

Syllabus

TOXICOLOGIE

Jelte Prins, voorjaar 2011

1. INLEIDING

Toxicologie is de wetenschap die zich bezig houdt met de nadelige invloeden van chemicaliën op levende organismen. De farmacologie bestudeert veranderingen met als voornaamste doelstelling: het zoeken naar optimale effecten van chemische stoffen. De toxicologie bestudeert de nadelige effecten met als voornaamste doelstelling: het zoeken naar minimale effecten, d.w.z. zoeken naar zogenaamde subtoxische concentraties; beantwoording van de vraag: Hoeveel is gevaarlijk? Hoeveel is ongevaarlijk? (we hebben allemaal DDT in ons vetweefsel!).

1.1 Wat zijn vergiften?

Veel geneesmiddelen stammen uit de wereld van de toxicologie. Er is namelijk gebleken dat veel in principe toxische stoffen gebruikt kunnen worden voor therapeutische doeleinden. De grens tussen therapeutische en toxische werking is dus niet altijd even goed aan te geven. Voorbeelden hiervan:

therapeutisch		toxisch
belangrijk parasympaticolyticum	← atropine →	giftig bestanddeel van de plant <i>Atropa belladonna</i>
parasympaticomimeticum Mintacol(R)	← paraoxon → werkzame metaboliet van parathion	insecticide-werking
toepassing als anticoagulans	← warfarine → dicumarol	(ontdekking) vergiftigingsverschijnselen bij het vee (bloedingen) na het eten van beschimmelde honingklaver. Toepassing als rodenticide (rattengif).

Wat is dan een vergift? We noemen een stof een vergift, wanneer deze stof een duidelijk schadelijke werking uitoefent in een levend organisme. In principe zijn dus alle lichaamsvreemde stoffen potentiële vergiften. Immers, indien de concentratie die in het lichaam wordt bereikt, hoog genoeg is, zal er allicht een verstoring van biochemische of fysiologische processen optreden. Door Paracelsus (1493 -1541) werd dit als volgt verwoord:

Was ist das nit gifft ist;
Alle ding sind gifft und nichts ohne gifft.
Allein die dosis macht das ein ding ein gifft ist.

Deze uitspraak is nog steeds geldig.

Om praktische redenen spreken we dan ook alleen van toxische stoffen wanneer er gevaar dreigt voor de gezondheid. De aard en de intensiteit (ernst) van de ziekteverschijnselen die het gevolg zijn van een vergiftiging, worden bepaald door:

- soort vergift
- de hoeveelheid of concentratie waaraan blootstelling plaats vindt
- duur van de blootstelling
 - lichamelijke conditie
- allerlei omgevingsfactoren (o.a. leefgewoonten, rookgedrag, etc.)

1.2 Soorten vergiftigingen

Waar komen vergiftigingen voor?

Door rechtstreeks contact met de natuur

Blootstelling aan stoffen die aanwezig zijn in het natuurlijke leefmilieu (van micro-organismen afkomstig, dierlijk, plantaardig, mineraal).

- Mycotoxinen (giftige stoffen geproduceerd door schimmels): *Aspergillus flavus* (op pinda's) produceert het hepatotoxische aflatoxine B1
- Bacteriële toxinen: door *Clostridium botulinum* wordt een uiterst giftige stof gesynthetiseerd: botulinetoxine. Het is de meest toxische stof tot nu toe bekend. Het is reeds werkzaam in een dosis van 10^{-9} mg/kg.
- Dierlijke toxinen: gifslangen, scorpioenen, spinnen en kwallen
- Toxische planten: giftige paddestoelen en planten

Toxische stoffen die ontstaan uit normale voedselbestanddelen

De combinatie van aminen met nitriet (resp. in vlees/vis en groenten) kan onder zure omstandigheden (bijv. in de maag) leiden tot de vorming van carcinogene nitrosaminen.

Vergiftigingen door industriële activiteiten

Manipulaties met minerale grondstoffen leiden tot industriële producten. Dat betekent dat door handelingen van de mens lichaamsvreemde chemicaliën ontstaan, die als potentieel toxisch kunnen worden beschouwd. Momenteel zijn er ongeveer 1.000.000 verschillende chemische producten in omloop. In de loop der jaren heeft deze ontwikkeling herhaaldelijk geleid vergiftigingen van grote van groepen bevolking en ook in bepaalde takken de beroepsbevolking (beroepsmatige intoxicaties).

Voorbeelden zijn:

- Chronische loodvergiftiging: het voorkomen van loodkoliek (symptoom van ernstige loodvergiftiging) werd in Engeland al waargenomen in de 18e eeuw. O.a. als gevolg van het gebruik van lood bij het fabriceren van vaten voor de cider-industrie.
- Chronische kwikvergiftiging: gebruik van kwik in de viltindustrie veroorzaakte vroeger bij hoedenmakers neurologische afwijkingen, die gepaard gingen met psychiatrische symptomen. (Vandaar de Engelse uitdrukking: "as mad as a hatter")

Daarnaast hebben zich verschillende accidentele vergiftigingen van grote bevolkingsgroepen voorgedaan. Voorbeelden hiervan:

- Thalidomide ramp in Europa 1959-1962. (Softenon(R))
- Yusho-ziekte in Japan (1968), tengevolge van het voorkomen van PCB's (polychloorbifenylen) in rijstolie bestemd voor consumptie.
- Fungiciden-ramp in Irak (1972). Zaaizaad behandeld met alkylkwik-houdende fungiciden (schimmelbestrijdingsmiddelen) werd per ongeluk gebruikt als voedsel. Het gevolg was dat ongeveer 6000 mensen werden vergiftigd en er bijna 500 doden vielen.
- PBB's verontreiniging in Michigan, USA, (1973), tengevolge van een fatale vergissing, waarbij polybroombifenylen in plaats van magnesiumoxide in het veevoer en vervolgens via het vlees bij de mens terechtkwamen.
- Seveso (1976), Italië. Bij een explosie in een chemische fabriek in Noord Italië kwam 0,5 tot 2,0 kg TCDD (dioxine) vrij. Alle inwoners van dit gebied zijn dientengevolge geëvacueerd. Duizenden huis- en veldieren waren het slachtoffer. TCDD is zeer carcinogeen. Doseringen van 0,1 pg/kg kunnen al tot tumorvorming aanleiding geven.
- Bhopal (India) In december 1984 kwam er bij een chemisch bedrijf een grote hoeveelheid methylisocynaat vrij. Deze stof is chemisch zeer reactief en tast dientengevolge huid en slijmvliezen aan. Etsende werking op de huid, aantasting van het hoornvlies en oedeem

van de luchtwegen waren de belangrijkste symptomen. Er waren 25.000 slachtoffers, waarvan er 3600 aan de gevolgen zijn overleden.

Chemisch afval

De huidige problemen op het gebied van de milieutoxicologie hangen voor een groot deel samen met bodemverontreinigingen ten gevolge van het ondoordacht storten van chemisch afval in het verleden.

Intentionele vergiftigingen

Hierbij is vergiftiging het doel van menselijk handelen. Intentionele zelfvergiftigingen is een fenomeen waar een arts frequent mee geconfronteerd wordt. Daartoe worden dikwijls overdoseringen van geneesmiddelen of bestrijdingsmiddelen gebruikt. Ook de gezondheidsbedreiging ten gevolge van een overmatig gebruik van allerlei genotmiddelen (inclusief verslavende middelen) zou men tot de intentionele vergiftigingen kunnen rekenen.

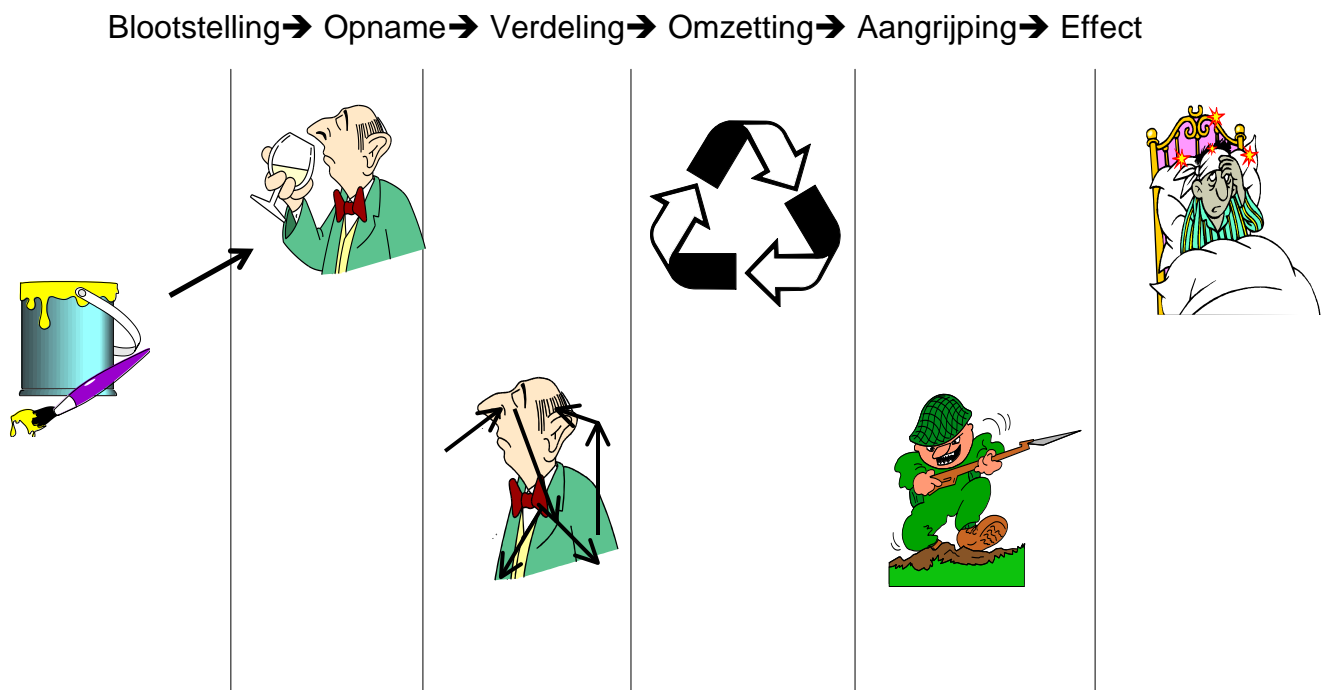
Iatrogene vergiftigingen

Verkeerde toepassing van geneesmiddelen leidt veelvuldig tot acute of chronische intoxicaties. Dit is niet verwonderlijk, aangezien immers ieder geneesmiddel een potentieel vergif is.

2 DE WERKING VAN TOXISCHE STOFFEN

2.1. Algemene principes van de werking

Hoewel er steeds meer nieuwe stoffen worden geproduceerd kan men in het algemeen stellen dat de principes van hun werking nagenoeg hetzelfde blijven. Het is dus belangrijk deze grondbeginselen te leren kennen. We doen dit aan de hand van de volgende systematische benadering: Het uiteindelijke effect van een bio-actieve stof is in de regel de resultante van een grote reeks gebeurtenissen in het lichaam. Om een duidelijk inzicht te krijgen in de wijze waarop een toxicologisch effect tot stand komt, is het nuttig om het complexe totaalgebeuren op te splitsen in een aantal deelprocessen. Hierbij zijn zes fasen te onderscheiden:



2.2. Blootstelling

Het is zonder meer duidelijk dat 'blootstelling aan' niet hetzelfde is als 'opname van' een toxische stof. In de regel kan een stof alleen worden opgenomen door het organisme in opgeloste of moleculair vorm. Bij blootstelling aan toxische stoffen is dus de vorm waarin de stof zich bevindt, van groot belang voor de mate van resorptie en dus voor de toxiciteit. De blootstellingsfase omvat alle factoren die betrekking hebben op de vorm waarin een chemische stof aan het organisme wordt aangeboden: zoals de aggregatietoestand (vast, vloeibaar, gasvormig), fijnheid van verdeling (nevel, mist) en deeltjes grootte van de stof. De aanwezigheid van een stof wordt beschreven met de risico-inventarisatie en evaluatie (RI&E) en/of een werkplekonderzoek. Of er ook blootstelling plaats vindt kan men nagaan met omgevingsmetingen, ook wel environmental monitoring (EM) genoemd.

2.3. Opname

Er zijn m.b.t. de opname drie toegangswegen voor toxische stoffen te onderscheiden:

- de ademhalingsweg (inhalatoir)
- de huid (percutaan)
- het maagdarmkanaal (orale weg)

Inhalatie

De "vorm" waarin de toxische stof in de lucht aanwezig is, is mede bepalend voor de mate van resorptie en de plaats in de ademhalingsweg waar dit geschiedt.

- gassen
De resorptiesnelheid door het alveolaire epitheel is direct afhankelijk van de concentratie van het gas en van de fysisch-chemische eigenschappen. De meest lipofiele gassen passeren het snelst de biologische membranen. Zwavelkoolstof-damp (CS₂) is bijvoorbeeld zeer lipofiel en geeft dan ook geen lokale effecten in de long (d.w.z. geen irritatie), maar leidt wel tot systemische effecten na inademing. Dit is in tegenstelling tot veel andere gassen zoals chloor, HCl, etc., die plaatselijk irritatie teweeg brengen, hetgeen soms wordt gevolgd door longoedeem.
- nevels
Dit zijn fijn in lucht gesuspendeerde vloeistofdeeltjes. Men spreekt ook wel van aerosolen.
- stof
Dit zijn vaste deeltjes zeer fijn verdeeld in lucht, bijvoorbeeld rook.

Naarmate de deeltjes kleiner zijn, dringen zij dieper door in de ademhalingswegen.

Plaats van depositie:

	deeltjesgrootte
Nasopharyngeaal streek	5 - 30 µm
Trachea Bronchien Bronchioli	1 – 5 µm
Alveoli	1 µm

Metaaldamp bestaat uit zeer kleine deeltjes, kleiner dan 1 µm. Inademing van cadmiumoxyde-rook (< 1 µm) kan longoedeem veroorzaken. Metaaldampkoorts (zink), polymeerdampkoorts kan ontstaan als gevolg van contact met zogenaamde pyrogenen.

De alveoluswand is slechts 0,2 µm dik. Vaste stoffen (< 1 µm) worden vanuit de alveolus opgenomen door tussenkomst van de macrofagen die zich op de alveoluswand bevinden. Deze resorptie geschiedt via endocytose. De macrofagen bewegen zich van de alveoluswand via het tussenliggend bindweefsel naar de aldaar aanwezige lymfevaten. Daarnaast migreren de macrofagen naar het distale einde van het bronchiolaire systeem. Deze en ongefagocyteerde deeltjes worden verwijderd via het mucociliare transport.

De hoeveelheid ingeademde lucht is tevens afhankelijk van de lichamelijke activiteit. Bij inspanning is er in verhouding dus meer opname van toxische stof via de longen mogelijk:

Activiteit	Ademminuutvolume (l/m)	Ingeademde hoeveelheid in 8 uur via de longen (m ³)
Zittend werk	7	3,5
Staand werk	8	4
Lopend werk	14	7
Zeer grote inspanning (binnen korte tijd)	25 (65-100)	12 -

Opname via de huid

Er komen steeds meer gegevens dat opname van giftige stoffen via de huid een belangrijke toegangsweg voor een vergift kan zijn. Lipofiele stoffen worden snel, hydrofiele langzaam geresorbeerd.

Er zijn vier mogelijkheden bij huidcontact:

- De lipide-laag vormt een barrière
- De stof reageert met de huidcellen (irritatie, dermatitis)
- De stof dringt de huid binnen en reageert met eiwitten (contactsensibilisatie)
- Er vindt opname plaats (systemische effecten, bijvoorbeeld HF of oplosmiddelen)

Beruchte ongevallen na kortdurend huidcontact:

- organo-metalen (alkyllood, alkyltin)
- organische fosforverbindingen (insecticiden)
- aniline
- HCN (wordt als gas ook door de huid opgenomen)
- fenol (verhoogt de doorlaatbaarheid door een keratolytische werking)

Resorptie via de orale weg

Bij opname van lichaamsvreemde stoffen via het maagdarmkanaal kunnen zich de volgende mogelijkheden voordoen:

- primaire ingestie (rechtstreeks via de mond)
 - via het voedsel (residuen)
 - bij vergissingen, fouten, ongevallen
 - gebrekkige (arbeids)hygiëne ("finger-shunt-effect", bijv. besmetting door sigaret)
 - aparte categorie vormen de zogenaamde mond-ademhalers en de gebruikers van kauwgum (of pruimtabak)
- Secundaire ingestie (indirect)
 - deeltjes in de ademhalingslucht worden afgezet in de bovenste luchtwegen en komen vervolgens door het mucocilliaire transport in de mondholte terecht.

De opname geschiedt in de regel via een passieve diffusie. Daarom gelden voor toxische stoffen hierbij dezelfde regels als voor geneesmiddelen. Namelijk dat lipofiele verbindingen snel tot resorptie komen en hydrofiele zeer langzaam of niet.

2.4. Verdeling

Na opname in de bloedsomloop wordt een stof verdeeld over het organisme. In het algemeen zal allereerst verdeling plaatsvinden over het bloed zelf en vervolgens vanuit het bloed naar andere weefsels en organen. De snelheid van het verdelingsproces is afhankelijk van de volgende factoren:

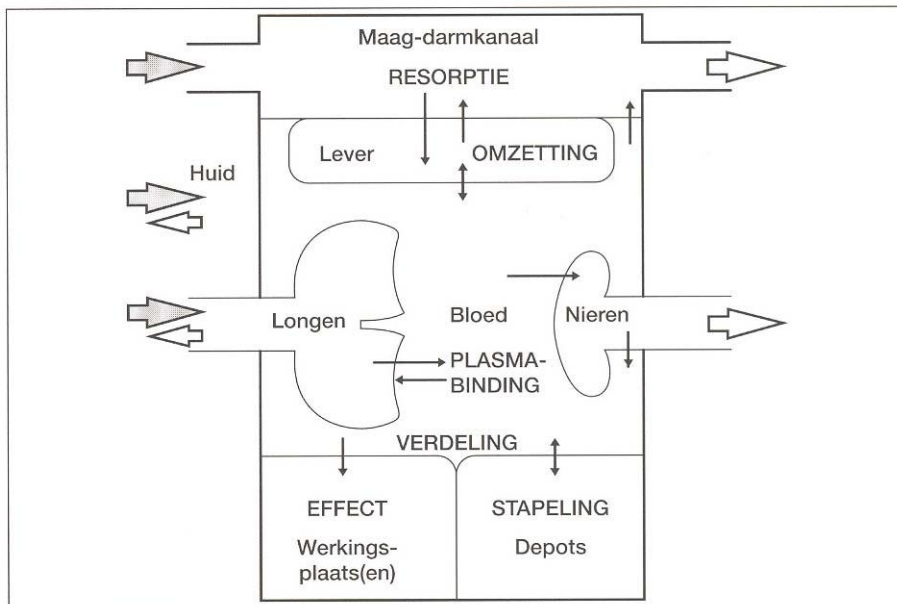
- de mate van doorbloeding (vascularisatie) en de bloed-flow door de weefsels
- molecuulgrootte
- lipofiliteit

- ionisatiegraad
- vermogen om aan albumine of weefseiwitten te binden

Bij de verdeling moeten allerlei biomembranen worden gepasseerd. Dit geschiedt doorgaans door passieve diffusie. Daardoor verloopt de verdeling sneller naarmate een stof meer lipofiel is. Niet alleen de snelheid maar ook de plaats waar een toxische stof in het lichaam terechtkomt, is in grote mate afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van de stof.

Eiwitbinding heeft eveneens invloed op de verdeling van stoffen in het lichaam. Het belang van de aspecifieke binding van toxische stoffen aan eiwitten, onder andere aan albumine in het bloed, is de zogenaamde bufferwerking, waardoor de vrije concentratie in de weefsels laag blijft. Op deze wijze kan enige bescherming worden verkregen.

Schematisch kan men zich bij de verdeling van een toxische stof over het lichaam een aantal compartimenten voorstellen, namelijk het bloedplasma (ongeveer 3 liter), de interstitiële ruimte (ongeveer 9 liter) en de intracellulaire ruimte (ongeveer 28 liter). Plasma en interstitiële ruimte vormen samen de 'extracellulaire ruimte', die dus (3 + 9) ongeveer 12 liter bedraagt. Om in de 'intracellulaire' ruimte te geraken moeten toxische stoffen in staat zijn zowel de bloedvatwand als de celmembranen te passeren. Ionen zoals jodide en bromide zijn niet gebonden aan plasma eiwit en kunnen de bloedbaan gemakkelijk via de poriën verlaten. Echter als gevolg van geringe lipofiliteit kunnen ze niet snel in lichaamscellen doordringen. Zulke ionen hebben dan ook een zogenaamd 'verdelingsvolume' van ongeveer 12 liter, hetgeen overeenkomt met het plasmavolume plus de interstitiële ruimte. Een stof als ethanol is wel lipofiel genoeg om ook door te dringen in de cellen en zich daardoor ook te verdelen over de intracellulaire ruimte; het verdelingsvolume van ethanol is dan ook ongeveer 40 liter (3 + 9 + 28 liter). Wanneer een stof sterk ophoopt in bepaalde weefsels (accumulatie), wordt het verdelingsvolume veel groter dan het totale lichaamsvolume, bijvoorbeeld wel 5.000 liter.



Figuur 3.2. Samenspel van de verschillende toxicokinetische processen van opname, verdeling en eliminatie (naar: Verberk en Zielhuis, 1980).

Tegelijkertijd met de verdeling van een stof over het lichaam vindt er ook verwijdering van de onveranderde stof plaats. Dit vindt plaats op verschillende manieren, namelijk via:

- de longen - geldt alleen voor vluchtige stoffen
- de urine - geldt alleen voor hydrofiele stoffen. Lipofiele verbindingen worden in de tubuli van de nier weer teruggeresorbeerd
- de gal - geldt voornamelijk voor stoffen met een molecuulgewicht > 500
- het zweet - waargenomen voor o.a. halogeenvbindingen zoals PCB's, PBB's, en TCDD. De uitscheiding via het zweet geeft aanleiding tot plaatselijke huidreacties (bijv. leidend tot chloor-acne)

Een goede maat voor de snelheid waarmee een stof uit het lichaam wordt verwijderd zogenaamde halfwaardetijd ($t_{1/2}$ -waarde). Hieronder wordt verstaan de tijd die nodig is om de concentratie van de betrokken stof (bijvoorbeeld in het bloed) terug te brengen tot de helft van haar waarde. M.a.w.: de $t_{1/2}$ is de tijd waarin een gegeven concentratie in het lichaam tot 50% wordt gereduceerd.

Voorbeelden van $t_{1/2}$ -waarden (mens)

Suxamethonium	3-4 min
Sulfobroomftaleine	6 min
Acrylnitril	70 min
lysergide (LSD)	3 uur
amfetamine	8-12 uur
lood (spierweefsel)	20 dagen
lood (bot)	19 jaar
DDT (in vetweefsel)	1,8 jaar

Tegelijk met de verdeling vindt ook reeds eliminatie van de stof plaats, bijvoorbeeld via uitscheiding of biochemische afbraak (biotransformatie). De processen van opname, distributie en eliminatie overlappen elkaar dus in de tijd. Zo zal een stof vaak al worden uitgescheiden, voordat volledige resorptie heeft plaatsgevonden.

2.5. Omzetting

Een belangrijke stap bij het elimineren van lichaamsvreemde stoffen is de biotransformatie. In dit proces wordt de moleculaire structuur van een chemisch agens langs enzymatische weg gewijzigd. Tengevolge van deze verandering(en) verliezen veel toxische verbindingen niet alleen hun werkzaamheid, maar gaan zich ook anders gedragen in het lichaam. Dit komt omdat in de regel tijdens de biotransformatie lipofiele stoffen worden omgezet in hydrofiele: ze worden beter wateroplosbaar. Hydrofiele stoffen hebben slechts een korte verblijftijd in het organisme. Zoals hierboven is beschreven worden ze snel in de urine verwijderd of verlaten het lichaam via de faeces na uitscheiding in de gal. Zonder biotransformatie zouden lichaamsvreemde stoffen (die we onvermijdelijk binnen krijgen) zich in het lichaam ophopen en vroeger of later aanleiding geven tot toxische verschijnselen. In de biotransformatie worden twee fasen onderscheiden. Fase 1 omvat veranderingen van de lichaamsvreemde verbinding zelf. Hiertoe behoren oxidatie, reductie en hydrolyse. In fase 2 wordt aan de lichaamsvreemde stof een (klein) lichaamseigen molecuul gekoppeld. Deze conjugatiereacties kunnen gebruik maken van de 'handvaten' die daarvoor in de eerste fase zijn aangebracht. Fase 1 en fase 2 hoeven elkaar niet per se op te volgen. Ook de omgekeerde volgorde of naast elkaar concurrerende reacties treden wel op. Biotransformatie-enzymen komen voor in vrijwel alle organen en weefsels. In kwantitatief opzicht zijn de belangrijkste: lever, longen, nieren, huid en dunne darm. De lever speelt verreweg de grootste rol. De diverse reacties van de biotransformatie worden gekatalyseerd door een aantal enzymen.

In het algemeen neemt het toxische effect af bij biotransformatie. Er kan echter ook juist een meer toxische stof gevormd worden. We zien bij tetrachloorkoolstof (CCl_4) en choloroform

(CHCl₃) juist het kankerverwekkende metaboliet ontstaat.

2.6. Aangrijping/toxicificatie

De fase waarin het eigenlijke toxicologische effect tot stand komt, noemt men de toxicodynamische fase. Een algemeen aanvaard uitgangspunt is, dat een toxicologisch effect steeds berust op een interactie van moleculen van het vergift met moleculen in het biologische object. In veel gevallen zijn de moleculaire structuren waarmee toxische stoffen reageren, specifieke aangrijpingspunten of receptoren. In het algemeen onderscheidt men een bepaalde volgorde in de gebeurtenissen die leiden tot een (toxisch) effect.

We hebben steeds te maken met een ontregeling van fysiologische processen, namelijk een verstoring van de homeostase. Deze verstoring begint zeer elementair in de cel en kan zich vervolgens uitbreiden. De mate en de snelheid waarmee dit gebeurt, hangen af van allerlei factoren. Met name de dosis (of de concentratie in de betreffende cellen) speelt in dit opzicht een belangrijke rol. Een reactie van een toxische stof met zijn moleculaire aangrijpingspunten kan zijn:

- reversibel (= omkeerbaar) bijvoorbeeld: $\text{CO} + \text{Hb} \leftrightarrow \text{HbCO}$
- irreversibel (= niet omkeerbaar) bijvoorbeeld: beschadiging van zenuwcellen

Naarmate er meer aangrijpingspunten, bijvoorbeeld enzymen of receptoren, onwerkzaam zijn gemaakt, treedt het effect des te heviger op. Er is meestal ook een ondergrens aan de werkzaamheid. Wanneer bijvoorbeeld minder dan 5% van het hemoglobine (Hb) bezet is met koolmonoxide (CO) in plaats van met zuurstof, is er geen sprake van een toxisch effect. In het algemeen bestaat er voor toxische stoffen dus een niet-toxische dosis of subtoxische dosis. Meestal treedt na het ophouden van de blootstelling een herstelfase in. Bij dit herstel kan een aantal biochemische regelmechanismen betrokken zijn.

Een bepaalde blootstelling aan toxische stoffen hoeft dus niet per se een gevaar te betekenen voor de gezondheid. Bij het tekortschieten van genoemde herstelmecanismen en bij verdere blootstelling zal de ontregeling als het ware 'het heft in eigen handen nemen' en progressief gaan verlopen. Denk hierbij aan de vorming en groei van een tumor. Dit leidt tenslotte tot totale verstoring van essentiële lichaamsfuncties (zogenaamde integrale vergiftiging).

Welke moleculaire aangrijpingspunten kan men zoal onderscheiden?

- Enzymen/enzysystemen
 - remming
 - onttrekking cofactoren
 - inductie, kwalitatieve veranderingen
- Blokkade van transporteiwitten
 - Hb (door koolmonoxide)
- DNA/RNA/eiwitsynthese-apparaat
 - remming van de celdeling
 - mutagene werking
 - carcinogene werking
- Biologische membranen
 - veranderingen door organische oplosmiddelen; fysisch-chemische effecten (oplossen van membranen in het centraal zenuwstelsel) leiden tot narcotische werking
 - beïnvloeding transport, Na-K-ATPase
 - hemolyse (hydrazine, arseenwaterstof)

- lipide peroxydatie
- Immuunsysteem
 - sensibilisatie (hapteen + eiwit => antigen => antilichaam). Als gevolg hiervan kan een allergische reactie optreden, bijvoorbeeld in de huid
- Aspecifieke aangrijpingspunten
 - o.a. denaturatie van eiwitten (bijvoorbeeld door een chemische reactie met formaldehyde, loog of zuur)

2.7. Effect

De HAZARD (het gevaar) van een stof is het vermogen om schade aan levende wezens toe te brengen. De RISK (het risico) is de waarschijnlijkheid dat schade zal optreden. Het uiteindelijke effect is een functie van de hazard en de risk. De schade die iemand loopt in een werksituatie waar toxische stoffen zijn, wordt niet alleen bepaald door de hazard van die stoffen, maar ook door de kans dat hij deze in zijn lichaam krijgt: de risk van de werksituatie. Deze risk wordt mede bepaald door hoeveelheid en de fysische eigenschappen van de aanwezige stoffen en de wijze waarop ermee gewerkt wordt. Een vloeistof met een grote vluchtigheid (hoge dampspanning) heeft een relatief grote risk. Een vaste stof in de vorm van een fijn, licht poeder kan gemakkelijk stuiven, bijvoorbeeld bij het afwegen, mengen of uit kapotte zakken, en heeft een grotere risk dan bij voorbeeld granulaat (korrels) of pellets (knikkers).

Acute effecten zijn effecten die snel (minuten, uren, dagen) in intensiteit toenemen. Acute effecten kunnen optreden bij kortdurende blootstelling; voorbeelden zijn luchtwegprikkeling door SO₂, cyanose door huidbesmetting met aniline, tubulusnecrose door het inslikken van kwikzouten. In ernstige gevallen (intensieve blootstelling) spreekt men van een acute intoxicatie. Bij uitzondering treden acute effecten op door langdurige opname: convulsies door dieldrin, loodkolieken. Dikwijls zijn acute effecten *reversibel*: bij beëindiging van de blootstelling nemen de effecten ook snel (minuten, uren, dagen) weer af, tenzij de versturende werking zoveel sterker is als de herstelmechanismen dat de dood intreedt. Sommige ('uitgestelde') acute effecten hebben een latentietijd van enige uren of dagen, met name longoedeem (t.g.v. inhalatie van velerlei prikkelende stoffen), metaaldampkoorts (waar een immunologisch mechanisme een rol speelt) en longfibrose door het herbicide paraquat. In deze gevallen ligt de relatie tussen effecten en het beroep als oorzaak soms weinig voor de hand.

Chronische effecten zijn effecten die niet of zeer langzaam (maanden, jaren) in intensiteit afnemen na beëindiging van de blootstelling. Ze zijn weinig reversibel en soms irreversibel, omdat er (vrijwel) geen herstelmechanisme bestaat, bij voorbeeld in het zenuwstelsel, of omdat het herstelmechanisme niet ideaal functioneert, bij voorbeeld het ontstaan van fibrose in lever of luchtwegen.

Bij langdurige blootstelling - zoals gebruikelijk in het beroep zijn uit oogpunt van gezondheidsbewaking (PAGO) reversibele effecten van belang, omdat ze vaak voorafgaan aan, en dus een waarschuwing kunnen zijn voor, latere irreversibele effecten. Er wordt in dit verband wel gesproken van vroege, respectievelijk late effecten.

De ernstige acute effecten zijn het meest gezondheidsbedreigend; deze worden daarom als ontoelaatbaar beschouwd, evenals de meeste chronische effecten, omdat ze als zodanig een langdurige vermindering van de gezondheid impliceren. Bij reversibele effecten is de toelaatbaarheid op de eerste plaats afhankelijk van de aard en de intensiteit van het effect zelf. Hierbij spelen ethisch-maatschappelijke opvattingen een belangrijke rol: hinderlijke prikkeling van ogen en luchtwegen, daling van de één-seconde waarde, lichte concentratiestoornissen, dienen als ontoelaatbaar beschouwd te worden. In de loop der tijden worden steeds geringere effecten als ontoelaatbaar en dus een steeds lagere

blootstelling als 'de' nadelig-effectdrempel beschouwd. Op de tweede plaats wordt de mate van toelaatbaarheid van reversibele effecten bepaald door de kans dat tegelijkertijd of bij voortduren van de blootstelling andere ernstiger en/ of irreversibele effecten optreden.

Enkele belangrijke categorieën van toxische stoffen en toxische effecten

Irritantia: corrosieve of caustische (= etsende) stoffen

Deze stoffen hebben een zogenaamde contactwerking (lokale effecten). Aanvankelijk ontstaat een prikkelende werking, soms gevolgd door aantasting van epitheelweefsel. Dergelijke stoffen zijn weinig specifiek. Voorbeelden van irritantia voor de luchtwegen zijn: sterke zuren of basen, chloor(gas) (Cl₂), ammoniak (NH₃), zwaveldioxyde (SO₂), stikstofoxyden (NO_x), en formaldehyde. Hierbij kan als vuistregel worden gehanteerd dat goed wateroplosbare stoffen (NH₃, Cl₂) met name effect hebben in de bovenste luchtwegen, terwijl slecht in water oplosbare stoffen (NO_x, ozon) met name de kleinere luchtwegen kunnen bereiken en daar schade kunnen aanrichten.

Neurotoxische stoffen

Neurotoxische stoffen werken in op het zenuwstelsel, maar kunnen dit op verschillende manieren doen. Op basis van dit werkingsmechanisme worden de volgende categorieën onderscheiden.

Bedwelmende stoffen

Deze agentia zijn meestal weinig selectief en hun werking is in de regel reversibel. Voorbeelden zijn ethanol, methanol, trichloorethyleen en andere gechloroerde alifatische oplosmiddelen.

Stoffen die de neurotransmissie beïnvloeden

Hieronder vallen twee brede klassen van stoffen die met name bekend zijn als insecticiden. We doelen hierbij op de acetylcholinesteraseremmers (organische fosforesters, zoals parathion), die een verstoring teweegbrengen van de prikkeloverdracht. Daarnaast kennen we DDT en andere chloorkoolwaterstof-insecticiden die het Na⁺-ionentransport beïnvloeden. Ten gevolge daarvan ontstaan afwijkende actiepotentialen en een gestoorde zenuwfunctie.

Stoffen met een directe werking op de zenuwcellen

De uiteindelijke effecten van dit soort stoffen berusten op een degeneratie van de neuronen, hetgeen kan gebeuren door een aantasting van de beschermende (isolerende) laag om de zenuwen (de myelineschede). Stoffen die binnen deze categorie vallen, zijn:

- zwavelkoolstof CS₂
- hexaan (werkt via de metaboliet 2,5-hexaandion)
- lood, kwik
- triorthocresylfosfaat (TOCP: deze stof wordt gebruikt als weekmaker in plastics en komt voor in smeerolie. TOCP veroorzaakt een zogenaamde perifere axonopathie)

Dermatotoxische stoffen

Hiertoe behoren chemicaliën die schade brengen aan de huid. Men kan daarbij verschillende reacties van de huid onderscheiden:

- In de eerste plaats kennen we een primaire irritatie die veelvuldig voorkomt bij blootstelling aan detergentia en oplosmiddelen (schoonmaakmiddelen). Er treden eczemateuze verschijnselen (roodheid, branderig gevoel) op, die het gevolg zijn van chemische beschadiging van huidcellen, hetgeen gepaard gaat met ontstekingsreacties. Men noemt dit ook wel een ortho-ergisch (ofwel niet-allergisch) eczeem.
- Andere reacties zijn allergisch van aard en kunnen leiden tot een zogenaamde contactdermatitis waarbij hetzelfde eczemateuze beeld zichtbaar is als boven. In dit geval berusten deze verschijnselen op specifieke immunoreacties. Bij een eerste contact

met de betreffende toxische stof vindt een sensibilisering plaats. Bij een tweede blootstelling reageert de huid sneller en veel heftiger, zelfs wanneer de hoeveelheid van de stof waarmee men in aanraking komt, zeer gering is. Uiteraard hebben sommige stoffen een sterker sensibiliserend vermogen dan andere. Soms is een stof zelf niet allergeen maar gaat het een verbinding aan met een lichaamseiwit. Het is dan wel een allergeen. Zo'n stof wordt een haptene genoemd.

- Chronische irritatie/eczeem: het meest voorkomend.

Nefrotoxische stoffen

De nieren zijn bijzonder kwetsbaar voor toxische stoffen, omdat nierweefsel relatief sterk wordt blootgesteld in vergelijking tot andere weefsels. Vooral in de niertubuli kunnen concentraties van toxische verbindingen zeer hoog worden tengevolge van de terugresorptie van het plasmawater. Behalve direct-toxische reacties die worden veroorzaakt door o.a. organische oplosmiddelen (gehalogeneerde koolwaterstoffen) en sommige geneesmiddelen (fenacetine), kent men ook immunologische reacties in de nier, die tot ernstige schade kunnen leiden.

Voorbeelden van nefrotoxische stoffen treft men aan bij de toxische metalen zoals kwik, lood, cadmium en chroom. Benzidine, aniline en andere aromatische aminen zijn berucht vanwege blaaskanker die erdoor kan worden veroorzaakt.

Hepatotoxische stoffen

Net als de nieren is ook de lever erg kwetsbaar voor toxische stoffen. Afhankelijk van de aard van het ontstaan van de leverbeschadiging, worden verschillende typen van hepatotoxische stoffen onderscheiden. We kennen daarbij intrinsiek hepatotoxische stoffen, die levercellen ten gronde richten doordat ze zelf (dan wel via reactieve metaboliëten) een destructieve werking hebben op de cel structuren, met name de celmembranen.

Voorbeelden van hepatotoxische stoffen: tetrachloorkoolstof, ethanol, gehalogeneerde koolwaterstoffen, arseen, gehalogeneerde aromaten, dimethylformamide, sommige nitroverbindingen, vinylchloride, aniline, paraquat en halothaan.

Ademhalingsvergiften

Toxische stoffen die op de ademhaling werken hebben gemeen dat zij op korte of langere termijn in het organisme een vermindering van beschikbaarheid van zuurstof veroorzaken. Er zijn hierbij echter verschillende werkingsmechanismen te onderscheiden. Tengevolge van een zuurstoftekort worden de betreffende personen 'cyanotisch'. Toch is er een groot aantal werkingsmechanismen via welke dit effect tot stand kan komen.

Remming van de cellulaire ademhaling

Cyaniden en o.a. koolstofdioxide (CS_2) hebben het vermogen om te reageren met het laatste enzym van de ademhalingsketen, cytochroomoxydase (via binding aan de haemgroep).

Remming van het zuurstof transport in het bloed

Een voorbeeld hiervan is koolmonoxide. Dit bindt aan het hemoglobine waardoor er geen O_2 getransporteerd kan worden.

Beschadiging van longepitheelcellen

Dit kan leiden tot het optreden van een toxisch longoedeem, zoals bijvoorbeeld na inademing van een hoge concentratie prikkelend gas (NH_3). Een speciaal geval is de paraquatvergiftiging. Paraquat is een thans veel toegepast herbicide (onkruidbestrijdingsmiddel). Het bijzondere is, dat paraquat ook longbeschadigingen teweegbrengt, indien het via een andere weg dan door de longen wordt opgenomen (bijv. oraal). Er treedt een vertraagd effect op, waarbij veranderingen van de alveoluswand optreden.

Luchtwegobstructie

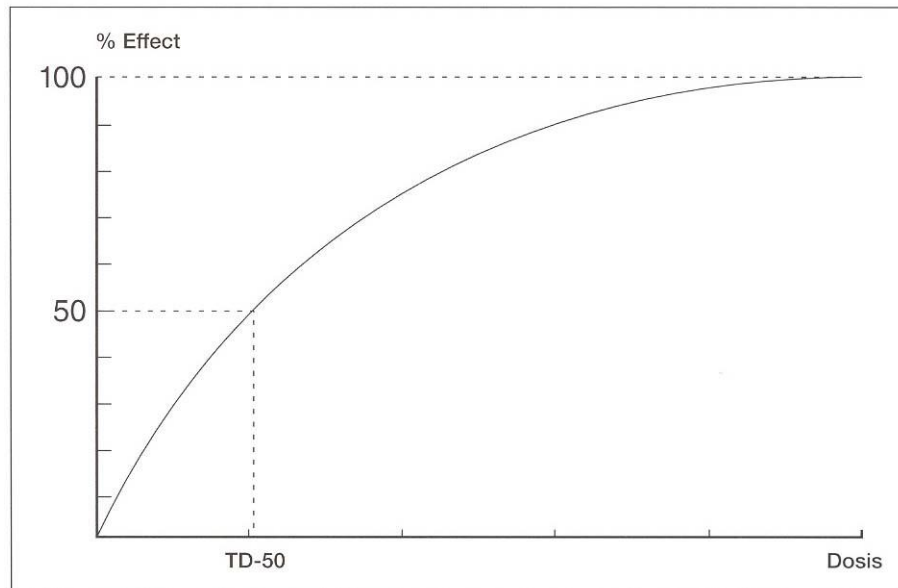
Luchtwegobstructie door reacties op organisch stof, bacteriën, schimmels, maar ook op chemische stoffen (isocyanaten) kan leiden tot een scala aan specifieke en niet specifieke luchtwegreacties die we kennen onder benamingen als COPD en astma. Vaak zijn deze reacties immunologisch van aard en speelt allergie een duidelijke rol.

Remmers van de oxydatieve fosforylering

Hierbij wordt de cellulaire ATP-productie geblokkeerd. Een algemeen symptoom bij chronische blootstelling aan dergelijke stoffen is vermagering. Deze werking is weinig selectief. De energiestofwisseling is namelijk in iedere levende cel van cruciaal belang. Voorbeelden zijn pentachloorfenol (fungicide), het herbicide DNOC (= dinitro-orthocresol) en Dinoseb, een fungicide.

3. KWANTITATIEVE TOXICOLOGIE

Men kan de relatie tussen dosis en effect op twee essentieel verschillende manieren bestuderen. Een manier is binnen individuele personen (of proefdieren). Hierbij kan enerzijds vergroting van de dosis een geleidelijke toename van het effect tot gevolg hebben (mate van werking, ernst van de intoxicatie wordt groter). In dit geval spreekt men van een gradueel effect.



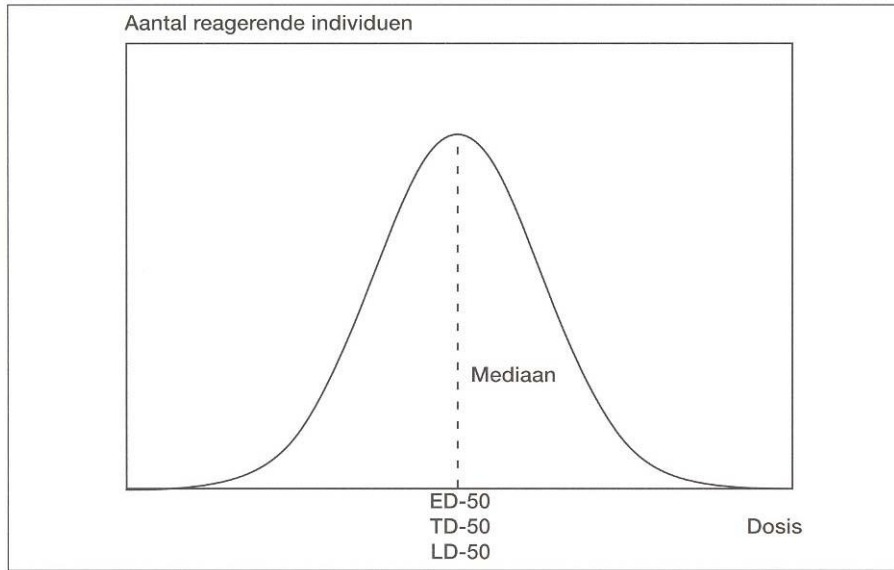
Figuur 4.1. Dosis-effectcurve, waarbij duidelijk een maximaal effect waarneembaar is, dat bij verdere verhoging van de dosis niet wordt overschreden.

Dosis-effectcurve, waarbij duidelijk een maximaal effect waarneembaar is, dat bij verdere verhoging van de dosis niet wordt overschreden.

Meestal echter bestudeert men in de toxicologie zogenaamde dosis-responsrelaties, waarmee men het verband aangeeft tussen de dosis van een toxische stof en het aantal individuen in een populatie dat reageert met een bepaald effect. Deze relatie is dus een afspiegeling van de biologische variabiliteit. De afkortingen ED-50, TD-50 en LD-50 worden gebruikt om de waarde van een dosis aan te geven, waarbij 50% van een populatie reageert, respectievelijk met:

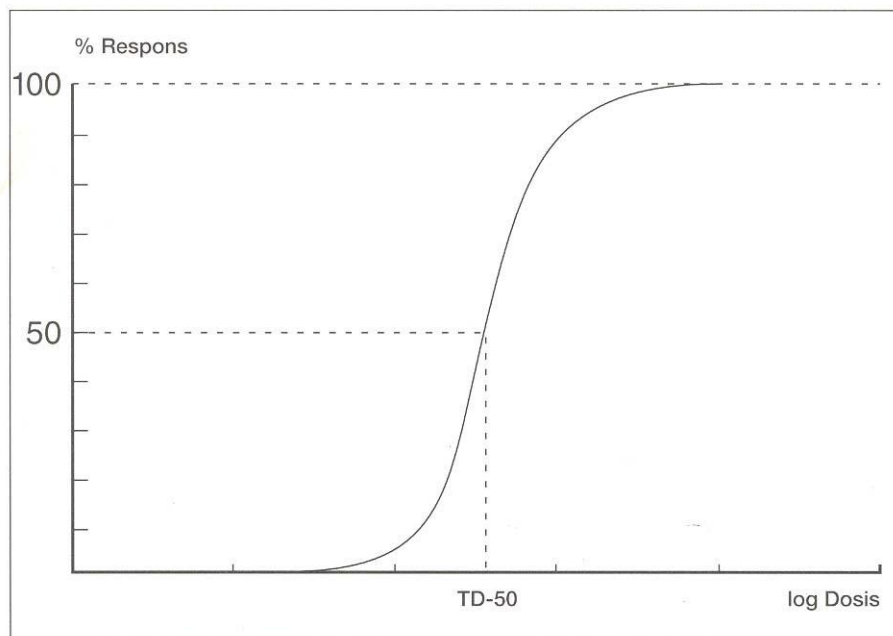
- een gewenst effect (bijvoorbeeld therapeutisch in geval van een geneesmiddel, ED-50)
- een toxisch effect (TD-50);
- een letaal (= dodelijk) effect (LD-50).

ED-50-, TD-50- en LD-50-waarden worden meestal weergegeven in mg/kg lichaamsgewicht. Soms gebruikt men in plaats hiervan EC-50-, TC-50- en LC-50waarden, en wel om concentraties in de lucht aan te geven, met name wanneer de te onderzoeken stof aan de proefobjecten is toegediend via inademing (c.q. in water bij onderzoek naar toxiciteit bij vissen).



Figuur 4.2. De relatie tussen de dosis en het aantal reagerende individuen. De dosis waarbij 50% respons optreedt, noemt men ook wel de mediane dosis. Afhankelijk van de soort van werking onderscheidt men: TD-50 (in geval van een toxisch effect), ED-50 (in geval van een gewenst, bijv. therapeutisch effect) en LD-50 (bij een letale werking).

Men kan de gegevens van de curve van figuur 4.2 ook cumulatief weergeven in een cumulatieve dosis-responscurve. Indien de dosis wordt uitgezet volgens een logaritmische schaal, ontstaat een S-vormige curve (zie figuur 4.3).



Figuur 4.3. Cumulatieve, procentuele frequentiecurve (PFC) waarbij de logaritme van de dosis is uitgezet tegen het percentage individuen dat bij de gegeven dosering een (toxisch) effect vertoont.

Toxiciteitsonderzoek heeft tot doel toxische eigenschappen van chemische stoffen op te sporen en te kwantificeren. De experimentele benadering geschiedt in de regel met behulp van proefdieren.

Op grond van een dosis-responsrelatie kan men via extrapolatie de dosis vaststellen die géén of een slechts minimaal effect veroorzaakt. Deze niet-werkzame dosis wordt ook wel aangeduid met No-Effect-Level (NEL) of No-Observed-Effect-Level (NOEL) of No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL). In de meeste gevallen is een NEL gelijk aan de drempelwaarde voor toxiciteit.

Dergelijke testresultaten worden gebruikt voor het doen van voorspellingen ten aanzien van een dosis die veilig is voor de mens. In het algemeen is de voorspellende waarde (predictieve waarde) van proefdieronderzoek beperkt. Teneinde de resultaten van het onderzoek van verschillende onderzoekscentra vergelijkbaar te maken, zijn door de World Health Organisation (WHO) richtlijnen vastgesteld, samengevat in een handleiding voor Good Laboratory Practice (GLP).

Onderstaand zijn een aantal acute LD-50-waarden weergegeven voor een uiteenlopende reeks van stoffen. De stoffen werden oraal toegediend aan kleine proefdieren. De LD-50-waarden zijn uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht. Het is opvallend dat sommige verbindingen extreem toxisch zijn, terwijl andere relatief minder acuut giftig zijn. Een waarschuwing is op zijn plaats om dergelijke waarden uiterst voorzichtig te hanteren bij een vertaling naar gevaren in bedrijfssituaties. Acute LD-50-waarden zeggen namelijk alleen iets over acute giftigheid. Ze kunnen nooit worden gebruikt om voorspellingen te doen over chronische toxiciteit. Bijvoorbeeld: benzeen dat een geringe acute giftigheid heeft, is een van de zeer gevaarlijke industriële vergiften. Benzeen behoort tot de kankerverwekkende stoffen. Blootstelling aan benzeen kan leukemie veroorzaken. Om deze reden is een aantal jaren geleden de toepassing van benzeen als oplosmiddel verboden.

Stof	Acute LD-50-waarde (mg/kg)
Alcohol	10.000
Keukenzout	4.000
Benzeen	3.300
Ferrosulfaat	1.500
Morfinesulfaat	900
DDT	100
Blauwzuur	10
Strychnine	2
Butanol	2
Nicotine	1
Tetradotoxine	0,1
TCDD	0,001
Botulinum toxine	0,00001

3.1. Chronische toxiciteit

Voor sommige toxische stoffen bestaat er een zogenaamde latentietijd. Dit betekent dat de toxische verschijnselen zich pas na langdurige blootstellingsperioden manifesteren, ofwel lange tijd nadat de blootstelling heeft plaatsgevonden. Latentietijden kunnen van stof tot stof sterk variëren, uiteenlopend van enkele maanden tot tientallen jaren.

Om dergelijke bijzondere toxische eigenschappen op te sporen is langdurige toediening van de stoffen aan proefdieren vereist. Voorbeelden van categorieën van stoffen met chronische toxiciteit:

- carcinogene stoffen
- mutagene stoffen
- stoffen die reproductiestoornissen geven (bijv. verminderde vruchtbaarheid of ontwikkelingsstoornissen)

4. CAPITA SELECTA

4.1. Kanker

Van de kankergevallen in de westerse wereld hangt naar schatting 60-90% samen met leefgewoonten en omgevingsfactoren: voeding, tabak, alcoholische dranken, milieuverontreiniging, genitale hygiëne, ioniserende straling (waaronder medische toepassing), zonlicht en beroep. Dit wil echter niet zeggen dat 'dus' 60-90% van de kankers te voorkómen zijn: de werkelijk oorzakelijke factoren zijn grotendeels onbekend, en als ze al min of meer bekend zijn, blijken ze soms zo nauw samen te hangen met door sommige mensen zozeer gewaardeerde gewoonten (b.v. tabaksgebruik), dat de voorlichting maar weinig resultaat afwerpt.

Een samenhang tussen kanker en omgevingsfactoren werd voor het eerst in 1775 door Pott vastgesteld: scrotumcarcinoom bij schoorsteenvegers. Ook nu nog is de oorzakelijke samenhang het duidelijkst in de sfeer van de arbeid, en hier liggen dan ook uitgesproken mogelijkheden voor preventie. Deze 'beroeps' kankers vormen waarschijnlijk niet meer dan 5-15% van het totaal aantal kankergevallen.

Dat het risico niet beperkt is tot het werk in industriële bedrijven, hebben vroegere ervaringen wel geleerd: röntgenologen en radiotherapeuten hadden grotere kans op leukemie. Ook bij chemici in Zweden is aangetoond dat er een verhoogde sterfte aan maligne aandoeningen voorkwam, met name leukemie, maligne lymfomen en blaascarcinoom.

Beroepstumoren zijn morfologisch niet te onderscheiden van 'normale' tumoren die ook buiten het beroep voorkomen. Aan de tumor zelf is niet de oorzaak af te lezen. Wel blijkt het mesothelioom vrijwel altijd samen te hangen met asbestblootstelling. Sommige tumorlokalisaties zijn buiten bepaalde beroepen zo zeldzaam, dat een dergelijk carcinoom zeer verdacht is voor een beroeps oorzaak, bij voorbeeld het adenocarcinoom van de neusbijholten komt relatief vaak voor bij werkers met hardhout (meubelmakers) of leer (schoenmakers). Verder is het vóórkomen op relatief jonge *leeftijd* verdacht voor een beroeps oorzaak. Het scrotumcarcinoom bij schoorsteenvegers kwam zelfs al voor bij jonge volwassenen, die als kind ingezet werden bij het werk. Blaascarcinoom bij iemand onder de 55 jaar is méér verdacht voor een beroepsinvloed, bij voorbeeld blootstelling aan aromatische amines, dan bij iemand van boven 60 jaar. Ook ontstaan beroepsmatig huidcarcinomen op plaatsen die gemakkelijk verontreinigbaar zijn. Deze zijn handen, armen en gezicht; soms het scrotum (goed doorlaatbare huid). Het laatste via verontreiniging van de broek met teerproducten bij schoorsteenvegers, of met boor- of snijoliën bij metaalbewerkers (t.g.v. spatten, of poetskatoen in de broekzakken).

Sinds 1775 zijn in epidemiologisch onderzoek vele nieuwe verbanden tussen kanker en beroep gevonden. In de laatste jaren vindt gericht onderzoek meer en meer plaats. Dit is sterk gestimuleerd door de ontdekking in 1974 dat vinylchloride (VC), uitgangsstof voor polyvinylchloride (PVC) kunststof, de oorzaak was van angiosarcomen van de lever bij werknemers. Deze chemisch betrekkelijk eenvoudige stof was eertijds in 6-maandsdierproeven vrij onschuldig bevonden. De ontdekking van VC als oorzaak van kanker sloeg als een bom in, en leidde tot een sterke uitbreiding van het onderzoek en tot veel stringenter wettelijke veiligheidsmaatregelen dan tot dusver gebruikelijk waren.

Een veilige blootstelling?

De 'directe' carcinogenese berust op een blijvende verandering in het DNA van een celkern; een dergelijke cel kan uitgroeien tot een maligne tumor. Men neemt veelal aan dat zo'n verandering kan ontstaan door één treffer ('one-hit-model'). Bij toenemende blootstelling (intensiteit, duur, aantal personen) wordt de kans op zo'n treffer groter. In dit model is de effectdrempel gelijk nul: elke blootstelling, hoe laag ook, kan leiden tot een treffer. Op grond van dit model is er voor directe carcinogenen - in afwijking van vele toxische stoffen - geen

veilige dosis. Hetzelfde probleem doet zich voor bij blootstelling aan ioniserende stralen. Dit houdt in dat, indien het gebruik van potentieel carcinogene stoffen niet vermeden kan worden op grond van hun nut, of op grond van hun natuurlijke aanwezigheid, de blootstelling met alle mogelijke middelen beperkt moet worden naar concentratie, duur en aantal personen.

Daarnaast bestaan er ook stoffen die op indirecte wijze het ontstaan van kanker bevorderen, bij voorbeeld via immunosuppressie, hormonale effecten, vorming van blaasstenen (blaascarcinoom). In deze gevallen is de effectdrempel groter dan nul.

In artikel 4.13 van het Arbobesluit is de verplichting opgenomen dat, indien werknemers worden blootgesteld aan kankerverwekkende stoffen, de volgende gegevens geregistreerd dienen te worden:

- chemische naam en het CAS-nummer (bij enkelvoudige stof),
- De handelsnaam, chemische naam en gewichtspercentage van de component die aanleiding geeft tot indeling van de stof in categorie carcinogeen (bij meervoudige stoffen);
- Een beschrijving van het proces en chemische naam van de stoffen die daarbij vrijkomen (in geval van een proces);
- De reden waarom het gebruik van een kankerverwekkende stof of het toepassen van een kankerverwekkend proces voor het verrichten van arbeid strikt noodzakelijk is en vervanging technisch niet uitvoerbaar is;
- Een aanduiding van de organisatorische eenheid of eenheden binnen het bedrijf of de inrichting waar een kankerverwekkende stof pleegt voor te komen of een kankerverwekkend proces pleegt te worden toegepast;
- De benaming van het gevaar of de gevaren van de kankerverwekkende stof of het kankerverwekkende proces;
- De hoeveelheid van de kankerverwekkende stof die per jaar pleegt te worden vervaardigd of gebruikt dan wel aanwezig pleegt te zijn in verband met de opslag respectievelijk de frequentie waarmee een proces per jaar pleegt te worden toegepast;
- De soort arbeid die met de kankerverwekkende stof pleegt te worden verricht of waarbij het kankerverwekkende proces pleegt te worden toegepast;
- Het aantal werknemers dat aan een kankerverwekkende stof of proces pleegt te worden blootgesteld of kan worden blootgesteld en de wijze waarop deze werknemers worden blootgesteld;
- Maatregelen die zijn genomen ter naleving van de wettelijke verplichtingen.
- Een individueel register moet bijgehouden worden met blootstellingsgegevens van werknemers.

Asbest

Asbest is een duurzame, vezelige delfstof. Het wordt niet afgebroken in de vrije natuur, maar ook niet in het menselijk lichaam. Asbestvezels zijn sterk en flexibel tegelijk. Omdat de vezels bovendien thermisch en elektrisch isolerend zijn en bestand zijn tegen hitte, zuren en logen, zijn ze geschikt voor vele uiteenlopende toepassingen. Asbest is dan ook vanaf 1910 tot het begin van de 80er jaren veel toegepast in brandwerende en hittebestendige producten, zoals:

- Platen en deuren in gebouwen, schepen, treinen ed.
- Pakkingen en isolatiemateriaal in installaties
- Remvoeringen en koppelingsplaten in auto's

Sinds 1993 is asbest echter definitief verboden in Nederland. Vanaf die tijd worden dus geen nieuwe producten gemaakt die asbesthoudend zijn. In de bouwnijverheid is asbest vanaf 1988 verboden. Probleem is dat er nog vele miljoenen kilo's asbest in Nederland aanwezig zijn. Afhankelijk van de woonomgeving en leeftijd kan een inwoner van een grote stad een

niet onaanzienlijke blootstelling hebben opgelopen aan asbest uit remvoeringen en koppelingsplaten.

Vanuit Engeland en Duitsland kwamen voor de tweede wereldoorlog de eerste berichten over een mogelijk verband tussen longkanker, verbindweefsel van de longen en de blootstelling aan asbest. Sedert de helft van de jaren zestig acht men internationaal het verband tussen blootstelling aan asbest en het krijgen van kanker bewezen. De Nederlandse bedrijfsarts Stumphius beschreef in zijn proefschrift in 1962 het voorkomen van zeldzame vormen van buik- en longvlieskanker van werkers die aan asbest waren blootgesteld bij een werf in Vlissingen.

Sedert deze periode is men vanuit de Nederlandse overheid bezig middels regelgeving het gebruik van asbest te beperken. Per 1-7-1993 is het verbod op nieuwgebruik van asbest en/of asbesthoudende producten van kracht.

Mogelijk gezondheidseffecten van blootstelling aan asbest.

De belangrijkste effecten op de gezondheid van blootstelling aan asbest zijn de bindweefselvorming in de longen (asbestose), longkanker, het ontwikkelen van de mesothelioom van de long- of buikvliesen (kwaadaardige aandoening) en het ontwikkelen van een goedaardige afwijking van het longvlies.

Al deze effecten op de gezondheid komen grotendeels voort uit het inademen van asbestvezels. Bij het oraal (inslikken) binnen krijgen van asbest zijn de risico's voor de gezondheid veel minder groot.

De risico's die de asbestvezels opleveren bij het inademen van de vezels zijn afhankelijk van de duurzaamheid (vorming) van de asbestvezel, de dosis (concentratie, duur expositie) en de dimensie van de vezels (vezelafmetingen).

Iedere werknemer die start met werkzaamheden waarbij betrokkene blootgesteld kan worden aan asbest (in de praktijk is dit asbestsanering) dient volgens het arbeidsomstandighedenbesluit (Artikel 4.10a) vóór de aanvang van die werkzaamheden een arbeidsgezondheidskundig onderzoek te ondergaan. Het arbeidsgezondheidskundig onderzoek, omvat "in ieder geval een specifiek onderzoek van de borstkas". Zolang de blootstelling aan asbeststof duurt, worden de betrokken werknemers ten minste éénmaal in de drie jaar opnieuw in de gelegenheid gesteld om dit PAGO te ondergaan. Naast dit onderzoek moet de werknemer doeltreffende voorlichting krijgen over de bij de werkzaamheden verbonden gevaren voor de gezondheid en over de wijze waarop die gevaren zoveel mogelijk kunnen worden beperkt.

De schadelijkheid van asbestvezels is voor een deel bepaald door bepaalde geometrische kenmerken. Zou zouden vezels met een lengte van meer dan 5 µm met name en een diameter die kleiner is dan 3 µm kankerverwekkend zijn. Veel onderzoek naar dergelijke kenmerken werd gedaan in de jaren zeventig. Latere bijstellingen van die bevindingen gaven aan dat een vezeldiameter van 1-2 µm de grootste neerslag in de longblaasjes gaf.

De schadelijkheid wordt dus voor een deel bepaald door de manier waarop de vezels het lichaam kunnen penetreren. De voornaamste weg waarlangs dit gebeurt, is via de longen.

Asbestose

Dit is een ziekte die tot de groep van stoflongziektes behoort. Het is een progressieve vorm van emfyseem waardoor het steeds moeilijker wordt om zuurstof op te nemen. De ziekte uit zich pas tussen de 10 en 40 jaar na blootstelling aan asbest en is niet te behandelen.

Voorkomen van het inademen van asbest(stof) is de enige remedie omdat er tevens een correlatie aanwezig is met de dosis ingeademde asbest.

Asbestlongkanker

De kans op het ontstaan van longtumoren bleek verhoogd bij mensen, die aan asbest waren blootgesteld. Sedert de jaren vijftig wordt dit erkend toen uit onderzoeken bleek dat bij asbestosepatiënten ook veel asbestlongkanker werd gevonden. De graad van asbestose had geen relatie met het ontstaan van asbestlongkanker. Tevens vond men asbestlongkanker zonder vormen van asbestose. De aandoening kan zich uiten binnen 4 tot 40 jaar na blootstelling. Tevens blijkt dat roken de kans op het krijgen van asbestlongkanker, bij blootstelling aan asbest, fors vergroot.

Mesothelioom

Dit is een kwaadaardige aandoening van vliezen rondom de longen, buik en hart. Uit onderzoeken kwam vast te staan dat in bijna alle gevallen van mesothelioom er sprake was van blootstelling aan asbest. De tijd tussen het ontstaan van de aandoening en de blootstelling varieert nogal. In onderzoeken worden termijnen genoemd van 3 tot 60 jaar. Ook kwam vast te staan dat de blootstellingduur soms zeer kort kon zijn (maanden). Er wordt nog steeds in een toenemend aantal gevallen de diagnose mesothelioom gesteld.

4.2. Organisch psycho syndroom (ops)

Reeds decennia is bekend dat er een verband is tussen blootstelling van organische oplosmiddelen en het ontwikkelen van klachten hiervan. Met name over de klachten bij acute blootstelling: duizeligheid, een dronken gevoel en bewusteloosheid. Pas recent is men zich gaan realiseren dat organische oplosmiddelen ook chronische effecten kunnen veroorzaken: Organisch Psycho Syndroom (OPS). Met name in de Scandinavische Landen. Denemarken was in 1976 het eerste land waar OPS als een beroepsziekte werd geaccepteerd. In 1996 is in Nederland wetgeving van kracht geworden met voorstellen die moeten voorkomen dat werknemers OPS oplopen. In 2001 is in het arbeidsomstandighedenbesluit de vervangingsverplichting van oplosmiddelen in de schilders-, wonen- en parketbranche geregeld.

Blootstelling aan organische oplosmiddelen kan leiden tot opname van die stoffen in het lichaam. Meestal gebeurt dat via de ademhaling, maar opname door de huid of via het maag-darmstelsel komt ook voor. Na opname worden de stoffen, ieder op hun eigen specifieke wijze, sneller of langzamer afgebroken en uit het lichaam afgevoerd. In de tussentijd kunnen de stoffen of hun afbraakproducten een ongewenst effect hebben op diverse organen in het menselijk lichaam.

Kortdurende blootstelling aan (zeer) hoge concentraties organische oplosmiddelen is mogelijk de belangrijkste oorzaak van OPS. Een scala aan symptomen en klachten kan optreden bij gezondheidsschade door blootstelling aan organische oplosmiddelen. Het tijdig ontdekken van gezondheidsschade veroorzaakt door organische oplosmiddelen is van essentieel belang. De schade die in de beginfase ontstaat kan namelijk nog herstellen, als de blootstelling aan het organisch oplosmiddel gestaakt wordt. Overigens komen vergelijkbare symptomen en klachten ook bij andere ziekten voor. Daarom spreekt men ook wel van Chronisch Toxische Encephalopathie (CTE). OPS wordt ingedeeld in drie stadia.

- Het eerste stadium ("Organic Affective Syndrome") wordt gekenmerkt door het optreden van stemmingsveranderingen (o.a. depressiviteit, moeheid, irritatie) en mogelijk klachten betreffende het geheugen, het concentratie-vermogen en motorische functies. Aangenomen wordt dat deze neurasthene klachten bij vermindering en/of beëindiging van de blootstelling volledig reversibel zijn.
- In het tweede stadium ("Mild chronic toxic encephalopathy") zijn, naast de klachten uit de

eerste fase, cognitieve functiestoornissen vast te stellen. Met behulp van (neuro)psychologische tests kunnen met name aandachtsstoornissen, geheugenproblemen en motorische (coördinatie) stoornissen worden geobjectiveerd. Vermindering en/of beëindiging van de blootstelling zal in het algemeen tot geheel of gedeeltelijk herstel leiden.

- In het derde stadium ("Severe chronic toxic encephalopathy") is er sprake van geprononceerde cognitieve en (mogelijk) neurologische veranderingen die -in toenemende mate- met het "dagelijks leven interfereren". Dit dementieel beeld zal bij vermindering en/of beëindiging van de blootstelling niet verslechteren of een minder progressief verloop kennen.

Diagnosticeren van OPS

Als onderzoek naar het vóórkomen van OPS is door TNO, in samenwerking met de Stichting Arbeid ten behoeve van onderzoek bij schilders, een onderzoeksmethode ontwikkeld. Bij vermoeden van OPS wordt eerst een screeningsvragenlijst, de Neurotoxic Symptom Checklist 60 (NSC-60) aan betrokkene voorgelegd. De NCS-60 omvat 60 vragen en heeft betrekking op geheugenproblemen, borstklachten, evenwichtsstoornissen, slaapstoornissen, stemmingsveranderingen, sensorisch/motorische klachten, lichamelijke klachten, vermoeidheid en oplosmiddel-gerelateerde klachten. Als hierop positief wordt gescoord, volgt een psychometrische screeningstest (NES) waarbij onderzoek gedaan wordt naar het cognitief functioneren (aandacht, reactiesnelheid, korte termijn geheugen, perceptie, codering en coördinatie) van de werknemer.

De vaststelling van de diagnose OPS gebeurt uiteindelijk in de zogenaamde Solvent Teams. In Nederland bestaan twee teams: in Amsterdam en Enschede. Het team bestaat uit een bedrijfsarts, een arbeidshygiënist, een toxicoloog, een neuroloog en een psycholoog. De diagnose wordt uiteindelijk door uitsluiting vastgesteld. De arbeidshygiënist verzamelt zoveel mogelijk informatie over de werkomstandigheden om een indruk te kunnen krijgen van de blootstelling aan organische oplosmiddelen en de waarschijnlijkheid dat deze blootstelling intoxicatie tot gevolg zou kunnen hebben (arbeidsanamnese). Via een gesprek en lichamelijk onderzoek worden andere mogelijke oorzaken voor de klachten, zoals Parkinson, epilepsie, dementie, depressie of een tumor, uitgesloten. Alle gegevens worden in een teamoverleg besproken. Het overleg mondt uit in een waarschijnlijkheidsdiagnose van OPS.

4.3. Bestrijdingsmiddelen(gewasbeschermingsmiddelen)

Bestrijdingsmiddelen, ook wel pesticiden genoemd, zijn stoffen bedoeld om schadelijke organismen te bestrijden. Aangezien ze dienen tot bescherming van de oogst, niet alleen voedsel, maar ook katoen en tabak spreekt men tegenwoordig vaak van gewasbeschermingsmiddelen. De volgende indeling wordt gehanteerd:

- Gewasbeschermingsmiddelen:
 - Stoffen, die planten beschermen tegen organismen
 - Stoffen, die ongewenste groei van planten voorkomen
- Niet-landbouwbestrijdingsmiddelen:
 - Stoffen, die organismen afweren of bestrijden: micro-organismen (virussen, bacteriën, schimmels), insecten of (knaag)dieren

Sinds 1945 is het gebruik van bestrijdingsmiddelen enorm toegenomen. In tegenstelling tot de meeste andere industriële chemicaliën, zijn ze als zodanig gericht tegen levende wezens. Schadelijke nevenwerkingen op de mens liggen dus voor de hand. Men probeert daarom deze stoffen zo selectief mogelijk te maken, dat wil zeggen een relatief lage zoogdiertoxiciteit

te bereiken. Het aantal verschillende werkzame verbindingen neemt daarom nog steeds toe, dit mede omdat tegen een aantal bestaande middelen resistentie ontstaat of ecologische problemen aan het licht komen. Momenteel zijn er vele honderden bestrijdingsmiddelen met zeer uiteenlopende toxische werkingen. Ze worden in duizenden handelsvormen op de markt gebracht.

De wetgeving met betrekking tot bestrijdingsmiddelen wijkt af van regels voor toxische stoffen. Dit is geregeld in de Bestrijdingsmiddelenwet. De productie en handel van bestrijdingsmiddelen zijn verboden, tenzij het middel is toegelaten. Alleen al de claim, dat iets bijvoorbeeld bacteriën bestrijdt is voldoende om onder de Bestrijdingsmiddelenwet te vallen (b.v. desinfecterend afwasmiddel).

Voor toelating van een stof als bestrijdingsmiddel gelden de volgende regels:

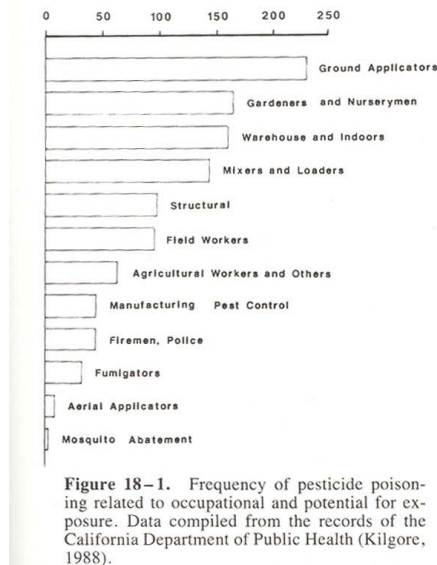
- niet (te) schadelijk voor mens of dier
- wel bewezen effectief voor doel bestrijding
- voorschriften voor het gebruik
- beperkt omschreven toepassingsgebied

Om dit aan te tonen moet de aanvrager onderzoeksgegevens overleggen. De Commissie Toelating Bestrijdingsmiddelen adviseert over toelating van bestrijdingsmiddelen.

Toelating altijd beperkt in de tijd. Vaak worden aanvullende vragen gesteld, hetgeen weer nader onderzoek vraagt en de aanvraagprocedure vertraagt. De kosten zijn voor de aanvrager. De toelating van een geheel nieuwe stof kost globaal € 500.000,- Na toelating komt er een wettelijk gebruiksvoorschrift, een toelatingsnummer en een toelatingsbeschikking (van de Minister van Landbouw).

Contact met bestrijdingsmiddelen kan in een aantal beroepssectoren voorkomen. Meestal wordt een gesloten productiesysteem gebruikt en is het gevaar voor het bedienend personeel, ondanks de hoge concentraties, gering. De risico's treden op aan het 'einde' van dit systeem, bij het vullen van vaten en dergelijke; verder bij het nemen van monsters (ter beoordeling van het syntheseproces) en bij reinigings- en onderhoudswerkzaamheden. In formuleerbedrijven worden de - elders gesynthetiseerde - werkzame stoffen verder voor gebruik gereed gemaakt. Dit kan gebeuren door ze onderling te mengen en diverse stoffen toe te voegen, zoals verdunningsmiddelen, emulgatoren, kleurstof, stuifmiddel (bijvoorbeeld talkpoeder) of absorberende korrels (klei, diatomeeënaarde). Droge verwerking, vaak bij carbamaten, leidt gemakkelijk tot vorming van fijn zwevend stof. Ten slotte wordt het geformuleerde product in handelsverpakkingen gebracht. Het risico voor de werkers is vaak groter dan in de productiebedrijven.

Transport en opslag leveren weinig problemen in landen met een goede organisatie en reglementering. In ontwikkelingslanden komen nogal eens vergissingen en dergelijke voor met fataal gevolg.



Bij toepassing in de land- en tuinbouw wordt het gedaan door gespecialiseerde loonspuitbedrijven of door de agrariër zelf. Bij de laatste is het bedrijf meestal zo vervlochten met het huishouden dat de huisgenoten ook gemakkelijk met bestrijdingsmiddelen in contact kunnen komen, bij voorbeeld doordat ze meehelpten of doordat ze per ongeluk wat bestrijdingsmiddel inslikken of over zich heen krijgen (kinderen). Het verspuiten kan door middel van een rugspuit gebeuren; dit heeft het gevaar van lekkage van koppelingen en het ongemerkt doordrenkt raken van de kleding. Ook kan gespoten worden vanaf een voertuig waarbij het spuitmiddel in een tank zit en gespoten wordt uit de hand of met een vaste, aan de wagen bevestigde installatie. Bij grootschalige toepassingen gebruikt men wel vliegtuigen. Het verdunnen van de stof, het vullen van de tanks en het verwijderen van restanten zijn belangrijke risicomomenten (morsen). Een recente ontwikkeling is de 'ultra low volume (ULV) spray'. Hierbij gebruikt men weinig of geen verdunningsmiddel waardoor laatstgenoemde problemen vrijwel niet meer voorkomen. Daar staat tegenover dat een aerosol met zeer kleine deeltjes (20-100 µm in plaats van > 150 µm) ontstaat, hetgeen een groter risico voor inhalatie betekent. Spuiten in kassen geeft extra risico's ten gevolge van de beperkte ventilatie en van de hoge temperatuur die de verdamping bevordert en het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen nog onaantrekkelijker maakt. De hoogste blootstelling komt voor in het zomerseizoen, door de lange werkdagen, de hoge temperatuur en de toepassing van meerdere middelen. Indien nog (te veel) residu op het gewas aanwezig is, kunnen de plukkers - vaak seizoenwerkers schadelijke hoeveelheden binnenkrijgen, meestal via huidopname of ook door het eten van pas bespoten fruit. Daarom kent men een verplichte 'afwezig-tijd' (re-entry interval) na het spuiten van velden en boomgaarden of in kassen. Overige toepassingen zijn: kwekerijen van siergewassen, houtverwerkende bedrijven (impregneren), houtwormbestrijding (oude gebouwen) en sanitaire diensten (ongediertebestrijding). Ook buiten het beroep worden bestrijdingsmiddelen gebruikt: in tuinen, volkstuinten, bij plantenverzorging, vlooienslangen voor honden en katten, bestrijding van vlooienslangen op vloerbedekking, impregneren van hout, ruimtedesinfectie uit esthetischhygiënische overwegingen door middel van dichloorvos. Tot het gebruik als 'geneesmiddel' behoort de bestrijding van hoofdluis met malathion.

De huid kan een belangrijke, dat wil zeggen fatale opnameweg zijn. Alleen adembescherming is nooit voldoende. De opgenomen dosis is onder andere afhankelijk van de onbedekte oppervlakte, de aard van de stof én het oplosmiddel, de deeltjesgrootte (fijn poeder wordt soms gemakkelijk opgenomen) en de mate van transpiratie en huiddoorbloeding (omgevingstemperatuur, lichamelijke inspanning). Verder verschilt de huiddoorlaatbaarheid naar lichaamsdeel; in een onderzoek met parathion werd voor

vergelijkbare applicatie op de huid de volgende resorptie gevonden: de onderarm 9%, hoofd en nek 40%, scrotum 100%. Wanneer de besmette huid van de lucht is afgesloten, bij voorbeeld als de stof in een rubber laars of handschoen terecht is gekomen, is de opnamesnelheid enkele malen verhoogd. Zogenaamde 'barrier creams' verminderen de opname nauwelijks. Bij dermatitis en eczeem is de opname versterkt.

De insecticiden (tegen insecten) worden meestal verspoten; dat gebeurt na verdunning met oplosmiddelen als petroleum of geëmulgeerd met water. Verder worden ze gebruikt op siergewassen en tegen ziekte-overbrengers (bijvoorbeeld malariamug, kakkerlak, faraomier). Ook herbiciden (tegen planten) worden als regel verspoten, tegen onkruid op akkers, weilanden, langs de wegbermen, in watergangen en op fabrieksterreinen, maar ook worden ze gebruikt als ontbladeringsmiddel. Na het zeer veel gebruikte houtimpregneermiddel creosoot vormen herbiciden en insecticiden naar volume de grootste groepen onder de bestrijdingsmiddelen.

Insecticiden

Insecticiden worden veel gebruikt tegen ectoparasieten bij vee maar ook in de privé-sector:

Vliegen (steekvlieg, koolvliegen, wortelvliegen)	Mieren	Muggen
Wespen	Kakkerlakken (keukens)	Rupsen (eten planten op)
Mijten	Vorraadmijten	Torren
Boktorren (hout)	Houtworm (hout)	Kevers
Tapijtkevers (eten textiel)	(Hoofd)luizen	Motten

Het werkingsmechanisme is veelal een aantasting van het zenuwstelsel van de insect.

Cholinesteraseremmers

Twee groepen verbindingen zijn hier van betekenis: de organofosfaten, die ontwikkeld zijn uit de omstreeks 1940 geïntroduceerde zenuwgassen en een aantal carbamaten.

ORGANOPHOSPHORUS ESTERS



CARBAMATE ESTERS

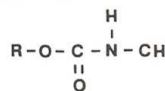


Figure 18-9. The basic "backbone" structures of the two types of anticholinesterase class insecticides, the organophosphorus and the carbamate esters. With the organophosphorus compounds the esters may be of phosphoric acid (P = O) or of phosphorothioic (P = S) acids. The substituents X, Y, Z, and R denote the variety of groups attached directly to or through an oxygen to the phosphorus.

Veel gebruikte organofosfaten zijn: parathion, methylparathion, azinfos-methyl, chloorfenvirfos, malathion, diazinon en monocrotofos. Het vluchtige dichloorfos (DDVP) wordt ook wel gebruikt voor desinfectie van ruimten; het wordt vermengd met kunsthars of

was waaruit het langzaam vrijkomt. Veel gebruikte carbamaten zijn: aldicarb, primicarb, carbaryl en propoxur.

In zuivere vorm zijn de organofosfaten gelige stroperige vloeistoffen, sommige met een knoflookachtige geur. Beide groepen verbindingen worden als insecticide gebruikt. Ze zijn weinig persistent, met name de carbamaten, dat wil zeggen dat ze in de natuur betrekkelijk snel worden afgebroken. Om deze reden worden ze de laatste jaren meer gebruikt, ook als vervanging van de zeer persistente gechloroerde cyclische bestrijdingsmiddelen.

De acute effecten zijn het gevolg van remming van het acetylcholinesterase (AChE) in het zenuwstelsel. Het acetylcholine, dat vrijkomt bij de prikkel overdracht, wordt dan onvoldoende afgebroken. De overmaat acetylcholine leidt tot overprikkeling in de betreffende synapsen (autonoom preganglionair, parasymptisch postganglionair, motorische eindplaat, zweetklieren en in het CZS). De verschijnselen beginnen dikwijls een uur na opname (afhankelijk van de opnameweg); bij zeer ernstige intoxicaties echter binnen enkele minuten, waarna snel de dood intreedt. Misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en soms angstgevoelens zijn de eerste symptomen. Vervolgens treden op: pupilvernauwing, wazig zien; versterkte speekselafscheiding, braken, diarree en buikkrampen; bradycardie, hypotensie, transpireren; bemoeilijkte en piepende ademhaling door bronchosecretie en -constrictie; incontinentie; desoriëntatie en bemoeilijkte spraak; in ernstige gevallen ook tremoren, spierslapte, longoedeem, convulsies, coma en verlamming van het ademcentrum. Na de acute fase kunnen chronische neurologische restverschijnselen optreden.

Behalve in het zenuwstelsel zijn ook cholinesterasen aanwezig in het bloed: AChE in de erythrocyten en 'pseudo' -cholinesterase (pChE) in het plasma. Voor AChE is acetylcholine het specifieke substraat; pChE heeft een geringere substraatspecificiteit: butyrylcholine wordt relatief het snelste omgezet. Ook deze enzymen worden geremd; de mate van remming van AChE geldt als een goede indicator voor de remming in het zenuwstelsel. Dit geldt veel minder voor pChE dat overigens - vrijwel altijd - sterker geremd wordt.

Cholinesteraseremming is bij vele organofosfaten na een aantal uren grotendeels irreversibel. Herstel van de activiteit moet dan dus hoofdzakelijk door nieuwvorming gebeuren (enkele % per dag).

Het acute ziektebeeld is zeer karakteristiek; het kan door alle organofosfaten en carbamaten veroorzaakt worden. De afzonderlijke stoffen verschillen hoofdzakelijk, en aanzienlijk, in de hoeveelheden die nodig zijn om het te veroorzaken. Voor het zeer toxische parathion wordt de acute dodelijke orale dosis geschat op 100 mg en de dermale op 500 mg. Bij de carbamaten zijn de verschijnselen minder heftig en beter reversibel dan bij de organofosfaten. Bij carbaryl treden ze vaak zo snel op dat men zijn werk stopt en aldus de blootstelling beëindigt voordat een gevaarlijke dosis opgenomen is.

De organofosfaten kunnen diverse chronische effecten hebben: centrale en perifere, distale axonopathie met secundaire demyelinisatie, die begint met krachtverlies in voeten en handen. Lichte vormen van neuropathie, dat wil zeggen verlaging van de zenuwgeleidingssnelheid zonder merkbare symptomen, kunnen optreden bij concentraties die weinig of geen cholinesterasedaling in het bloed veroorzaken.

Zeer lage activiteit van AChE is altijd bewijzend voor verhoogde opname. De normale interindividuele spreiding van de cholinesteraseactiviteit is betrekkelijk groot. Lage activiteit van pChE kan ook het gevolg zijn van een erfelijke anomalie (zelden) of van leverinsufficiëntie. Het wordt daarom aanbevolen dat van iedere werker de pre-expositiewaarde (100%) vastgelegd wordt (minimaal 2 metingen, minstens 2 maanden na de laatste expositie). Daling van AChE tot 70% duidt op een ontoelaatbaar grote opname, bij daling tot 60% dient elke potentiële expositie direct gestopt te worden en mag het werk pas weer hervat worden wanneer AChE weer > 75% is. Wekelijkse meting van AChE (door middel van vingerprik en pH-methode) wordt aangeraden, tenzij de omstandigheden een andere frequentie gewenst of mogelijk maken, bij voorbeeld eens per twee maanden. Een dergelijk beleid kan bijdragen aan de preventie van acute effecten, maar gezien de

mogelijkheid van diverse chronische effecten, zal men voor normale arbeidsomstandigheden geen enkele AChE-daling (d.w.z. beneden de intra-individuele spreiding) toestaan. Bij carbamaten kan men niet op deze richtlijnen vertrouwen omdat hun cholinesteraseremming vrij sterk reversibel is, reeds tijdens de bepaling en zeker bij verdunning van het bloed (dus methode-afhankelijk).

Snelle herkenning, met name bij ernstige intoxicaties is essentieel, omdat deze binnen korte tijd tot de dood kunnen leiden. Vooral bij mensen die in de landbouw werken en in het seizoen dat het meest gespoten wordt (zomer) dient men alert te zijn. Bij ernstige intoxicaties is het van vitaal belang om snel een voldoende hoeveelheid atropine toe te dienen.

Als de ogen besmet zijn, deze spoelen met veel water en indruppelen met homatropine 1 % en zo nodig met tetracaïne 0,5% tegen de pijn; bij erge oogbesmetting moet wegens de snelle resorptie en ter voorkoming van systeemeffecten ook atropine (i.m.) gegeven worden.

Gechloreerde cyclische bestrijdingsmiddelen

De meeste gechloreerde cyclische bestrijdingsmiddelen zijn vaste stoffen en hebben een complexe ringstructuur, waaraan meerdere chlooratomen gebonden zijn. Vele worden gebruikt als insecticide. In de natuur zijn ze meestal zeer persistent: mede door hun grote vetoplosbaarheid kunnen ze in voedselketens cumuleren, zodat vele dieren vergiftigd zijn. Om die reden zijn alle in veel geïndustrialiseerde landen verboden of beperkt. In de Derde Wereld worden ze, door hun lage prijs en betrekkelijk lage humane toxiciteit, nog op grote schaal toegepast. Het gaat om DDT, aldrin, dieldrin, endrin (stereo-isomeer van dieldrin), heptachloor, endosulfan, hexachloorcyclohexaan (HCH, met name het γ -isomeer lindaan), chloordaan, methoxychloor en hexachloorbenzeen (HCB).

Gehalogeneerde alifatische bestrijdingsmiddelen

Dit zijn zeer vluchtige stoffen welke chloor en/of broom bevatten en gebruikt werden als nematocide, insecticide of fungicide bij grondontsmetting, vaak in kassen, of bij voorraadbescherming. Veel gebruikt waren monobroommethaan (methylbromide), 1,1-dibroommethaan (ethyleendibromide) en 1,1-dichloorethaan (ethyleendichloride), dichloorpropan, broomchloorpropeen en 1,1-dibroom-3-chloorpropan (DBCP).

Pyrethroïden

Deze waren aanvankelijk van plantaardige oorsprong zoals pyrethrum (bloemhoofdjes van *Chrysanthemum Cinerariaefolium*), later zijn ook synthetische varianten ontwikkeld zoals allethrine en permethrine. Pyrethroïden worden snel gemetaboliseerd en hebben een lage zoogdiertoxiciteit. De pyrethroïden kunnen astmatische reacties en eczeem veroorzaken en bij hoge doses (vele grammen) neurologische prikkelingsverschijnselen: fibrillaties en convulsies.

Herbiciden

Herbiciden (onkruidbestrijdingsmiddelen) hebben zeer uitgebreide toepassingen en bovendien in grote hoeveelheden: op weg- en spoorbermen, grasland, gazons, sportvelden, tegen onkruid tussen granen, in watergangen en in de tuinbouw en de fruitteelt. Het werkingsmechanisme is een verstoring van de foto- of eiwitsynthese in de plant.

Chloorfenoxycarbonzuren

Deze worden op grote schaal toegepast, meestal als natriumzouten. Voorbeelden: 2,4-D (2,4-dichloorfenoxyzijnzuur) en MCPA (2-methyl-4-chloorfenoxyzijnzuur). Deze stoffen worden als zodanig met de urine uitgescheiden (halfwaardetijd 1-2 dagen). Ze irriteren de huid en slijmvliezen; de acute intoxicatie, die gepaard gaat met braken, diarree en spierfibrillaties, treedt pas op bij opname van meerdere grammen. Mogelijk is 2,4-D carcinogeen voor de mens.

Bipyridylumderivaten

Dit betreft diquat en het veel toxischer paraquat. De stoffen zijn goed wateroplosbaar. Na opname wordt 90% binnen 24 uur uitgescheiden. Deze stoffen zijn sterk irriterend voor huid en slijmvliezen. Inslikken bij vergissing is veel voorgekomen; er treden heftige prikkelingsverschijnselen op van het maagdarmkanaal, ook ernstige lever- en nierbeschadiging zijn mogelijk. Bij paraquat kan, na een schijnbaar herstel en een latente periode van één à twee weken, een plotselinge, snel uitbreidende longfibrose veroorzaken, dat binnen enkele dagen de dood volgt.

Glyfosfaat

De merknaam is Round-up. Het is een vaste stof, die nauwelijks verdampt. Vanwege de lage pH (2,5) geeft het huid- en oog-irritatie

Amytrol

Dit is een vaste stof, die verdacht carcinogeen is.

Desinfectie- en conserveringsmiddelen

De werking ervan is het doden of remmen van virussen, bacteriën en/of schimmels. Ze zijn dus in principe gericht op aantasten van biologische systemen. Zij worden gebruikt om:

Overdracht van ziektekiemen te voorkomen:

- Van mens naar mens
 - Tuberculose en andere ziekenhuis-infecties
 - Handen desinfecteren bij operaties, jodium op wondjes
 - Bedden, wasgoed, instrumenten (ook tandarts, pedicure!)
- Van dier naar dier
 - Ontsmetten van stallen, varkenspest!
 - Mond- en klauwzeer.
- Van dier naar mens
 - Ziekte van Weil (urine van ratten)
 - Wondinfecties in slachterijen.

Aantasting van producten te voorkomen:

- Conservering van bijvoorbeeld hout:
 - Creosoot, carbolineum (koolteerdestillaat)
 - Wolmanzouten (arseen-, koper-, chroom-zouten),
 - Fluorverbindingen

Veel gebruikte desinfecteermiddelen zijn:

Fungiciden

Dithiocarbamaten. Tot deze groep behoren ferbam, ziram, zineb, maneb en thiram. Ze hebben geen cholinesteraseremmende werking en zijn relatief weinig toxisch, maar irriteren en sensibiliseren de huid. In uiteenlopende mate kunnen ze net als Antabus® remming van het aldehydedehydrogenase veroorzaken.

Chloor(bleekloog) / chloorvrijmakers

Zeer universeel toegepast. Nadelen: Problemen: irriterend voor huid en longen, slecht voor milieu, het tast metalen aan. Bij contact met zuur of loog ontstaat er chloorgas.

Natriumhydroxide / kaliumhydroxide

Zeer goedkoop middel. In geconcentreerde vorm gevaarlijk (bijtend!). Irreversibele effecten op de ogen en soms huid. Tast allerlei materialen aan.

Formaldehyde / glutaaraldehyde

Formaldehyde: irriterend voor huid en longen. Mutageen in Ames-test. Carcinogeen in dierproeven (niet bewezen bij de mens). Effectief middel, ook tegen virussen.

Glutaaraldehyde: Minder prikkelend, sterk sensibiliserend. Effectief tegen virussen. Vooral gebruikt bij sterilisatie van voor medisch instrumentarium.

Quaternaire ammoniumzouten

Veel toegepast in de industrie. Vaak corrosief en bijtend. Minder effectief tegen virussen.

Waterstofperoxide / perazijnzuur

Nadeel: bij aanwezigheid van eiwit snel ineffectief. Is niet lang houdbaar. Perazijnzuur is verdacht carcinogeen.

Chlooramine

Vooral toegepast in zuivel en vleeswarenssector. Minder sterk ontsmettend dan chloor of loog.

Iodoforen

Alleen voor specifieke toepassingen.

Middelen om algengroei e.d. tegen te gaan:

Algen

Aangroeiwerende verven, b.v. voor schepen. Hiervoor worden vaak koper- en tinzouten gebruikt en vroeger ook kwik. Ook arseen komt wel voor. Thans zijn de quaternaire ammoniumzouten het meest gebruikt. Ook de schadelijke fungiciden zineb en thiram worden wel toegepast.

Mos

Hiervoor wordt vaak ferrosulfaat gebruikt, dat wel irriterend is, maar niet schadelijk is bij opname.

Wier

Ook hiervoor worden vaak quaternaire ammoniumzouten gebruikt, maar ook wel chloor. Denk aan proceswater in de industrie (spaarbekkens)!

Middelen om water kiemvrij te houden

Voor het kiemvrij houden van water wordt vaak chloor gebruikt.

Drinkwater

Bijvoorbeeld water in tanks van schepen en vliegtuigen! Ook in rijdende laboratoria (de onderzoekswagen van de Arbodienst of de schooltandarts).

Zwembwater

In zwembaden gebruikt men graag stoffen, die langdurig kleine hoeveelheden chloor afgeven, zoals trichloorisocyanuurzuur.

Proceswater

Bijvoorbeeld in de papierfabricage wordt veel water gebruikt dat gerecirculeerd wordt. Men voegt hierin dan vaak biociden toe, die niet altijd even mens-vriendelijk zijn, b.v. Slime-troll, Biosperse (1,2-benzisothiazolin-3-on en 2,3-dithiobenzamide). Vaak zijn deze stoffen sensibiliserend. Ze komen soms als aërosol in de lucht (koeltorens!).

Afvalwater

Tot afvalwater dient men ook de chemische toiletten te rekenen, waarin forse hoeveelheden chemicaliën verdwijnen. Het zijn middelen met namen als: Bakta chem, Aqua Kem enz. Ze bevatten allerlei desinfectiemiddelen in niet geringe concentraties. Stoffen: Formaldehyde, quaternaire ammoniumzouten, natronloog of combinaties.

4.4 Middelen om (knaag)dieren te weren of te doden (rodenticiden)

Muizen en Ratten

Warfarine, chloorfacinon en andere cumarine- en indaandionderivaten zijn anticoagulantia. Ze remmen de protrombinevorming en veroorzaken purpura en hematomen. De muizen gaan dood aan inwendige bloedingen, lange tijd nadat ze het vergiftigde voer hebben gegeten.

Ook wordt voor het bestrijden van muizen, ratten en insecten wel gebruik gemaakt van blauwzuurgas. b.v. in meelfabrieken.

Mollen

Hiervoor wordt het oorlogsgas fosfine gebruikt. Het is fosforwaterstof en is al in lage doses dodelijk. Het valt wel uiteen in water.

Vogels

Tracht men meestal te vangen en dan te doden, b.v. met koolzuurgas of koolmonoxide.

4.5 Reproductietoxische stoffen

Teratologie is de wetenschap die geboortedefecten bestudeert. Onderzoek hierin vond al plaats in de oudheid. Pas de laatste 100 jaar is er steeds meer inzicht gekomen in oorzaken en gevolg. In de loop der jaren bleek dat stoffen behalve morfologische veranderingen van de foetus ook andere effecten op het gehele aspect van de mannelijke en vrouwelijke reproductie kan hebben. Daarom spreekt men tegenwoordig van reproductietoxische stoffen. Een van de eerste stoffen waarvan vast kwam te staan dit reproductietoxisch was lood. Dit was eind 19^e eeuw. Hierna werd vervolgens strenge regelgeving geïmplementeerd: het loodbesluit. In 1941 was er in de Verenigde Staten een grote epidemie van rubella. In de 60er jaren speelden de softenon®- en DES-affaires. Een ander fenomeen dat steeds meer tot regelgeving dwong was het feit dat steeds meer vrouwen in de industrie gingen werken. Al met al in 1995 is er wetgeving gekomen m.b.t. reproductietoxische stoffen. De volgende effecten kunnen optreden:

Voor de bevruchting

- Menstruatiestoornissen
- Sub- en infertiliteit
- Verminderd libido
- Afwijkingen in zaad- of eicellen
- Verstoring van hormoonbalans

Tijdens de zwangerschap

- Abortus
- Intra-uteriene vruchtdood
- Teratogene effecten
- Pre- en postnatale retardatie in de morfologische ontwikkeling
- Transplacentaire carcinogenese
- Toxicose
- Premature vliesbreuk

- Premature weeën

Na de geboorte

- Prematuriteit
- Neonatale dood
- Functionele ontwikkelingsstoornissen bijv. van het immuun-, reproductie-, endocriene systeem en gedragsstoornissen
- Bij borstvoeding: schade aan cellen, weefsels of organen van het kind

De effecten die als gevolg van dergelijke schadelijke agentia bij het nageslacht kunnen optreden, zijn meer afhankelijk van de fase in de reproductie-cyclus dan van de specifieke aard van het oorzakelijk agens.

Door blootstelling gedurende de preconceptiefase kunnen zich problemen voordoen als gevolg van aantasting van het libido en de fertiliteit van de ouders, zowel bij de vrouw als bij de man. De belastende factoren (voornamelijk van chemische of fysische aard) grijpen in dit geval vaak aan op hormonaal niveau.

Risico's voor het nageslacht treden in deze fase verder op door aantasting van de geslachtscellen van de ouders. Het betreft in het algemeen DNA-beschadigingen door chemische factoren of ioniserende straling. Dergelijke beschadigingen kunnen zich uiten in de vorm van infertiliteit of subfertiliteit als gevolg van vroege abortus wegens een niet levensvatbaar embryo. Verder kunnen ontwikkelingsstoornissen in de zin van teratogene en embryo- of foetotoxische effecten het gevolg zijn.

Voor de geslachtscellen van de vrouw geldt, dat deze halverwege het intra-uteriene bestaan in aanleg aanwezig zijn (ca. 500.000 eicellen). De belangrijkste risicomomenten bestaan bij de aanleg van de eicel en bij de bevruchting. Tussen deze momenten vindt geen DNA-synthese plaats en is de eicel in dit opzicht weinig kwetsbaar. Dit betekent een essentieel verschil met de risico's die ontstaan door beschadiging van de geslachtscellen van de man. Aanmaak van de zaadcellen vindt pas plaats in de geslachtsrijpe levensfase (vanaf de puberteit dus) en wel continu met een turnover van 64 dagen. Dit betekent enerzijds, dat er zich frequent kwetsbare momenten van DNA-synthese voordoen, anderzijds worden beschadigde zaadcellen na ca. 2 maanden geëlimineerd.

We moeten ons echter realiseren dat de oergeslachtscellen, zowel van de man als van de vrouw, kort na de conceptie aangelegd worden. Al vroeg intra-uterien kunnen zich mutagene effecten in de oergeslachtscellen voordoen, die later reproductie-effecten bij het nageslacht van (zowel de vrouwelijke als de mannelijke) vrucht kunnen veroorzaken.

Na de conceptie, tijdens de zwangerschap, zijn voornamelijk de maternale risico-factoren voor de vrucht van belang. Hier kunnen zich problemen voordoen door effecten van belastende factoren direct op de vrucht of via effecten bij de moeder die zich vertalen in ongunstige omstandigheden voor de ontwikkeling en groei van de vrucht. Zo zullen factoren met een negatieve invloed op de placentafunctie bijvoorbeeld leiden tot groeistoornissen van de vrucht. Er is inmiddels voldoende bewijs, dat behalve chemische factoren ook fysische factoren (geluid) en fysieke (over)belasting op deze wijze risico's voor de vrucht met zich meebrengen.

Zoals eerder al aangegeven werd, is het van belang dat reeds vroeg in het intra-uteriene bestaan de oergeslachtscellen worden aangelegd. Dit betekent dat zich reeds dan door blootstelling aan belastende factoren mutagene effecten kunnen voordoen met gevolgen voor de kleinkinderen van de zwangere.

De paternale factor kan mogelijk ook tijdens de zwangerschap, dus nadat de conceptie tot stand is gekomen, nog een rol spelen. Dit door middel van besmetting van de zwangere met toxische stoffen als gevolg van het 'naar huis brengen' (via huid en kleding) van toxische stoffen vanaf de arbeidsplaats kan de vader in deze fase bijdragen aan het ontstaan van reproductierisico's.

Hetzelfde geldt in de postnatale fase, zowel voor de vader als de moeder. De voornaamste risicofactor in deze fase is echter van maternale origine indien de baby met moedermelk

wordt gevoed. Deze kan een bron zijn van toxische verontreiniging, die de moeder op haar werkplek heeft opgedaan.

Onder andere de volgende stoffen gelden als reprotoxisch:

Benzo[a]pyreen

- Komt vrij bij houtverduurzaming, verbrandingsprocessen, bewerken van metaal en roken van voedingsmiddelen
- Biologische monitoring van metabolieten in de urine is mogelijk

Loodverbindingen

- Komen voor bij loodglasfabricage, PVC-industrie, accu fabricage en glas-in-lood ramen
- Inhalatie is grootste risico
- Biologische monitoring door middel van meting van lood in bloed of zinkprotoporfyrine (zpp). Lood geeft een verstoring van de hemoglobinesynthese waardoor zich een van de tussenproducten zpp ophoopt.

Ethanol

- Veroorzaakt foetale groeivertraging

Lachgas en halothaan

- Veel gebruikte anesthetica
- Er zijn aanwijzingen dat het aantal abortussen bij OK-personeel hoger is dan elders

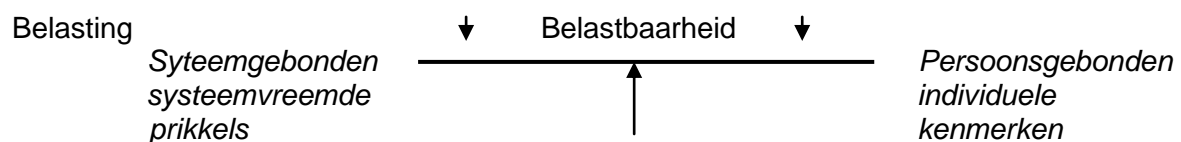
Bij het werken met reprotoxische stoffen (R60, R61, R62, R63 of R64) moeten de volgende gegevens geregistreerd worden:

- Chemische naam en het CAS-nummer (bij enkelvoudige stof)
- De handelsnaam, chemische naam en gewichtspercentage van de component die aanleiding geeft tot indeling van de stof in categorie carcinogeen (bij meervoudige stoffen)
- De hoeveelheid van de reprotoxische stof die per jaar pleegt te worden vervaardigd of gebruikt dan wel aanwezig pleegt te zijn in verband met de opslag respectievelijk de frequentie waarmee een proces per jaar pleegt te worden toegepast;
- De soort arbeid die met de reprotoxische stof pleegt te worden verricht of waarbij het reprotoxische proces pleegt te worden toegepast;
- Het aantal werknemers dat aan een reprotoxische stof of proces pleegt te worden blootgesteld of kan worden blootgesteld en de wijze waarop deze werknemers worden blootgesteld;
- Maatregelen die zijn genomen ter naleving van de wettelijke verplichtingen.

5. BEOORDELING EN METING BLOOTSTELLING

5.1 Taak bedrijfsarts

Het functioneren van de mens in zijn arbeidssituatie als gezond persoon is voortdurend onderhevig aan allerlei invloeden, zowel in positieve als negatieve zin. Door Zielhuis werden deze ingedeeld in systeemgebonden en systeemvreemde prikkels. Voorbeelden van systeemgebonden prikkels zijn licht, geluid, luchtvochtigheid, omgevingstemperatuur, alsmede fysiologische factoren, zoals lichaamsbeweging en spierbelasting. Het zijn steeds noodzakelijke factoren, waarvoor men zowel een bovengrens als een ondergrens kan aangeven voor de belasting die aanvaardbaar is voor de werkende mens. Temperatuur en geluid zijn hiervan sprekende voorbeelden. Er dient in dit opzicht steeds gestreefd te worden naar een (individueel) optimale belasting (ook wel de ergonomische benadering genoemd). Systeemvreemde prikkels zijn daarentegen geenszins noodzakelijk. Tot deze factoren behoren o.a. de ioniserende straling, mechanische trillingen en lichaamsvreemde (toxische) stoffen. Ze zullen als zodanig nooit een positieve invloed hebben en kunnen schadelijk zijn, met name indien een bepaalde grens voor wat betreft intensiteit of duur wordt overschreden. Er bestaat dus geen ondergrens, wel een bovengrens. Steeds moet gestreefd worden naar een afwezigheid van belasting ("nul-belasting").



Model: Belasting-Belastbaarheid

Bij het zoeken naar oplossingen voor problemen op het gebied van de gezondheidsbedreiging door chemicaliën op de werkplek is een nauwe samenwerking gewenst tussen toxicologen, arbeidshygiënisten en geneeskundigen. Hierbij moet opgemerkt worden dat in de dagelijkse praktijk van de arbodienst, de arbeidshygiënist vaak ook de rol van toxicoloog invult.

Arbeidstoxicologie

Risicoschattingen in bepaalde situaties op basis van bekende gegevens of op grond van eigen onderzoeksresultaten; vaststellen van belastbaarheidsgrenzen (blootstellingsgrenzen) voor toxische stoffen op basis van gezondheidskundige criteria; het verrichten van onderzoek op dit gebied.

Arbeidshygiëne

Zorgt met name voor de expositiebewaking; op grond hiervan meer gericht op de arbeidsomgeving (omgevingsfactoren) en het arbeidsproces; registratie van concentraties van toxische stoffen op de werkplek ter voorkoming van overschrijding van grenswaarden; minimalisering van de blootstelling.

Arbeidsgeneeskunde

Bewaakt de gezondheid en bevordert het welzijn van de individuele werknemer en van de arbeidspopulatie; hij/zij maakt daarbij gebruik van de medische kennis op gebied van ziekte en gezondheid, alsmede van de toxicologische en arbeidshygiënische gegevens.

Ten slotte kan worden opgemerkt dat ook de werkgever en de werknemer hierin een (signalerende) taak hebben, die wettelijk is omschreven (ARBO-wet).

5.2 Arbeidstoxicologisch onderzoek

Een aantal aspecten waarin de arbeidstoxicologie zich bijvoorbeeld binnen de (humane) toxicologie onderscheid zijn:

- Leeftijd van ca. 16 tot 65 jaar
- Blootstelling veelal 5 dg/wk, 8 u/dg, max 40 jr
- Concentraties doorgaans hoger dan bij niet-beroepsmatig blootgestelden
- Opname via huid en inhalatie belangrijker dan via ingestie
- 'Healthy workers'
- Groter risico geaccepteerd
- Vroeger uitsluitend mannen
- Medische begeleiding

De arbeidstoxicologie is bij uitstek een preventieve wetenschap. Al haar activiteiten zijn steeds gericht op de vraag: Hoe kunnen we zodanig omgaan met chemicaliën op de werkplek dat de gezondheid van werknemers er niet door in gevaar komt?

Bij het beantwoorden van deze vraag zijn een reeks van gegevens nodig, die we als volgt kunnen rangschikken:

- Gegevens die betrekking hebben op de stof(fen) waarmee wordt gewerkt;
- Gegevens over de werksituatie, met name betreffende de blootstelling;
- Gegevens over de personen die met de stoffen in aanraking komen.

We zullen dit hieronder nader uitwerken aan de hand van een aantal vragen welke men zich in elke onderzoekssituatie kan stellen en die met name betrekking hebben op (de stoffen in) de werksituatie.

Om welk proces gaat het?

Hoe is het productieproces precies? Wat wordt er gemaakt en hoe. Dit zijn vragen die de directie/leidinggevende kan beantwoorden. Tevens: wat zijn de BHV-voorzieningen? Hoe is de BHV georganiseerd? Hoe zijn de medewerkers geïnformeerd over de risico's van stoffen? Hoe vindt de registratie plaats m.b.t. ongevallen, beroepsziekten en verzuim. Zijn bij de cijfers oorzaken (chemische stoffen) te achterhalen?

Om welke stof gaat het?

Dit lijkt een gemakkelijke opgave. De praktijk leert echter dat het dikwijls zeer moeilijk is om het toxische agens te identificeren. Immers in de regel worden de stoffen die in de omloop zijn niet aangeduid met hun chemische benaming, maar worden merknamen en coderingen gehanteerd. Dit gebeurt o.a. vanwege de geheimhouding. Zijn er MSDS'en (Material Safety Data Sheets) of VIB's (Veiligheids Informatie Bladen)? Hoe actueel zijn de gegevens. Een fabrikant is verplicht om actuele gegevens ter beschikking te stellen. Daar komt nog bij dat chemische producten vaak bestaan uit mengsels van verscheidene stoffen.

Wil men in een bedrijf de chemische risico's beheersbaar maken, dan is in de eerste plaats een betrouwbare inventarisatie van alle aanwezige chemicaliën vereist. Een dergelijke lijst zal voortdurend moeten worden geactualiseerd (samenwerking met de inkoopafdeling). Een dergelijke lijst is niet afdoende. Denk bijv. aan tussenproducten van eigen fabriek.

Hoe komen (welke) werknemers met de betreffende stof in aanraking?

Via welke route vinden blootstelling en opname plaats? Afhankelijk van hun fysisch-chemische eigenschappen en de wijze van verwerking in het bedrijf kunnen stoffen binnenkomen via inademing of via de huid. Of expositie via de orale weg plaatsvindt, hangt veelal af van de persoonlijke hygiëne en allerlei gedragsfactoren (handen wassen, roken, eten tijdens het werk etc.).

Antwoorden op bovenstaande vragen worden meestal gevonden op basis van een observatie en analyse van de werksituatie.

Anderzijds kunnen grotere deeltjes die aanwezig zijn in de inademingslucht door middel van mucociliair transport in de mond- en keelholte terecht komen en vervolgens worden doorgeslikt (secundaire ingestie).

Hoe kan blootstelling aan chemische verbindingen worden vastgesteld?

De aanwezigheid van een chemische verbinding in de werkruimte hoeft nog niet te betekenen dat er blootstelling plaatsvindt, terwijl blootstelling niet persé hoeft te leiden tot opname in het organisme. Eén en ander kan worden vastgesteld op grond van metingen. De diverse mogelijkheden hiertoe die binnen het bereik liggen, worden samengevat met de term expositie monitoring (monitoring betekent letterlijk "waarschuwing"). Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen zogenaamde omgevingsmonitoring (environmental monitoring) en biologische monitoring (meting van opname van de stof in de mens). Wat is de mac-waarde. Als deze er niet is, moet deze zelf bepaald worden met de voor handen zijnde gegevens.

Hoe kunnen effecten vroegtijdig worden opgespoord?

Gegevens om deze vraag te beantwoorden kunnen worden verkregen door onderzoek aan blootgestelde mensen. De interpretatie van de onderzoeksresultaten is sterk afhankelijk van het "effect" waarop de meetgegevens betrekking hebben. Daarbij kan onderscheid worden gemaakt tussen biologisch effect monitoring, functietesten (lever, nier-, longfunctieonderzoek), klachtenpatroon, morbiditeitsgegevens (bijv. ziekteverzuim) en mortaliteitsgegevens.

Om snel de blootstelling van een stof in te kunnen schatten, is de methode van de Expositie Ratio (ER) toe te passen. Hierbij wordt een inschatting gemaakt van de expositie frequentie en het expositie niveau.

Expositie frequentie

- Geen contact mogelijk, het is een gesloten proces
- Alleen minimaal contact mogelijk, bijvoorbeeld incidentele blootstelling bij een gesloten proces
- Enkele keren per dag blootstelling
- Zeer frequent contact

Expositie niveau

- Expositie is verwaarloosbaar, praktisch geen blootstelling aan dampen, gassen of stof; geen huidblootstelling
- Expositie is laag, geen zichtbare stofdeeltjes in de lucht, goed geventileerde ruimte met kleine kans op gasblootstelling. Expositie < 25% van de norm
- Expositie is redelijk, zichtbare stofdeeltjes in de lucht, geregeld huidcontact met dampen en vloeistoffen, geregelde blootstelling aan gassen of dampen met lage dampdruk. Expositie tussen 25 – 100% van de norm.
- Hoge expositie, vaak huidcontact met vloeistoffen en vaste stoffen. Zichtbare hoeveelheden inhaleerbare stofdeeltjes, permanente verdamping van gassen met dampspanning, matige ventilatie. Blootstelling > norm.

De Expositie Ratio (ER) wordt in de volgende matrix ingevuld:

expositie frequentie				
4				hoog 4
3			middel 3	
2		laag 2		
1	verwaarloosbaar 1			
Expositie niveau	1	2	3	4

Bij een ER van:

ER=1 : Geen actie noodzakelijk

ER= 2: Een gelimiteerde inventarisatie noodzakelijk

ER≤ 3: Volledige hazard analyse noodzakelijk

Een gelimiteerde risico inventarisatie houdt in dat in de actuele databases wordt nagegaan wat de acute (bv. irriterend, prikkelend, longoedeem etc) en chronische (bv reprotoxisch, carcinogeen, mutageen etc) effecten van de stof zijn. Als er geen of onvoldoende gegevens bekend zijn, dan moet een volledige hazard analyse uitgevoerd worden.

Een volledige hazard analyse houdt in dat behalve in de actuele databases ook in de literatuur naar gegevens over de stof gezocht wordt, dit is expert werk.

Veiligheidsinformatieblad (Vib)

In het Engels wordt een veiligheidsinformatieblad (vib) een material safety datasheet (MSDS) genoemd. Het veiligheidsinformatieblad is bestemd voor de professionele gebruiker van een gevaarlijk preparaat of een stof en moet door de fabrikant, importeur of tussenhandelaar bij de eerste levering of bij herzieningen gratis en ongevraagd verstrekt worden Een werkgever is wettelijk verplicht om het Vib te vertalen in een werkvloerinstructiekaart (Wik).

De wet schrijft voor dat de ontvanger (werkgever) de in het Vib nodige maatregelen neemt in een werksituatie en dat hij de gebruiker (werknemer) informeert over de gevaren. Daarnaast moeten er aan de hand van het Vib doeltreffende arbeidsbeschermende maatregelen genomen worden.

Het komt regelmatig voor dat werkgevers het vib niet vertalen in een Wik, maar het Vib rechtstreeks doorgeven aan hun werknemers. Vragen daarbij zijn dan vaak: Hoe moet ik een Vib lezen (wat staat erin?) en wat moet u met het Vib doen?

Wat staat er op een Vib?

Het Vib bevat allerlei informatie over een bepaald product. Dit is meestal behoorlijk technische informatie. Bijvoorbeeld welke stoffen erin zitten, gevaren van de stoffen en

allerlei andere eigenschappen van de stoffen die in het product zitten. De informatie op een VIB is onderverdeeld in zestien rubrieken:

Rubriek 1: "Identificatie van het preparaat en de vennootschap/onderneming"

Hier worden de handelsnaam van het product en gegevens van de fabrikant (naam, adres, telefoonnummer enzovoort) vermeld.

Ook staat hier het telefoonnummer van een instantie in het geval van een vergiftiging.

Rubriek 2: "Samenstelling en informatie over de bestanddelen"

Volgens de Nederlandse wet (Wet milieugevaarlijke stoffen of Wms) moeten alle stoffen die als "gevaarlijk" worden beschouwd worden vermeld, wanneer ze in een bepaalde hoeveelheid in het product zitten. Voor sommige stoffen geldt dat vanaf een concentratie van 1%, en voor andere vanaf 0,1% (dit is afhankelijk van de ernst van het gevaar).

Lang niet alle stoffen hoeven dus op het VIB te worden vermeld. Van de stoffen die wel worden vermeld staat ook het gehalte aangegeven. De stoffen die niet worden vermeld zijn ofwel ongevaarlijk, ofwel aanwezig in hele lage concentraties.

Voor sommige andere stoffen geldt dat de leverancier niet verplicht is om ze op het VIB te vermelden, maar het wordt wenselijk geacht dat de leverancier dat toch doet (wanneer het gehalte van de stof in het product hoger is dan 0,2 %).

Rubriek 3: "Gevarenidentificatie"

In deze rubriek worden de gevaren van de stoffen vermeld in de vorm van R-zinnen. Op die manier kan er ook bij het leveren van het product aan een ander land geen misverstand ontstaan over de risico's. De R-zinnen betekenen in alle landen immers hetzelfde. Deze R-zinnen geven informatie over het gevaar (hazard) van een product. Een R-zin geeft geen informatie over het risico.

Rubriek 4: "Eerste hulpmaatregelen"

Hierin wordt beschreven of het nodig is om eerste hulp te verlenen. En ook hoe dat dat gedaan moet worden. Soms staat in deze rubriek ook beschreven wat de symptomen zijn.

Rubriek 5: "Brandbestrijdingsmaatregelen"

In deze rubriek wordt aangegeven wat het brandgevaar is van het product. Ook staat er hoe geblust moet worden.

Rubriek 6: "Maatregelen bij het per ongeluk vrijkomen van het preparaat"

Hier staat beschreven hoe een product dat gemorst is moet worden opgeruimd, en of bij het opruimen nog op iets bijzonders moet letten (bijvoorbeeld wanneer het product de vloer erg glad maakt).

In deze rubriek staan ook altijd milieuvorzorgsmaatregelen. Hier wordt aangegeven of het product door de gootsteen gespoeld mag worden.

Rubriek 7: "Hantering en opslag"

In deze rubriek wordt aangegeven hoe de gebruiker met zijn product om dient te gaan en hoe het product het beste opgeslagen kan worden.

Rubriek 8: "Maatregelen ter beheersing van blootstelling/persoonlijke bescherming"

In deze rubriek staat beschreven welke persoonlijke beschermingsmiddelen noodzakelijk zijn.

Rubriek 9: "Fysische en chemische eigenschappen"

Hier wordt informatie gegeven over onder andere de fysische toestand van het product (gasvormig, vloeibaar, vast), kleur, geur en pH van het product.

Rubriek 10: "Stabiliteit en reactiviteit"

Hier wordt informatie gegeven over de stabiliteit van het product, te vermijden omstandigheden, te vermijden stoffen en gevaarlijke ontledingsproducten.

Rubriek 11: "Toxicologische informatie"

Hier wordt informatie gegeven over de verschillende toxische effecten die zich na contact met het product kunnen voordoen. Ook specifieke informatie van bestanddelen (bijvoorbeeld dierproefgegevens) worden hier vermeld.

Rubriek 12: "Milieu-informatie"

Hier wordt informatie gegeven over de mogelijke effecten voor het milieu op korte en lange termijn door gebruik van het product. Hierbij kunnen specifieke testresultaten vermeld zijn zoals afbreekbaarheidstesten.

Rubriek 13: "Instructies voor verwijdering"

Hier wordt vermeld wat de afnemer als afval kan verwachten (ook wat betreft verpakking), hoe dit veilig gehanteerd kan worden, wat met overtollige voorraden gedaan moet worden en hoe men zich van het afval moet ontdoen. Ook alle nationale en EU-bepalingen worden hier vermeld.

Rubriek 14: "Informatie met betrekking tot het vervoer"

Hier staat informatie over vervoer over land (RID/ADR), binnenwater (ADNR), zee (IDMG) en lucht (ICAO, IATA).

Rubriek 15: "Wettelijk verplichte informatie"

In deze rubriek worden alle R-zinnen, S-zinnen en Gevaarsymbolen die volgens de Wet milieugevaarlijke stoffen op het etiket moeten staan, vermeld.

Rubriek 16: "Overige informatie"

Hierin wordt alle informatie vermeld die vanuit veiligheidsoverwegingen van belang is, maar niet in een van de andere rubrieken kon worden ondergebracht.

5.3. Monitoring

De volgende benaderingen (kunnen) worden onderscheiden bij het meten van chemische blootstelling:

- Omgevingsmonitoring (EM)
- Biologische Monitoring (BM)
- Biologisch Effect Monitoring (BEM)
- Gezondheidsonderzoek (GO)

Wanneer we langs de sequentie van gebeurtenissen vanaf de stof via opname naar het optreden van effecten afdalen, zal er op het niveau van BM nog sprake zijn van een zekere afspiegeling van de belasting vanuit de omgeving. Meer naar beneden in het figuur zullen successievelijk steeds meer persoonsgebonden factoren hun invloed uitoefenen op dit proces.

Het zal duidelijk zijn dat wanneer we afdalen in de figuur datgene dat we kunnen meten steeds meer individueel wordt bepaald. In feite dalen we af van groeps- naar individueel niveau.

Expositie van mensen ↓	Omgevingsonderzoek direct gericht op de mens	Schatting van kans op endogene belasting
Opname van vreemde Stoffen door de mens ↓	Biologische monitoring	Vaststelling van effect belasting
Primaire effecten (moleculair, cel-niveau, biochemisch) ↓	Biologische effect monitoring	Schatting van kans op effecten Indicatie voor kans op stoornis
Functieveranderingen ↓	Functietests "vroeg diagnostiek"	Verandering in de gezondheidstoestand
Stoornissen, ziekte ↓	Gezondheidsonderzoek Klinische diagnostiek	Vaststelling ziekte Indicatie voor geneeskundige maatregelen
Blijvende gezondheids- Schade, invaliditeit, dood	Registratie en statistische bewerking van meet- gegevens	Interpretatie in het kader van epidemiologisch onderzoek

Monitoring

Definities Onder monitoring wordt in het kader van gezondheidsbewaking verstaan (WHO): "een systematische, continue of herhaalde gezondheidkundige activiteit, met het doel om zonodig tot correctieve maatregelen te komen".

Onder *Omgevings (Environmental) Monitoring* wordt verstaan (WHO): "het meten (monsternamen en analyse) van de concentraties en het schatten van de chemische belasting door stoffen op de werkplek, teneinde de blootstelling en het gezondheidsrisico te kunnen vergelijken met een geschikte norm".

Onder *Biologische Monitoring* wordt verstaan (WHO): "het meten (monsternamen en analyse) en schatten van de aanwezigheid van chemische stoffen van de werkplek en/of van hun metabolieten in lichaamsvloeistoffen en/of weefsels, uitscheidingsproducten of in combinaties van deze, teneinde de blootstelling te kunnen vergelijken met een geschikte norm".

Onder *Biologisch Effect Monitoring* wordt verstaan: "het meten (monsternamen en analyse) en schatten van de aanwezigheid van (vroegtijdig) optredende biologische effecten, bij blootgestelde werknemers waarvan de gezondheidkundige betekenis niet relevant is en/of nog onvoldoende vaststaat, teneinde de blootstelling en/of het gezondheidsrisico te kunnen vergelijken met een geschikte norm". Als norm kunnen referentiewaarden of Z.g. biologische grenswaarden dienen. Referentiewaarden worden bepaald bij een niet-beroepsmatig blootgestelde populatie.

Het verschil tussen de uitgangspunten van biologische monitoring en biologisch effect monitoring zal verder duidelijk worden aan de hand van de in de tabel gepresenteerde voorbeelden.

Stof	BM	BEM	GO
Lood	Lood in bloed	Zink protoporfyrine in rode bloedcellen	Anemie
Cadmium	Cadmium in urine cadmium in bloed	β_2 -M, NAG	Nierinsufficiëntie Longkanker
Koolmonoxide	Koolmonoxide in uitademingslucht	Carboxy-hemoglobine in bloed	Aphyxie
Nitrobenzeen	p-Nitrofenol in Urine	Methemoglobine in bloed	Kanker
Tolueen	Tolueen in bloed of uitademingslucht Hippuurzuur in urine	NES	OPS
Organofosfaat Insecticiden	Organofosfaat in urine	Vermindering activiteit holinesterase in ery's	Bradycardie convulsies

5.4. Voordelen BM/BEM

De meting weerspiegelt een interne dosis. Deze is in de regel meer gerelateerd aan nadelige gezondheidseffecten die door de desbetreffende stof kunnen worden veroorzaakt dan de uitwendige dosis zoals deze te bepalen is m.b.v. EM. O.a. worden de bioaccumulatie en individuele eigenschappen op het toxicokinetisch proces weerspiegeld. Ook de mate van lichamelijke inspanning wordt verdisconteerd (bijv. bij inhalatie is het ademminuutvolume afhankelijk van de mate van inspanning).

De blootstelling via alle mogelijke routes wordt geïntegreerd (bijvoorbeeld ook de bijdrage van opname via de huid).

De benadering is goed bruikbaar om de effectiviteit van genomen beschermende maatregelen, persoonlijke beschermingsmiddelen e.d. te evalueren.

Kanttekeningen bij de toepassing van BM of BEM methoden

Er vindt integratie plaats van alle mogelijke bronnen. Eventuele niet-beroepsmatige blootstelling wordt eveneens verdisconteerd. Soms is het moeilijk de verkregen gegevens te interpreteren. Kennis van toxicokinetiek en biotransformatie is gewenst. Soms is BM/BEM moeilijk te realiseren. Voor lang niet alle situaties zijn adequate BM/BEM methoden voorhanden. BM is niet zinvol voor stoffen met een lokale werking op de plaats van het eerste contact. BM op zich biedt geen bescherming en reduceert geen risico's. Per situatie moet een zorgvuldige afweging gemaakt worden van de te hanteren strategie: EM, BM of BEM afzonderlijk of in combinatie.

5.5. *BM en BEM bij kankerverwekkende stoffen*

De beroepsmatige blootstelling aan kankerverwekkende stoffen dient zoveel mogelijk beperkt te worden. Genotoxische carcinogene verbindingen zijn, per definitie, in staat covalent aan macromoleculen zoals DNA te binden.

DNA-adducten zijn in de mens echter moeilijk op routinematige wijze te bepalen.

Genotoxische verbindingen kunnen echter behalve aan DNA ook aan andere macromoleculen zoals eiwitten binden. Hoewel de covalente binding van genotoxische stoffen aan eiwitten uiteraard niet van belang is voor het proces van de carcinogenese, heeft het meten van eiwitadducten enkele gunstige aspecten.

Met name het bepalen van de binding aan het bloed eiwit hemoglobine (Hb) biedt een aantal bijzondere voordelen. Zo zijn relatief grote hoeveelheden Hb eenvoudig te verkrijgen uit een paar milliliter bloed. Bovendien zijn meestal de concentraties van genotoxische verbindingen, ongeacht de route van blootstelling, relatief hoog in het bloed. Hierdoor is het aantal bindingen aan Hb vele malen groter dan die aan DNA, terwijl in proefdierstudies aangetoond is dat de binding aan Hb kwantitatief gerelateerd is aan de binding in andere weefsels en ook aan DNA.

In de praktijk blijkt de meting van Hb-adducten dan ook een geschikt surrogaat voor het bepalen van DNA-adducten. Hb-adducten worden thans in de praktijk gemeten bij beroepsmatige blootstelling aan onder andere ethyleenoxide, propyleenoxide, butadiëen en enkele aromatische aminen.

6. WERKEN MET PERSOONLIJKE BESCHERMINGSMIDDELEN

6.1 Inleiding

Bij het uitvoeren van werkzaamheden kunnen risico's optreden voor de veiligheid of gezondheid van medewerkers. Om risico's te beheersen en de kans op letsel of gezondheidsschade te beperken, is de inzet van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) vaak niet te vermijden. Echter, gebruik van PBM kan zelf ook risico's veroorzaken door het inzetten van verkeerde PBM's, verkeerd gebruik van PBM's en dergelijke.

Arbeidshygiënische strategie

Bij het beheersen van risico's speelt de zogenaamde arbeidshygiënische strategie een belangrijke rol. Wanneer eenmaal is vastgesteld dat er blootstellingsrisico's aanwezig zijn, wordt door het volgen van een bepaalde strategie ernaar gestreefd deze blootstelling te reduceren. Hierbij wordt als eerste aan bronbestrijding gedaan: i.p.v. het gebruik van de gevaarlijke stof wordt een minder gevaarlijke stof voorgesteld, wordt gewerkt in gesloten systemen en wordt bijv. met kleinere hoeveelheden of onder andere reactiecondities gewerkt zodat de kans op het vrijkomen van (en daarmee mogelijke blootstelling aan) die gevaarlijke stoffen gereduceerd wordt. Mocht deze eerste benadering onvoldoende resultaat opleveren dan wordt reductie van de blootstelling nagestreefd door het gebruik van ventilatiesystemen, bij voorkeur plaatselijke ventilatiesystemen.

Een derde stap in de aanpak is het nemen van organisatorische en procedurele maatregelen, zoals het bekorten van de blootstellingstijd, het terugdringen van het aantal blootgestelde werknemers. Tenslotte wordt als laatste maatregel gekozen voor het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen. Voor die laatste stap wordt slechts gekozen wanneer met de drie eerdere stappen de blootstelling niet ver genoeg kan worden teruggedrongen.

Wetgeving

PBM worden door de wetgever gezien als laatste middel om (arbeidsgebonden)risico's te beperken. Hieruit vloeien twee belangrijke uitgangspunten voor PBM gebruik:

- Gekeken moet worden of de risico's niet met andere oplossingen dan met PBM te beheersen zijn.
- Indien PBM gebruikt worden, moet de gebruiker er zeker van zijn dat deze voor het doel geschikt, van goede kwaliteit en betrouwbaar zijn.

PBM's

PBM's mogen pas gebruikt worden als ze aan bepaalde kwaliteitseisen voldoen. Belangrijk is dat het PBM voorzien is van een CE-markering en een gebruiksaanwijzing. De fabrikant moet een technisch dossier van het product aanleggen en aangeven welke veiligheid van de PBM verwacht kan worden. De eisen voor de fabrikant zijn wel afhankelijk van de grootte van het risico waartegen de PBM beschermen:

Categorie I: PBM's tegen lage risico's. De middelen zijn te gebruiken zonder verdere deskundigheid. De fabrikant mag zelf het CE-keurmerk aanbrengen wanneer het middel in overeenstemming is met de fundamentele voorschriften. Voorbeelden: zonnebril en regenkleding.

Categorie II: PBM's tegen middelhoge risico's. De fabrikant moet zorgen voor een typekeur van het middel. De meeste PBM's vallen onder deze categorie, bijvoorbeeld veiligheidsbril en veiligheidshelm.

Categorie III: PBM's tegen hoge risico's. Naast de eisen van categorie II worden extra eisen gesteld. De productie moet vallen onder een door de EG erkend kwaliteitsborgingssysteem. Een voorbeeld hiervan is een persluchtmasker.

Bij de inzet van PBM schrijft de wet nadere inventarisatie- en evaluatieverplichtingen voor. De werkgever is verplicht een beoordeling van PBM op te stellen teneinde de meest doelmatige en passende middelen te kiezen om de aanwezige gevaren te voorkomen.

Gebruik van PBM

De werkgever mag of – in sommige gevallen - moet het gebruik van PBM voorschrijven wanneer de resultaten van een inventarisatie hiertoe aanleiding geven. De medewerkers zijn verplicht om de aan hen ter beschikking gestelde PBM ook te gebruiken. De werkgever moet dan eerst wel voorlichting geven over de risico's die de medewerkers lopen wanneer zij PBM niet gebruiken en instructies geven over de manier waarop de PBM gebruikt moeten worden. Indien de werkgever bepaalde PBM verplicht stelt, is hij ook verplicht om toezicht te houden op het gebruik. In veel gevallen zal dit betekenen dat een sanctiebeleid afgesproken moet worden.

Veiligheid- en gezondheidssignalering

Gebieden (ruimtes, werkplekken) waar het gebruik van een bepaald PBM verplicht is gesteld, moeten worden gemarkeerd door middel van borden (pictogrammen). Toegang tot deze gebieden moet zoveel mogelijk beperkt worden tot die personen die daar ook echt werkzaamheden moeten verrichten.

Uitvoeren RI&E

Voordat met werkzaamheden - waarbij gevaarlijke situaties geïnventariseerd zijn die met geen andere middelen dan met PBM bestreden kunnen worden - wordt begonnen, moet de RI&E PBM zijn uitgevoerd. Het mag duidelijk zijn dat aan deze RI&E vrijwel altijd samengaat met een andere RI&E, bijvoorbeeld de inventarisatie van geluid, gevaarlijke stoffen of lasers. Bij deze inventarisatie gaat het dus om de specifieke beoordeling van het gebruik door een bepaald persoon van bepaalde PBM in een bepaalde situatie. Hierbij moeten de volgende aspecten aan bod komen.

Omschrijving van eventuele niet-vermijdbare gevaren op de werkplek:

- Gegevens over de gevaren:
Maak een overzicht van de gevaren die optreden bij een bepaalde handeling of situatie.
- Gegevens over de werkplek:
Geef aan over welke afstand (of in welke ruimte of bij welke werkplek) de gevaren nog kunnen optreden.

Beoordelen welk middel ingezet moet worden/juiste middel wordt ingezet:

- Benodigde kenmerken PBM
Omschrijf de eigenschappen die de PBM moet hebben om de gevaren te ondervangen.
- Gegevens over de beschermingsgraad van het PBM
Indien al een PBM wordt ingezet of gebruikt, moet aangegeven worden in hoeverre deze PBM de geïnventariseerde gevaren wegneemt of vermindert.
- Overige informatie
Eventuele gegevens over ouderdom, controle en onderhoud van de gebruikte PBM.

Beoordelen of er risico's ontstaan door:

- De toepassing van PBM in relatie tot de specifieke kenmerken en persoonlijke eigenschappen van de gebruiker, bijvoorbeeld door baardgroei passen bepaalde maskers niet).
- Het niet gebruiken van PBM's: bijvoorbeeld risico op oogletsel bij het niet dragen van oogbescherming bij verspanende werkzaamheden.

Blotgestelde groep medewerkers

- Voor welke medewerkers zijn de PBM noodzakelijk. Hoe zijn deze medewerkers geschoold?

Plan van Aanpak

- Geef aan welke PBM in welke situatie gebruikt moeten worden.
- Geef aan in welke ruimte of werkplek de PBM gebruikt moeten worden.
- Geef aan welke risico's gelopen worden indien geen PBM gedragen worden.
- Geef aan welke technische en organisatorische maatregelen nog genomen moeten worden.

Technische en organisatorische maatregelen

Voorlichting

De werkgever heeft een algemene verplichting om de medewerker voor te lichten over de veiligheid en gezondheid op het werk. Als het gaat om voorlichting m.b.t. PBM is het van belang dat de medewerker op de hoogte is van de gevaren die aan de orde zijn, de gebruiksvoorschriften van de aanwezige PBM en de overige regels en voorschriften die samenhangen met het gebruik van PBM in de organisatie. De afspraken moeten zowel op schrift staan als ook mondeling worden besproken.

Verstrekking/onderhoud/afvoer van PBM

Bij het verstrekken van de PBM is het aan te bevelen de gebruiker een ontvangstverklaring te laten tekenen. Hoe de verstrekking georganiseerd moet worden (iedereen een basispakket of per individu) moet per eenheid besloten worden. Ook moet er voor gezorgd worden dat er voldoende wegwerp PBM voorradig zijn. Het is raadzaam om bij de verstrekking de toezichthouder een belangrijke rol te laten spelen. Deze functionaris moet immers ook bijhouden of de medewerkers en studenten voldoende geïnstrueerd zijn. Met uitzondering van wegwerp PBM en PBM van categorie I (zoals latex-handschoenen) is het belangrijk om zaken als gebruikstijden, onderhoud, revisie, reparaties, reiniging, ontsmetting en periodieke controle duidelijk in de instructies mee te nemen. Ook een persoonlijk beschermingsmiddel moet eens vervangen worden. Het is wel zaak dat de medewerker op de hoogte is van de vervangingscriteria. Dit kan zijn: het overschrijden van de gebruikerstermijn of bij een beschadiging. Intern kunnen afspraken gemaakt worden over omruil van de PBM.

Aanbrengen van gezondheids- en veiligheidssignalering

De ruimtes of werkplekken waarin PBM gedragen moeten worden, moeten worden gemarkeerd met pictogrammen.

6.2 Oog- en gezichtsbescherming



Meeste gebruikte brillen:

- Veiligheidsbrillen
- Ruimzichtbrillen
- Brillen ter bescherming tegen röntgenstraling, laserstraling, ultraviolette, infrarode en zichtbare straling
- Gelaatsschermen
- Lashelmen en -kappen (met de hand vast te houden, met hoofdband of op veiligheidshelm monteerbaar)

6.3 Hand- en armbescherming



Handschoenen. Te gebruiken o.a. :

- Ter bescherming tegen chemische en biologische invloeden.
- Ter bescherming tegen kou of hitte.
- Ter bescherming tegen mechanische invloeden (stekende en snijdende voorwerpen, trillingen, enz.).

Chemische/biologische stoffen:

De bestendigheid en doorlaatbaarheid van handschoenen verschillen sterk per materiaal waarvan de handschoenen zijn gemaakt. Wanneer gebruik wordt gemaakt van het juiste materiaal, bieden handschoenen voldoende bescherming tegen de meeste chemische stoffen. In het chemiekaartenboek (uitgave van TNO arbeid) is per chemische stof aangegeven welk materiaal wordt aanbevolen. Ook geven de meeste leveranciers voldoende informatie over beschermingsgraad en doorslagtijd. Zie voor een globaal overzicht de tabel op de volgende bladzijde.

Indien gewerkt wordt met biologisch materiaal (bloed, micro-organismen e.d.) is het dragen van handschoenen vaak een vereiste. Ook hier is het weer belangrijk om te weten hoeveel bescherming de handschoen biedt.

Materiaal	Bescherming tegen	Opmerking
Natuurrubber (latex)	Zepen en detergenten, in water oplosbare Niet geschikt voor organische irriterende middelen, verdunde zuren en alkaliën	oplosmiddelen, sterke zuren en alkaliën, doorlaatbaar voor nikkel.
Butyl rubber	Zuurbestendig, acrylaten (behalve butylacrylaat), isocyaniden	
Chloroprene	Zepen en detergenten, verdunde zuren en alkaliën, amines, esters en alcoholen	Plooibaar, scheurt snel. Niet geschikt voor Aldehyden, ketonen, gehalogeneerde verbindingen.
Fluorcarbon(viton)	Organische oplosmiddelen, voornamelijk gehalogeneerde en aromatische koolwaterstoffen.	Duur.
Nitril rubber	Alifatische oplosmiddelen, plantaardige Oliën	Stug materiaal
Styrene-buta- dieen rubber		Alleen hypo-allergene chirurgische handschoenen
Polyvinyl alcohol	Verscheidene organische oplossingen zoals trichloorethyleen, toluen.	Geen weerstand tegen water of waterige oplossingen.
Polyvinyl chloride (PVC).	Zepen en detergenten, oliën, metaalbewerkingsvloeistoffen, verdunde zuren en alkaliën, plantaardige oliën.	Niet geschikt voor de meeste organische oplosmiddelen. Niet elastisch.

6.4 Adembescherming



Als adembescherming zijn er stof- en/of gasfilters. Een filtrerend halfmasker beschermt uitsluitend tegen vaste stofdeeltjes en tegen nevel in aërosolen. De mate van bescherming is gebaseerd op de totale inwaartse lekkage d.w.z. het percentage van de in de omgevingslucht aanwezige stofdeeltjes. Ze zijn ingedeeld in de klassen P1, P2 en P3. Deze indeling is gebaseerd op de filtercapaciteit bij 95l/min. P1 = 80%; P2 = 94 %; P3 = 99,95%.

Afhankelijk van hun toepassingsgebied zijn gasfilters voorzien van een kenmerk.

- A (bruin): organische gassen en dampen met kookpunt > 65 °C
- B (grijs): anorganische gassen en dampen
- C (geel): zwaveldioxide en andere zure dampen en gassen
- K (groen): ammoniak en organische ammoniakverbindingen

Bij gasfilters zijn er de volgende klassen:

- Klasse 1: omgeving met verontreiniging lager dan 0,1 vol.% = 1000 ppm
- Klasse 2: omgeving met verontreiniging lager dan 0,5 vol.% = 5000 ppm
- Klasse 3: omgeving met verontreiniging lager dan 1 vol.% = 10.000 ppm

Als in de lucht op de werkplek zowel gas als zwevend stof (of rook of nevel) voorkomt, dient een combinatiefilter te worden gebruikt. De coderingen zijn dienovereenkomstig, bijvoorbeeld A1P2 of B2P3.

7. MAC-WAARDEN

Definitie MAC-waarde

MAC-waarde staat voor de Maximaal Aanvaarde Concentratie van een gas, damp, vezel of van stof in de lucht op de werkplek.

Bij de vaststelling van deze waarde wordt zoveel mogelijk als uitgangspunt gehanteerd dat, voor zover de huidige kennis reikt, de gezondheid van de werknemers én hun nageslacht niet wordt benadeeld. Zelfs niet bij herhaalde blootstelling aan die concentratie, gedurende een langere tot zelfs een arbeidsleven omvattende periode.

Belang van MAC-waarden

In de praktijk blijkt behoefte te bestaan aan concrete normen op het gebied van arbeidsomstandigheden. Concrete, gekwantificeerde normen scheppen duidelijkheid voor werkgevers en werknemers en bieden houvast voor de handhaving door de Arbeidsinspectie.

Dat geldt in het bijzonder voor gezondheidsschadelijke en hinderlijke stoffen. Hoe groter de gezondheidsrisico's van blootstelling op de werkplek zijn, des te strenger (lager) de normen ter beperking van de blootstelling.

MAC-waarden worden in de praktijk gehanteerd door overheid én bedrijfsleven bij de toetsing van blootstellingsniveaus en bij de beoordeling van de arbeidsomstandigheden. Verder worden ze gebruikt ter controle op de effectiviteit van getroffen arbeidshygiënische of andere maatregelen om het blootstellingsniveau terug te dringen (doeltreffendheidscriterium). Bij het ontwerpen van nieuwe installaties en bij het bewaken van emissiebronnen vormen grenswaarden een richtlijn voor het minimaal te bereiken beschermingsniveau.

Soorten van MAC-waarden

In ons land worden twee soorten van MAC-waarden als grenswaarden vastgesteld: de *wettelijke* grenswaarden en de *bestuurlijke* grenswaarden (zie Toelichting procedure vaststelling MAC-waarden).

Deze grenswaarden verschillen in de wijze waarop zij tot stand komen.

Bij wettelijke grenswaarden worden hogere eisen gesteld aan de gezondheidkundige onderbouwing en aan het haalbaarheidsonderzoek dan bij bestuurlijke grenswaarden.

Aan wettelijke grenswaarden ligt in ieder geval een rapport ten grondslag van de Gezondheidsraad of van het Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL) van de Europese Commissie.

In het spraakgebruik is de term MAC-waarde ingeburgerd; in formele zin gaat het echter om wettelijke of bestuurlijke grenswaarden.

MAC-waarden zijn geen absolute blootstellingsgrenzen, maar tijdgewogen gemiddelden over acht uur, aangeduid met MAC TGG-8u. Binnen deze periode van acht uur kunnen concentratieniveaus voorkomen die hoger zijn dan de MAC-waarde als getal, mits deze hogere waarden worden gecompenseerd door lagere waarden waardoor het acht-uur-gemiddelde niet wordt overschreden.

Daarnaast kan bij een MAC-waarde sprake zijn van een ceiling-waarde (plafondwaarde), aangeduid met MAC-C. Een dergelijke waarde is een absolute blootstellingsgrens die niet mag worden overschreden. In bepaalde gevallen wordt om praktische redenen de ceiling-waarde vertaald in een 15 of 30 minuten tijdgewogen gemiddelde grenswaarde.

In een aantal gevallen wordt ter voorkoming van hoge blootstellingsniveaus gedurende korte tijd (de zogenoemde piekblootstellingen) een grenswaarde als 15 minuten tijdgewogen gemiddelde vastgesteld; aangeduid met MAC TGG-15min.

Kankerverwekkende stoffen

Voor zover mogelijk worden ook voor kankerverwekkende stoffen grenswaarden vastgesteld. Voor genotoxisch kankerverwekkende stoffen, dat wil zeggen stoffen die een directe verandering in de DNA-structuur veroorzaken waardoor kanker kan ontstaan, is op basis van

de huidige wetenschappelijke inzichten geen veilige grenswaarde aan te geven waaronder geen kankervorming meer optreedt. Om elk risico uit te sluiten zou een absoluut verbod moeten gelden. Zolang bedoelde stoffen onmisbaar zijn, althans de maatschappij om toepassing van dergelijke stoffen vraagt (bijvoorbeeld cytostatica), is kans op blootstelling en dus een risico op kanker niet uit te sluiten.

Bij de vaststelling van grenswaarden voor deze stoffen wordt een systematiek van risiconiveaus gehanteerd, zoals vastgelegd in het advies van de Arboraad van 1992 over de normstelling bij genotoxisch kankerverwekkende stoffen. De Arboraad adviseerde daarbij een zogenaamd verbodrisiconiveau (per stof geen hoger extra risico op kanker dan 10^4 per jaar te accepteren) en een streefrisiconiveau (10^6 per jaar per stof) te hanteren.

Voor de niet-genotoxisch kankerverwekkende stoffen is in principe wel een veilige grenswaarde vast te stellen. Deze grenswaarden verschillen niet van de grenswaarden voor de 'gewone' gezondheidsschadelijke stoffen.

Enkele relativerende kanttekeningen bij MAC-waarden

Bij het hanteren van MAC-waarden moet rekening worden gehouden met beperkingen die samenhangen met de gezondheidskundige onderbouwing, de definitie van het begrip MAC-waarde en met de toepassing en handhaafbaarheid in de praktijk.

Beperkingen in verband met de gezondheidskundige onderbouwing

Bij de vaststelling van grenswaarden wordt zoveel mogelijk uitgegaan van het gezondheidskundige uitgangspunt. Toch voldoet een deel van de grenswaarden om verschillende redenen niet aan dat uitgangspunt.

De belangrijkste beperking is gelegen in de beperkte beschikbaarheid van of beter gezegd het gebrek aan toxicologische informatie over een stof. Een andere beperking is gelegen in de grote spreiding in gevoeligheid tussen mensen voor de schadelijke werking van een stof. Verder kan een MAC-waarde op een hoger niveau worden vastgesteld dan de gezondheidskundige advieswaarde van de Commissie WGD, bijvoorbeeld omdat de advieswaarde om technische of sociaal-economische redenen (nog) niet haalbaar is.

Voor kankerverwekkende stoffen geldt het gezondheidskundige uitgangspunt evenmin. Voor deze stoffen is immers geen veilige drempelwaarde vast te stellen.

Van de uit het buitenland overgenomen (bestuurlijke) grenswaarden is niet altijd duidelijk in hoeverre aan het gezondheidskundige uitgangspunt wordt voldaan.

Beperkingen in verband met het begrip MAC-waarde

De MAC-waarde is bedoeld voor normale, niet door calamiteiten verstoorte arbeidssituaties en arbeidsprocessen, en kan niet zonder meer worden gebruikt bij incidenten.

MAC-waarden worden zoveel mogelijk afgestemd op een normale belasting van gezonde werknemers. Onder bijzondere omstandigheden, bijvoorbeeld bij zwaar lichamelijk werk, kunnen MAC-waarden dan ook onvoldoende bescherming bieden.

Voorts kan, gelet op het gesignaleerde grote verschil in gevoeligheid van mensen voor stoffen (zie Beperking in verband met de gezondheidskundige onderbouwing), een zeker percentage van de werknemers ook bij blootstellingswaarden beneden de MAC-waarde (enige) hinder of gezondheidsschade ondervinden.

Bij het vaststellen van MAC-waarden wordt geen rekening gehouden met de mogelijkheid van blootstelling aan de betrokken stof of stoffen buiten de arbeidssfeer, bijvoorbeeld bij hobby-activiteiten of (vrijwilligers)klussen.

Verder wordt bij het vaststellen van een MAC-waarde alleen rekening gehouden met opname van de betreffende stof via inademing. Met eventuele huidopname of opname via de mond, door bijvoorbeeld eten of drinken op de werkplek, wordt in de MAC-waarde geen rekening gehouden.

Een ander aandachtspunt betreft de arbeidsduur. MAC-waarden zijn in principe afgestemd op een werkdag van 8 uur en op een werkweek van 40 uur. Bij langere werktijden kan dan ook blootstelling gedurende langere tijd plaatsvinden, waardoor het gezondheidsrisico groter kan zijn.

De MAC-waarde geldt in principe alleen voor blootstelling aan de zuivere stof en is niet

zonder meer toepasbaar op een mengsel waarvan de betreffende stof een bestanddeel vormt. Het kan voorkomen dat de schadelijke werking van een mengsel de optelsom is van die van de afzonderlijke stoffen. Maar het kan ook zo zijn dat een gecombineerde blootstelling de schadelijke effecten van de afzonderlijke stoffen versterkt of juist vermindert. Bij gelijktijdige blootstelling aan meer stoffen zal met deze effecten rekening moeten worden gehouden.

Beperkingen in verband met handhaafbaarheid en toepassing in de praktijk

Deze beperkingen hangen samen met het feit dat er niet altijd een goede meetstrategie en een geschikte meetmethode voorhanden zijn voor de bepaling van de luchtconcentraties van de betrokken stof of stoffen op de werkplek.

Wettelijke grenswaarden

Sinds 1976 wordt in ons land bij het vaststellen van MAC-waarden een zogenoemde drietrapsprocedure gevolgd:

Een werkgroep van onafhankelijke deskundigen (nu de Commissie WGD van de Gezondheidsraad) rapporteert en adviseert over een gezondheidkundige grenswaarde. Een tripartiet samengestelde commissie (nu de Subcommissie MAC-waarden van de SER) toetst de sociaal-economische en technische consequenties en praktische haalbaarheid van invoering van de gezondheidkundige grenswaarde en brengt daarover een advies uit aan de betrokken bewindspersoon van SZW.

De betrokken bewindspersoon van SZW stelt de wettelijke of bestuurlijke grenswaarde vast. Grenswaarden van stoffen die deze procedure hebben doorlopen worden in beginsel als wettelijke grenswaarden vastgesteld.

De staatssecretaris van SZW heeft beslist dat de adviezen van de SCOEL die na 1 januari 2002 worden gepubliceerd op eenzelfde wijze moeten worden behandeld als adviezen van de Gezondheidsraad. Dat betekent dat voor die stoffen eenzelfde werkwijze wordt gevolgd als voor de stoffen waarvoor door de Gezondheidsraad een gezondheidkundige grenswaarde wordt geadviseerd. Gedurende een overgangperiode, waarbinnen de werkprogramma's op elkaar moeten worden afgestemd, zal een uitzondering worden gemaakt voor de stoffen waarvoor al een rapport van de Gezondheidsraad beschikbaar is. Per geval wordt beslist of een haalbaarheidstoets moet plaatsvinden.

Bestuurlijke grenswaarden

Naast wettelijke grenswaarden worden ook bestuurlijke grenswaarden vastgesteld. Het gaat hierbij om uit het buitenland overgenomen grenswaarden waarvoor de Subcommissie MAC-waarden van de SER op eigen initiatief heeft geadviseerd zonder betrokkenheid van de Commissie WGD. Dergelijke waarden worden door SZW als bestuurlijke grenswaarden vastgesteld.

De subcommissie gaat daarbij uit van de grenswaardenlijsten van Duitsland, Groot-Brittannië en Zweden. Voor deze drie landen is gekozen omdat zij een werkwijze voor de vaststelling van grenswaarden volgen die op dit moment in grote lijnen overeenkomt met de Nederlandse werkwijze.

Niet uit te sluiten valt dat door internationale samenwerking in de toekomst ook van grenswaardenlijsten van andere landen gebruik zal worden gemaakt.

Werkwijze Subcommissie MAC-waarden

De subcommissie onderscheidt naar gelang de herkomst van de te toetsen grenswaarde een aantal werkprogramma's. De subcommissie betreft werkgevers- en werknemersorganisaties, maar ook brancheorganisaties, Arbodiensten en ander organisaties bij haar werkzaamheden. De brancheorganisaties en Arbodiensten en overige organisaties worden in de gelegenheid gesteld aan te geven voor welke stoffen zij betrokken willen worden bij de haalbaarheidstoets van de subcommissie.

Deze organisaties worden ook betrokken bij de haalbaarheidstoets voor overname van buitenlandse grenswaarden.

Haalbaarheidstoets

Het is belangrijk dat goede informatie uit de praktijk wordt verkregen over de haalbaarheid van voorgestelde grenswaarden. Als geen reacties worden ingediend gaat de Subcommissie MAC-waarden ervan uit dat de voorgestelde grenswaarden acceptabel zijn en dat de betrokken bedrijven niet voor onoverkomelijke problemen worden gesteld. De subcommissie zal dan adviseren de getoetste grenswaarde in te voeren.

Voor het verzamelen en verstrekken van informatie over de haalbaarheid van de invoering van een voorgenomen wettelijke grenswaarde (op basis van adviezen van de Gezondheidsraad en de SCOEL/EU) is een formulier ontwikkeld dat door bedrijven kan worden ingevuld.

Verder is een opzet voor een rapportage door branches opgezet.

Grenswaarden (waaronder MAC-waarden) mogen niet als toelaatbare waarden worden beschouwd maar als een uiterste bovengrens, die in elk geval niet mag worden overschreden. De overheid beschouwt een overschrijding van een MAC-waarde als overtreding. Als in een werksituatie sprake is van blootstelling onder de MAC-waarde, dan betekent dat nog niet dat het bedrijf aan zijn zorgplicht heeft voldaan. In feite moet een bedrijf een politiek hebben gericht op een situatie die lager ligt.

Mac waarde en Arbeidsomstandighedenwet

Iedere werkgever moet krachtens de Arbowet vooraf beoordeling van de blootstelling aan gevaarlijke stoffen maken. Dit moet gebeuren door metingen op de werkplek of door beoordeling van metingen die zijn gedaan op een overeenkomstige werkplek elders.

Als voor de desbetreffende stof geen grenswaarde van overheidswege is vastgesteld, volstaat toetsing volgens diezelfde systematiek aan een door de werkgever vast te stellen waarde (de bedrijfsnorm), die naar de huidige stand van wetenschap en inzicht als een veilige blootstellinggrens kan worden beschouwd. Bij blootstelling aan een combinatie van stoffen waarvan bekend is dat de afzonderlijke componenten dezelfde toxische werking hebben op eenzelfde orgaansysteem, geldt bij toetsing de zogenaamde additieregel, voor het vaststellen van de waarde waaraan wordt getoetst. Bij de additieregel moet de som van alle afzonderlijke blootstellingssituaties, als fractie van de afzonderlijke grenswaarden, kleiner zijn dan 1. Met andere woorden: $(C1: mac1) + (C2: Mac 2) + (C3: mac 3) + (Cn: Mac n) < 1$

De Arbeidsinspectie en de NEN 689 (leidraad voor de bepaling van de blootstelling aan stoffen op de werkplek) gaan uit van een maximum van 10% van de MAC-waarde. Met andere woorden: als men in een arbeidssituatie boven dit niveau uitkomt zal de arbeidsinspectie eisen dat er maatregelen worden genomen. De redenatie daarbij is als volgt: in een MAC-waarde is geen rekening is gehouden met omstandigheden als lichamelijk zware arbeid, verschillen tussen mensen onderling en situatie waarin blootstelling is aan mengsels van stoffen, huidblootstelling, langer werken dan 40 uur. Daarnaast speelt de meetmethode een rol: als er een (1) meting verricht is, is natuurlijk de representatie van de feitelijke situatie minder betrouwbaar dan wanneer er over de tijd tientallen metingen verricht zijn. Als onder slechte omstandigheden een concentratie van 10% van de norm wordt gemeten is de kans klein dat de norm wordt overschreden. Als meer dan 10% van de norm wordt gemeten, moeten herhalingsmetingen worden uitgevoerd.

Natuurlijk kan men niet zomaar stellen dat onder de MAC-waarde werd gewerkt. Metingen moeten daarover uitsluitsel geven. Er is een arbobeleidsregel die verwijst naar een NEN-norm (NEN 689) waarin staat wanneer hoe vaak moet worden gemeten.

Daaruit wordt duidelijk: aan een goede meting worden hoge eisen gesteld; en: 1 meting is geen meting. Tenzij de uitkomst van de meting (gedaan onder de slechts denkbare omstandigheid op de werkplek) onder 10% van de MAC-waarde ligt.