoals Barnes (1961) het omschrijft: „estimates of what are thought to be innocuous dose levels, to which it may be safe to allow exposure for limited periods, usually eight hours daily for five days a week”.

De waarden in deze lijst zijn gebaseerd op de opname via de ademwegen, want zelfs indien de concentratie in de lucht groot genoeg is om opname van enig belang via de huid te veroorzaken, zal deze hoeveelheid over het algemeen zijn te verwaarlozen, in vergelijking met opname via de longen. De M.A.C.-waarde geeft dus kennelijk slechts een grens aan, waarbeneden men een expositie veilig acht in de verwachting, dat daarbij geen symp-

tomen van een intoxicatie zullen optreden, terwijl zij ons onbekend laat met de hoeveelheid die de werknemer desondanks in het lichaam opneemt.

Op de problematiek van de M.A.C.-waarde wordt hier niet nader ingegaan; wij mogen verwijzen naar hetgeen hierover is gezegd in het verslag van de 79e bijeenkomst van de Commissie van Overleg inzake Veiligheid en Hygiëne in 1961.

Het is echter uit de bovenstaande omschrijving van het begrip M.A.C.-waarde wel duidelijk dat werknemers, die aan concentraties van giftige stoffen zijn blootgesteld, die beneden de M.A.C.-waarden liggen, deze stoffen toch in het lichaam opnemen, zij het in aanvaardbare mate.

Ten einde tot een uitspraak te kunnen komen of dit „in aanvaardbare mate” niet wordt overschreden, zal men over controlemogelijkheden moeten beschikken, die in de praktische bedrijfssituatie toepasbaar zijn en voldoende zekerheid bieden om als basis te dienen voor eventueel te nemen maatregelen.

Welke mogelijkheden tot controle staan ons ter beschikking? In de eerste plaats kan men de concentratie van de toxische stof in de lucht van de werkplaats controleren. Het bemonsteren van deze lucht vindt plaats door middel van een apparaat, dat de betrokken stof uit de aangezogen lucht isoleert; daarna volgt een chemische bepaling. Als men nu de hoeveelheid lucht kent, die door het apparaat is geleid, kan de luchtconcentratie worden berekend. De methode blijkt in de praktijk in een

aantal gevallen een belangrijk middel tot verbetering van ongewenste situaties. Toch kan deze wijze van controle enkele moeilijkheden opleveren. Deze moeilijkheden doen zich voor als men zich gaat afvragen, hoe *láng*, hoe *váák* en *wáár* het monster lucht moet worden verkregen. Een piek-concentratie kan het gevonden gemiddelde doen stijgen; blijft deze waarde echter beneden de M.A.C., dan betekent dit dat men ten onrechte zou kunnen besluiten dat de werksituatie aanvaardbaar is. De mogelijkheid is immers niet uitgesloten dat de piek-concentratie schadelijk is voor de gezondheid van de werknemer. Omgekeerd bestaat de mogelijkheid, dat een piek-concentratie leidt tot een gemiddeld hogere waarde dan de M.A.C. Men leidt daaruit af dat er een ongewenste situatie bestaat, maar de beoordeling of dit werkelijk gevaar oplevert voor de werknemer is mede afhankelijk van andere factoren, zoals de tijd gedurende welke de werknemer op die plaats aanwezig is. Dit raakt een essentieel punt in deze methode van controle: de werknemer moet beschermd worden tegen te grote opname van toxische stoffen uit de omgevingslucht. Het bemonsteren van de omgevingslucht is slechts een indirecte methode voor het bemonsteren van de ingeademde lucht. Een exact bemonsteren van de lucht die de werknemer inademt is echter niet mogelijk. Dit zou een apparaat vereisen, dat rekening houdt met de steeds wisselende ademhaling van de werknemer. Zou zulk een apparaat draagbaar blijken te zijn, dan zou de werknemer toch nog al te zeer in zijn werkzaamheden worden gehinderd. Het ligt daarom voor de hand de werknemer zelf te gebruiken als „apparaat” om de lucht te bemonsteren. Dit biedt dan het voordeel dat men slechts te maken heeft met de hoeveelheid toxische stof die de werknemer in het lichaam opgenomen heeft. Vragen omtrent duur, frequentie en plaats van de metingen zijn dan niet meer relevant.

Verder is het van belang erop te wijzen dat de M.A.C.-waarde met betrekking tot het ontstaan van een intoxicatie een betrekkelijke, zij het een voorname, betekenis heeft. Immers, de opname van een giftige stof is niet alleen van de concentratie van de inademingslucht afhankelijk, doch ook van factoren, die met de werknemer samenhangen en van factoren, die van de werksituatie afhangen. (Zielhuis, 1960)

Hoe kan men de mens nu als „sample-apparaat” gebruiken? Voor het beantwoorden van deze vraag moet eerst worden besproken wat er met de giftige stof kan gebeuren na opname in het lichaam. Zeer schematisch kan dit als volgt worden voorgesteld. Wanneer een giftige stof het lichaam binnendringt, stelt dit zich ertegen te weer: de stof wordt meer of minder snel geëlimineerd. Deze eliminatie kan plaats vinden in onveranderde vorm of na omzetting. De eliminatie door omzetting leidt tot omzettingsprodukten (metabolieten), die meestal met de urine worden uitgescheiden. De eliminatie in onveranderde vorm vindt meestal plaats via de longen. Bovendien verschijnen in het lichaam in sommige gevallen reactieprodukten op de giftige stof, welke produkten dan vaak ook met de urine

worden uitgescheiden. Voor controle van de werknemers op de hoeveelheid opgenomen giftige stof kan derhalve van de uitademingslucht en van de urine gebruik worden gemaakt. Natuurlijk zou ook de concentratie van de giftige stof of van de metabolieten ervan in het bloed een indicatie kunnen zijn van de opgenomen hoeveelheid giftige stof, doch het is duidelijk dat herhaalde bloedafname ter controle van gezonde werknemers in de industrie op tegenstand zal stuiten.

De uitscheiding via de longen is vanzelfsprekend beperkt tot de uitscheiding van vluchtige stoffen. Met deze methode van controle is nog slechts voor een betrekkelijk gering aantal stoffen voldoende ervaring opgedaan.

In de urine gaat het om metabolieten van of reactieprodukten op de giftige stof en bovendien stuit het verzamelen van urine op weinig of geen bezwaren van de zijde der werknemers.

Indien men nu bekend is met de relatie tussen blootgesteld zijn aan de M.A.C.-waarde en de hoeveelheid metabolieten in de urine, kan men de hoeveelheid metabolieten in de urine gebruiken als biologisch criterium voor de expositie. Het is dan ook reeds lang gebruikelijk de concentratie van de metaboliet in de urine als criterium te gebruiken.

Wanneer bij eenzelfde opname van de toxische stof en vorming van metabolieten, eenzelfde hoeveelheid hiervan per tijdseenheid met de urine wordt uitgescheiden, kan de concentratie toch grote verschillen vertonen. Slechts wanneer ook het volume gevormde urine niet verschilt, zal de concentratie bij verschillende individuen dezelfde zijn. Deze situatie van gelijke urineproductie treedt slechts zelden op.

Storende factoren hierbij zijn de variaties in de hoeveelheid geproduceerde urine over de dag en de individuele drinkgewoonten. Wanneer men samples urine onderzoekt van een aantal werknemers en daarin de concentratie van de betreffende metaboliet bepaalt, kan men dus grote verschillen verwachten. Waar het ons echter om gaat is de gewichtshoeveelheid van de metabolieten, die de werknemer per tijdseenheid uitscheidt.

In de kliniek lost men deze moeilijkheid op door het verzamelen van 24-uurs urine. Men kan dan de 24-uurs uitscheiding van de metabolieten bepalen. Dit is in de bedrijfsgeneeskundige praktijk in het algemeen niet mogelijk; denk bijvoorbeeld aan de werknemer die urine moet verzamelen tijdens een voetbalwedstrijd of tijdens een kegelavond. Men heeft daarom gezocht naar methode om de gevonden concentratie te corrigeren voor de verschillen in diurese.

Nu worden er met de urine tal van stoffen (voornamelijk zouten) uitgescheiden, zodat het soortelijk gewicht (S.G.) van urine hoger is dan van water. Uitgaande van de gedachte, dat de hoeveelheid zouten die per tijdseenheid wordt uitgescheiden, ten naaste bij constant is en slechts de uitgescheiden hoeveelheid water verschilt, heeft men een S.G.-correctie ingevoerd. De concentratie van de metaboliet wordt dan omgerekend, als ware de urine uitgescheiden met een standaard S.G. Deze correctie geeft wel enige verbetering, doch niet voldoende. De hoeveelheid zouten, die met de uri-

CONCENTRATIE IN DE URINE EN UITSCHEIDING PER TIJDSEENHEID VAN CREATININE

p.p.	n	concentratie (mg/ml)	coëff. v.var.	concentratie gecorrigeerd op S.G. 1024 (mg/ml)	coëff. v.var.	uitscheiding/t (mg/min)	coëff. v.var.
A	24	1.18 $\pm$ 0.51	43.4 ‰	1.34 $\pm$ 0.32	23.9 ‰	0.95 $\pm$ 0.06	6.7 ‰
B	43	1.76 $\pm$ 0.72	40.8 ‰	1.72 $\pm$ 0.39	22.9 ‰	0.91 $\pm$ 0.12	13.1 ‰
C	23	1.75 $\pm$ 0.49	28.1 ‰	1.62 $\pm$ 0.40	24.4 ‰	1.04 $\pm$ 0.14	13.7 ‰
D	28	1.62 $\pm$ 0.51	31.6 ‰	1.53 $\pm$ 0.29	18.9 ‰	0.94 $\pm$ 0.23	24.7 ‰
E	9	2.22 $\pm$ 0.52	23.6 ‰	2.10 $\pm$ 0.52	24.9 ‰	0.93 $\pm$ 0.15	16.3 ‰
F	8	1.64 $\pm$ 0.82	49.8 ‰	2.01 $\pm$ 0.42	20.8 ‰	1.28 $\pm$ 0.19	15.2 ‰
G	13	1.66 $\pm$ 0.81	48.9 ‰	2.32 $\pm$ 0.47	20.2 ‰	1.44 $\pm$ 0.20	14.1 ‰
H	13	2.43 $\pm$ 1.06	43.5 ‰	2.42 $\pm$ 0.63	26.0 ‰	1.14 $\pm$ 0.13	11.7 ‰
		Gem. 38.7 ‰		Gem. 22.8 ‰		Gem. 14.4 ‰	
totaal	161	1.71 $\pm$ 0.73	42.5 ‰	1.74 $\pm$ 0.51	29.3 ‰	1.02 $\pm$ 0.22	21.5 ‰

gemiddelde $\pm$ standaardafwijking

coëff. v. var. = relatieve standaardafwijking

ne wordt uitgescheiden, wisselt kennelijk toch te veel.

Men heeft gezocht naar een bepaalde stof, die met een constante snelheid wordt uitgescheiden. Zulk een stof zou creatinine zijn. Men heeft toen de concentratie van de metaboliet in het urinemonster gecorrigeerd met de concentratie van het creatinine. Ook dit geeft enige verbetering in de variatie van de metaboliet-concentratie. Een en ander moge worden toegelicht aan de hand van de resultaten van het volgende onderzoek dat door één van ons (v.R.) op het N.I.P.G.-TNO werd uitgevoerd. De resultaten hiervan zijn in de hiernavolgende tabel weergegeven.

Bij een achttal gezonde werknemers van dit instituut werd urine verzameld en de tijdstippen van urinelozing genoteerd. Bovendien werd het tijdstip van de daaraan voorafgaande urinelozing nagevraagd. Na meting van het volume en S.G. werd de concentratie van creatinine in de urine bepaald.

In de tabel ziet men dat de concentratie zowel intra-individueel als inter-individueel sterk wisselt. Van alle urinemonsters werd nu de concentratie gecorrigeerd voor het S.G. en wederom de spreiding bepaald. Men ziet dat de intra-individuele spreiding, uitgedrukt in de variatie-coëfficiënt afneemt van gemiddeld 38,7% tot 22,8% en de inter-individuele spreiding daalt van 42,5% tot 29,3%. Aangezien de tijdstippen van urinelozing van het monster en die van de vorige urinelozing bekend waren kon eveneens van de uitscheidings-snelheid van het creatinine met zijn spreiding worden berekend. Men ziet met deze methode een

sterkere daling van de intra-individuele en van de inter-individuele spreiding dan met de S.G. correctie, namelijk van resp. 38,7% tot 14,4% en van 42,5% tot 21,5%. Dit betekent, dat een correctie van de concentratie van een of andere stof in de urine voor verschillen in diurese met behulp van de concentratie van creatinine in dat urinemonster een betrouwbaarder resultaat geeft, dan de S.G. correctie. Een nadeel blijft echter, dat voor iedere bepaling van de metabolieten tevens een bepaling van het creatinine vereist is. Indien dit nu een volledig juiste correctie zou zijn, dan zou het de moeite waard zijn. De creatinine uitscheidingssnelheid vertoont echter nog een relatieve spreiding van 14,4% en 21,5%, resp. intra- en inter-individueel. Deze uitscheidingssnelheid is dus niet geheel constant, met het gevolg, dat de correctiemethode niet geheel bevredigend is.

De methode van urine verzamelen met noteren van beide tijdstippen, zoals hierboven is toegepast op het creatinine, kan echter ook worden toegepast op de metaboliet zelf. De uitvoering is dan als volgt: Men laat de werknemer zijn blaas ledigen op een tijdstip ongeveer 4 uur voor het einde van de werktijd en laat hem dit tijdstip noteren. De werknemer moet dan aan het einde van de werktijd wederom zijn blaas ledigen en deze urine inleveren. Mocht tussentijds urinelozing noodzakelijk zijn, wordt deze hoeveelheid ook ingeleverd en gevoegd bij die aan het einde van de werktijd. Na meting van het totale volume urine wordt een monster ervan genomen, waarin de concentratie van de betreffende metaboliet wordt bepaald. Uit het volume en de

concentratie kan de hoeveelheid metaboliet worden berekend, die deze werknemer gedurende de genoemde werkperiode heeft geëlimineerd. Uit dit gegeven kan met behulp van het tijdsinterval de over deze tijd gemiddelde uitscheidingsnelheid worden berekend.

De methode gaat uit van de veronderstelling, dat

bij iedere urinelozing de blaas totaal gelegeerd wordt. Aangezien men hier in het algemeen te maken heeft met een gezonde populatie, kan o.i. genoemde vooronderstelling juist worden geacht.

Deze wijze van biologische monsterneming is in de industrie betrekkelijk eenvoudig te verwezenlijken, zoals reeds enkele malen is gebleken.

Literatuur

Barnes, J. M. Mode of action of some toxic substances, with special reference to the effects of prolonged exposure. Brit. Med. J. II (1961) 1097-1104.

Zielhuis, R. L. Factoren die het ontstaan van een intoxicatie bepalen.

Mens en Onderneming 14 (1960) 139-49.

Zielhuis, R. L., H. van Rees, W. B. Gerritsen en F. Groeneveld. De Maximaal Toelaatbare Concentratie van Luchtverontreiniging in Bedrijfsruimten.

Mens en Onderneming 25 (1961) 230-47.