
Piekblootstelling aan organische oplosmiddelen

Pagina gereserveerd voor aanbiedingsbrief

Piekblootstelling aan organische oplosmiddelen

aan:

de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Nr 1999/12, Den Haag, 5 augustus 1999

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Piekblootstelling aan organische oplosmiddelen.

Piekblootstelling aan organische oplosmiddelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/12

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on Peak exposures to organic solvents.

Peak exposures to organic solvents. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/12

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-269-8

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 13

1 Inleiding 17

1.1 Vluchtige organische oplosmiddelen 17

1.2 Chronische toxische encefalopathie (CTE) of organisch psychosyndroom (OPS) 18

1.3 Limietwaarden voor oplosmiddelen 18

1.4 Adviesaanvraag en commissie 19

2 Chronische toxische encefalopathie (CTE) 21

2.1 Verschijnselen 21

2.2 Diagnose 22

2.3 Ernst en risico's 22

3 Neurotoxiciteit bij piekblootstelling 25

3.1 Het TNO-rapport 26

3.2 Conclusies uit het TNO-rapport 28

4 Arbeidshygiëne 31

4.1 Naleving van richtlijnen 31

4.2 Meten van piekblootstelling 32

4.3 Normen voor piekblootstelling 33

5 Beschouwingen en conclusies 35

5.1 CTE door piekblootstelling 35

5.2 Toxicologisch onderzoek 36

5.3 Piekblootstelling in de praktijk 36

5.4 Modelstudies 37

5.5 Conclusies 37

Literatuur 41

Bijlagen 43

A De adviesaanvraag 45

B De commissie 47

C TNO report V98.843 49

Samenvatting

Blootstelling aan vluchtige organische oplosmiddelen tijdens het werk kan chronische toxische encefalopathie (CTE) veroorzaken, met een ziektebeeld dat wordt gekenmerkt door geheugenstoornissen, verminderd concentratievermogen, mentale traagheid, vermoeidheid, hoofdpijn, depressiviteit en prikkelbaarheid. CTE wordt ook aangeduid als organisch psychosyndroom of OPS. De naam CTE wordt hier gebruikt omdat deze niet alleen naar het effect chronische encefalopathie verwijst, maar ook naar de toxische oorzaak. Vluchtige organische oplosmiddelen bestaan uit koolwaterstoffen inclusief geoxygeneerde en gehalogeneerde verbindingen. Veel organische oplosmiddelen op de markt zijn mengsels die speciaal worden gemaakt om te worden verwerkt in verf, inkt, lijmen en schoonmaakmiddelen en andere producten.

De aandoening CTE werd voor het eerst beschreven in de Scandinavische literatuur bij schilders, automonteurs, metaalarbeiders en werkers in de scheepsbouw aan het eind van de jaren zeventig. Het biologisch mechanisme dat de relatie tussen blootstelling aan oplosmiddelen en het ontstaan van CTE kan verklaren, is niet opgehelderd. Op dit moment zijn arbeidstoxicologen het er wel over eens dat chronische blootstelling aan concentraties beneden de MAC-waarde het ontstaan van CTE niet bevordert. Dit blijkt uit de gezondheidskundige evaluaties van de toxicologische en neurotoxicologische gegevens van een aantal individuele oplosmiddelen. Uit epidemiologisch onderzoek bij werkers in de betrokken beroepsgroepen blijkt dat vaak melding wordt gemaakt van een dronken gevoel tijdens en direct na de blootstelling aan hoge concentraties van oplosmiddeldampen.

Op basis hiervan wordt het mogelijk geacht dat kortdurende hoge blootstelling, ook wel piekblootstelling, een belangrijke factor zou kunnen zijn die tot CTE leidt.

Het bovenstaande was voor de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aanleiding de Gezondheidsraad advies te vragen over de mogelijke implicaties van piekblootstelling aan dampen van organische oplosmiddelen, speciaal in verband met het ontstaan van CTE. Het gaat hier ook om de vraag of een beperking van de piekblootstelling gewenst is en of er een algemene methode is aan te geven voor het berekenen van kortdurende limietwaarden voor oplosmiddeldampen. Tegelijkertijd heeft de staatssecretaris TNO Voeding te Zeist gevraagd om ten behoeve van dit advies een literatuuroverzicht te maken over piekblootstelling en het optreden van CTE. Dat literatuuroverzicht is als bijlage aan het advies toegevoegd. Het bevat de relevante informatie over experimenten met vrijwilligers, epidemiologisch onderzoek, de gezondheidseffecten gevonden bij lijmsnuiers, dierexperimenteel onderzoek en het optreden van piekblootstelling tijdens het werk. Daarenboven voerde TNO fysiologische farmacokinetische modelstudies (zogenoeten PBPK-studies) uit voor de mens met vier belangrijke oplosmiddelmoleculen.

De algemene conclusie in het TNO-rapport bevestigt dat er geen gegevens zijn die specifiek de relatie tussen piekblootstelling aan oplosmiddeldampen en het ontstaan van chronische neurotoxische effecten zoals CTE kunnen verklaren. Uit de gegevens over de arbeidshygiëne blijkt dat piekblootstelling mogelijk is en dat de hoogste concentratie van de oplosmiddeldamp in de piek tot meer dan tienmaal de MAC-waarde kan oplopen. PBPK-studies laten zien dat piekconcentraties met een zekere traagheid ook in het bloed en de hersenen optreden. De publicaties over lijmsnuiers duiden op een mogelijke relatie tussen de directe acute fysiologische gevolgen van het opsnuiven van het oplosmiddel uit de lijm en ernstige chronische neurologische gevolgen. De bij lijmsnuiers waargenomen chronische effecten zijn echter veel ernstiger dan de CTE-verschijnselen die zich bij de getroffen beroepsgroepen voordoen.

De commissie leidt hieruit af dat het waarschijnlijk is dat er een verband bestaat tussen piekblootstelling aan organische oplosmiddeldampen en dat de ontwikkeling van CTE, hoewel een verklarend biologisch mechanisme voor dit verband ontbreekt. Deze veronderstelling, hoe waarschijnlijk ook, kan op grond van de beschikbare gegevens worden bewezen noch ontkend. Ook als vast zou staan dat piekblootstelling tot CTE leidt, blijft het onduidelijk of dit komt door de hoogte van de concentratie in de piek of door de totale dosis tijdens de kortdurende hoge blootstelling. Het feit dat de meeste oplosmiddelen bestaan uit mengsels van vluchtige organische stoffen en de waarschijnlijkheid dat er verschillen zijn in de individuele gevoeligheid voor oplosmiddeldampen bemoeilijken de interpretatie van de gegevens. De commissie meent dat piekblootstelling moet worden opgevat als een mogelijk belangrijke additionele vorm van blootstelling en dus dat reductie van die bron kan bijdragen aan vermindering van het risico op CTE.

De commissie adviseert het bestaande voorschrift voor kortdurende blootstelling in de richtlijnen van de Arbeidsinspectie als volgt te preciseren:

- een piekblootstelling is een gemiddeld hoge blootstelling over een periode van 15 minuten
- een piekblootstelling hoger dan tweemaal de MAC-waarde mag niet voorkomen
- binnen een piekblootstelling mogen zich geen momentane concentraties hoger dan tienmaal de MAC-waarde voordoen
- er mogen niet meer dan vier piekblootstellingen per dag optreden, en de periode daartussen dient minimaal één uur te bedragen.

De commissie beveelt aan de karakteristieke patronen van piekblootstelling aan oplosmiddeldamp in de verschillende beroepen nauwkeuriger te onderzoeken. Beter begrip over de mogelijke oorzaken van CTE, bijvoorbeeld het optreden van piekblootstelling, kan zowel de leiding van een bedrijf als de arbeiders helpen blootstelling te voorkomen. De commissie vindt tijdige diagnose van vroege CTE-verschijnselen bij werkers gewenst, ter voorkoming van de verdere ontwikkeling van CTE. Dit is vooral van belang voor personen met een verhoogde gevoeligheid. Nader onderzoek naar het biochemische gedrag van combinaties van oplosmiddelen in het menselijk lichaam, bijvoorbeeld met PBPK-studies, kan het inzicht in het mechanisme dat leidt tot neurotoxicologische effecten ten gevolge van piekblootstelling aan oplosmiddelmengsels, inclusief CTE, vergroten.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Peak exposures to organic solvents. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/12

Exposures at work to volatile organic solvents may cause chronic toxic encephalopathy (CTE), a disease characterised by brain disturbances, concentration loss, fatigue, mental inertia, headache, depression and irritability. Volatile organic solvents are a vast class of hydrocarbons, including oxygenated and halogenated compounds. Many of the solvents on the market are mixtures specially produced for the different outlets such as paints, inks, glues, cleaning agents and many others.

The occurrence of CTE was first described in Scandinavian literature for painters, car mechanics, metalworkers and workers in the boat building industry in the late 1970's. The biological mechanism explaining the relationship between solvent exposures and the development of CTE has not been elucidated. At present there is consensus among occupational toxicologists that chronic exposures to concentrations below the occupational exposure limits (OEL's) will not enhance the risk of developing CTE. This is in agreement with the results of the toxicological and neurotoxicological assessments made for the main components in organic solvents. Epidemiological studies on workers from the relevant professions often report experiences like 'feelings of drunkenness' directly following exposures to organic solvents. On this basis it has been hypothesised that repeated short-term high exposures (so-called peak exposures) may be an important factor in the development of CTE.

In this light the State Secretary for Social Affairs and Employment requested the Health Council to report on the implications of peak exposure to organic solvent vapours, in particular in relation to the development of CTE, whether a limitation of peak exposure

is necessary and whether there exists a generic methodology to determine short-term limit values that may assist in limiting the risks of peak exposures. The TNO Food and Nutrition Organisation was requested to report on latest developments in the literature on peak exposure and the development of CTE. The TNO report has been attached to the present report as an appendix. It provides relevant information on experiments with human volunteers, on epidemiological studies, on health effects with glue-sniffers, on animal studies, and on the occurrence of peak exposures to solvent vapours at work. In addition physiologically based pharmacokinetic modelling was carried out to describe the biochemical fate of four important solvent molecules in the human body (so called PBPK studies).

The overall conclusion in the TNO report confirms the premise that data that could explain specifically the relationship between peak exposures to organic solvent vapours and the occurrence of chronic neurotoxicological effects, including CTE, are not available. Occupational hygiene data show that peak exposures for solvent molecules do occur and the maximum concentration in the peaks sometimes are ten times or more the existing OEL limits. PBPK studies show the internal concentrations of a substance in blood and the brain follow the development of the external concentration with a certain lag-time. Information obtained on glue-sniffers indicate there could be a relationship between acute physiological effects immediately following sniffing of solvents from the glue and the development of chronic neurological effects. With glue-sniffers the health effects are much more serious than the CTE effects observed in workers.

The committee concluded there probably is a relationship between peak exposures to organic solvents and the development of CTE, however a biological mechanism explaining this relationship is not available. This assumption, however plausible, can neither be denied nor accepted on the basis of the available information. In case peak exposures clearly cause CTE it still is not clear whether the total dose or the maximum concentration determines the development of CTE. Further complicating factors in the interpretation of the available data are the complex composition of many solvents and differences in susceptibility of individuals to exposure to organic solvents. Notwithstanding the committee is of the opinion that peak exposures would provide an important additional source of exposure to organic solvents and its reduction may contribute to the reduction of the risk for CTE.

The committee recommends to further specify the present guidance on short-term exposure in the guideline of the Labour Inspectorate:

- a peak exposure should be defined as the mean exposure over a period of 15 minutes
- a peak exposure above two times the OEL value should not occur
- within a peak exposure the maximum concentration should not exceed a value of ten times the OEL-value

- during a working day the number of peak exposures should be limited to only four and the interval between two peak exposures should at least be one hour.

The committee advises to study more closely the characteristic exposure patterns for solvent vapours in the different professions. Better understanding of the causes of CTE such as the development of peak exposures, could help the management as well as workers in preventing exposures. The committee is of the opinion that attention should be given to early diagnosis of symptoms of CTE among workers, to prevent further development of CTE. This may be important for those with a higher susceptibility. PBPK studies on the relationship between peak exposures and the biochemical fate of the components of a solvent mixture in the body fluids of the human body could help in understanding the mechanisms that may lead to neurotoxicological effects, including CTE.

Inleiding

1.1 Vluchtige organische oplosmiddelen

Vluchtige organische oplosmiddelen zijn chemische producten die twee belangrijke eigenschappen gemeen hebben, namelijk een hoog vetoplossend vermogen en een relatief hoge vluchtigheid. Zij worden toegepast in verf, inkt, lijm, e.d. en als ontvettings-, schoonmaak- of oplosmiddel in nijverheid en industrie, maar ook in het huishouden. De groep vluchtige organische oplosmiddelen bestaat uit koolwaterstoffen (alkanen, cycloalkanen, alkenen en aromaten), chloorhoudende en enkele broomhoudende koolwaterstoffen en zuurstofhoudende koolwaterstoffen (alcoholen, aldehyden, ketonen, ethers, esters en combinaties daarvan) met kookpunten tot maximaal 220 °C.

Organische oplosmiddelen worden naar behoefte van de gebruiker en naargelang de wijze van productie als zuivere stof (dat wil zeggen in zuiverheden van 90% of meer) of als mengsel op de markt gebracht. Verwerkt in eindproducten maken ze deel uit van vaak zeer complexe mengsels van chemische stoffen. Daarom is het moeilijk uit het type product direct af te leiden om welke stoffen het gaat. Met de ontwikkeling van de chemie zijn daarenboven velerlei producten ter beschikking gekomen van uiteenlopende samenstelling. Door verschillen in productiewijze en uitgangsstoffen is het waarschijnlijk dat veel stoffen betrokken zijn bij de blootstelling van werkers aan organische oplosmiddelen.

Vluchtige organische oplosmiddelen worden voor uiteenlopende doeleinden gebruikt, in de meeste gevallen met de bedoeling dat uiteindelijk het oplosmiddel geheel of gedeelte-

lijk verdwijnt door verdamping. Bij ambachtelijke toepassing van verven, inkten of lijmen voltrekt de verdamping zich in de ruimte waarin de producten worden toegepast. In veel situaties worden de producten als onderdeel van een industrieel proces gebruikt. Dan is het mogelijk door speciale maatregelen de verdamping te beheersen, waardoor hergebruik mogelijk wordt en ook de blootstelling kan worden beheerst. Bij de ambachtelijke toepassing is het terugwinnen van oplosmiddeldamp in het algemeen niet mogelijk terwijl het vaak moeilijk is speciale maatregelen te nemen om blootstelling te voorkomen, uitgezonderd ventilatie of werken in de buitenlucht.

Het optreden van gezondheidsschade door blootstelling aan oplosmiddeldampen heeft, samen met het risico van smogvorming ten gevolge van de aanwezigheid van vluchtige koolwaterstoffen in de atmosfeer, geleid tot de ontwikkeling van oplosmiddelarme producten en alternatieven op waterbasis, zoals speciale verven en lijmen. Een bepaald gehalte organisch oplosmiddel blijft echter nodig willen deze producten bruikbaar zijn.

1.2 Chronische toxische encefalopathie (CTE) of organisch psychosyndroom (OPS)

OPS is in Nederland de gebruikelijke term voor chronische toxische encefalopathie (CTE), een aandoening die wordt gekenmerkt door geheugenstoornissen, verminderd concentratievermogen, vermoeidheidsverschijnselen, emotionele instabiliteit, depressiviteit en prikkelbaarheid en die wordt veroorzaakt door blootstelling aan bepaalde neurotoxische stoffen. De term OPS is afkomstig uit de psychiatrie. Het bijvoeglijk naamwoord 'organisch' wijst op het organisch karakter van het ziektebeeld. In het spraakgebruik wordt de term OPS uitsluitend geassocieerd met blootstelling aan vluchtige organische oplosmiddelen. Het optreden van OPS is ook beschreven in relatie tot andere stoffen, bijvoorbeeld voor excessief alcoholgebruik en voor blootstelling aan bepaalde bestrijdingsmiddelen, metalen en metaalverbindingen. Ook zijn er niet-toxische oorzaken van OPS, bijvoorbeeld hersentrauma of psychische problemen. Een gezwel in de hersenen of een hersenkneuzing kan eveneens klachten geven die passen bij OPS. Daarom verdient de naam chronische toxische encefalopathie (CTE) de voorkeur in dit advies waar wordt gesproken over de relatie tussen blootstelling aan toxische agentia en het optreden van de aandoening in kwestie. In hoofdstuk 2 gaat de commissie nader in op deze aandoening.

1.3 Limietwaarden voor oplosmiddelen

Het is van oudsher bekend dat werken met organische oplosmiddelen kan leiden tot klachten over irritatie van de ogen, keel en neus. Ook is, voornamelijk bij het toepassen

van de middelen in gesloten ruimten, geklaagd over een dronken gevoel tijdens en na de blootstelling mogelijk ten gevolge van de narcotische werking van sommige oplosmiddelen. Al in de jaren veertig werden hiervoor limietwaarden in de vorm van TLV-waarden (threshold limit values) geadviseerd door de ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Sommige van deze waarden zijn gebaseerd op de resultaten van dierexperimenteel onderzoek, inclusief neurotoxicologisch onderzoek, en andere, speciaal die voor oplosmiddelen die als mengsels worden toegepast — zoals *white spirit* — op de irriterende eigenschappen van deze producten. In de loop der tijd nam de toxicologische kennis toe, voornamelijk voor producten die als zuivere stof op de markt zijn. Voor deze stoffen worden in Nederland MAC-waarden (maximaal aanvaarde concentraties op de werkplek) vastgesteld. In het adviesproces dat leidt tot een MAC-waarde maakt de Gezondheidsraad een evaluatie die uitmondt in een gezondheidskundige advieswaarde aangeduid met de internationaal gangbare term HBROEL (Health Based Recommended Occupational Exposure Limit).

Naast de normale MAC-waarde (MAC-TGG, de over de tijd gemiddelde maximaal aanvaarde concentratie bij een expositieduur tot 8 uur per dag en niet meer dan 40 uur per week) bestaat er een richtlijn van de Arbeidsinspectie. Deze richtlijn houdt in dat de gemiddelde blootstelling gedurende 15 minuten ten hoogste tweemaal de MAC-waarde mag bedragen. Zij werd ingevoerd met het oog op de beheersing van kortdurende hoge blootstelling. Daarnaast vigeert soms een MAC-C (ceiling- of plafondwaarde), die wordt gehanteerd voor stoffen met een duidelijke acuut toxische werking. Overschrijding van deze MAC-C waarde moet in alle gevallen worden voorkomen.

1.4 Adviesaanvraag en commissie

In zijn adviesaanvraag aan de Gezondheidsraad (zie bijlage A) wijst de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid op de mogelijke relatie tussen piekblootstelling aan vluchtige organische oplosmiddelen en het optreden van CTE. Dat vooral piekblootstelling kan leiden tot CTE is onder meer gesuggereerd door de Sociaal-Economische Raad in zijn advies over de preventie van CTE (SER97). De staatssecretaris vraagt de Gezondheidsraad of deze suggestie kan worden onderbouwd en, in verband daarmee, om advies over de wenselijkheid normen te stellen voor kortdurende blootstelling aan hoge concentraties van bedoelde oplosmiddelen. De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft een commissie ingesteld (zie bijlage B) die in het voorliggende advies de vragen van de bewindsman beantwoordt.

Ten behoeve van dit advies heeft de staatssecretaris door TNO Voeding een literatuurstudie laten verrichten naar het optreden van piekblootstelling en de mogelijke gevolgen daarvan. Het rapport van TNO, dat de basis vormde voor de discussies in de commissie, is als bijlage C bij dit advies gevoegd. De gevolgen van chronische blootstelling

aan verhoudingsgewijs lage concentraties oplosmiddelen komen noch in dat rapport noch in het voorliggende advies aan de orde.

Chronische toxische encefalopathie (CTE)

2.1 Verschijnselen

Het ziektebeeld CTE omvat verschijnselen zoals geheugenstoornissen, verminderd concentratievermogen, mentale traagheid, moeheid, hoofdpijn, depressiviteit en prikkelbaarheid. Het is progressief zolang blootstelling aan organische oplosmiddelen blijft bestaan. De klachten kunnen gaan optreden na jarenlang werken met producten die oplosmiddelen bevatten. Met epidemiologisch onderzoek is een relatie aangetoond tussen langdurige en intensieve blootstelling aan producten die oplosmiddelen bevatten en het optreden van CTE (Hag99, zie ook Bijlage C, paragraaf 3.1.1).

Publicaties over de relatie tussen blootstelling aan organische-oplosmiddeldampen en CTE verschenen in eerste instantie in de Scandinavische literatuur (voor een volledig overzicht zie o.a. Arl92 of Cas94). CTE bij patiënten die gedurende lange tijd met oplosmiddelen hadden gewerkt wordt in die literatuur onder meer beschreven voor arbeiders in de schildersbranche, automobielreparatiebranche, metaalindustrie en de bouw van pleziervaartuigen. De verschijnselen zijn in het algemeen ernstig en blijvend. In andere landen, waaronder Nederland, is vergelijkbaar onderzoek gedaan. De incidentie lijkt hier lager dan in de Scandinavische landen (Hoo94, zie ook 2.2). Mogelijk berust dit verschil op het hanteren van andere definities en criteria, speciaal voor die aangaande mogelijke verstorende factoren bij dergelijk onderzoek, zoals roken en alcoholgebruik (Hog94).

2.2 Diagnose

De diagnose encefalopathie wordt gesteld met behulp van gestandaardiseerde vragenlijsten en neuropsychologisch onderzoek. Om de relatie tussen CTE en blootstelling aan vluchtige organische stoffen te leggen, worden zowel een klinische als een beroepsanamnese afgenomen en vindt een neurologisch en een klinisch-chemisch bloedonderzoek plaats. Bij de anamnese zijn de geschiedenis van het klachtenpatroon, het verloop van de klachten gedurende een werkweek en de werkomstandigheden van groot belang. Bij de beroepsanamnese gaat het erom de arbeidsomstandigheden en vooral de arbeidsduur in verschillende beroepen in kaart te brengen om zo een indruk te krijgen over duur en aard van de blootstelling. Bij het neurologisch en gedragsonderzoek wordt zowel via lichamelijk onderzoek als met behulp van een gestandaardiseerde vragenlijst geprobeerd een objectief beeld van de klachten te verkrijgen. Klinisch-chemisch onderzoek heeft tot doel het soort encefalopathie zo mogelijk nader te typeren en andere mogelijke oorzaken uit te sluiten. De diagnose CTE in relatie tot organische oplosmiddelen wordt gesteld via een aantal stappen waarbij andere mogelijke oorzaken worden uitgesloten.

In opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid is een protocol ontwikkeld voor de systematische beoordeling van mogelijke CTE-gevallen (Laa95). Het omvat een procedure voor een multidisciplinaire evaluatie van de klachten, de blootstellingsgegevens en de testresultaten door een team bestaande uit een bedrijfsarts, een arbeidshygiënist, een neuroloog, een toxicoloog en een neuropsycholoog. Details van deze aanpak zijn beschreven door Hageman en collega's (Hag99). In het kader van het Solvent Team Project (SOL98) wordt dit protocol toegepast. Doel van het project is te komen tot een adequate diagnostiek en begeleiding van patiënten met CTE ten gevolge van blootstelling aan organische oplosmiddelen en andere neurotoxische stoffen. *Solvent teams* zijn gevestigd te Amsterdam en Enschede. In de eerste periode van de werkzaamheden van de *solvent teams* werden 249 mensen verwezen, van wie 229 op verdenking van CTE door oplosmiddelen. Van de 82 beoordelingen in het vervolgonderzoek was er bij 80 sprake van werken met oplosmiddelen. Bij 56 werd de diagnose CTE of een combinatie van de diagnose CTE en een andere diagnose gesteld.

2.3 Ernst en risico's

Encefalopathie kent naar de mate van ernst en duur van de klachten drie opeenvolgende stadia: neurastheen syndroom, matige CTE en ernstige CTE; met verschijnselen die respectievelijk dagen tot enkele weken, maanden tot meer dan een jaar dan wel jaren aanhouden. Het neurastheen syndroom is in het algemeen reversibel. Bij matige CTE kan verbetering intreden als de blootstelling stopt, maar vaak blijven cognitieve stoornissen

bestaan. Bij ernstige CTE gaat het om een chronische aandoening. Verschijnselen die duiden op een CTE-achtige aandoening worden vaak voorafgegaan door het regelmatig optreden van een dronken gevoel, hoofdpijn, vermoeidheid tijdens het werk en alcoholintolerantie in het algemeen. Deze verschijnselen nemen in de loop van de werkweek toe en worden gedurende het weekeinde of een vakantie minder.

De risicofactoren voor CTE schuilen in de werkomstandigheden, zoals de verblijfsduur, de omgevingstemperatuur, de frequentie en de hoogte van de blootstelling en de eigenschappen van de stoffen waaraan men werd blootgesteld. Deze kunnen worden verlaagd door beschermingsmaatregelen, zoals afzuiging, ventilatie en gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen.

Mogelijk bestaan er verschillen in de individuele gevoeligheid voor oplosmiddelen als gevolg van eerdere blootstelling of van genetische predispositie. Over deze mogelijkheid is echter niets met zekerheid bekend.

Neurotoxiciteit bij piekblootstelling

De literatuur over chronische neurotoxiciteit van oplosmiddelen is zeer uitgebreid. Over de rol van piekblootstelling als mogelijke oorzaak van gezondheidsschade is veel minder bekend, zoals bijvoorbeeld blijkt uit het ECETOC Technical Report No 70 (ECE96) met een overzicht van gegevens over de chronische neurotoxiciteit van 14 veel gebruikte organische oplosmiddelen. Een van de conclusies in dat rapport is: “Most solvent exposures in workplace applications consist of periods of high peaks interspersed by periods of little or no exposure, as evidenced by the frequent occurrence of acute symptoms of pre- or actual narcosis.” De veronderstelling dat een gevoel van dronkenschap of duizeligheid tijdens het werk zou kunnen wijzen op hoge piekblootstelling leidde tot de suggestie dat het geschetste blootstellingsscenario moet worden onderscheiden van de gelijkmatige chronische blootstelling gedurende het werk. Dit resulteerde vervolgens in meer aandacht voor de werkelijke blootstellingsconditie, met name voor piekblootstelling. Het in 1.3 genoemde literatuuronderzoek van TNO was speciaal daarop gericht.

TNO heeft de literatuurgegevens over kortdurende blootstelling van vrijwilligers, over de epidemiologie van CTE-verschijnselen bij werknemers die gedurende vele jaren tijdens hun werk zijn blootgesteld (inclusief vervolgonderzoek bij blootgestelde arbeiders en arbeiders die als gevolg van CTE werden afgekeurd), over effecten waargenomen bij lijmsnuiers (mensen die verslaafd zijn aan het opsnuiven van oplosmiddeldampen), en over proefdieronderzoek verzameld en in samenhang geanalyseerd. In dit hoofdstuk geeft de commissie een samenvatting van de belangrijkste bevindingen in de TNO-literatuurstudie en het besluit met de door TNO verkregen conclusies. Voor nadere informatie wordt verwezen naar het TNO-rapport in bijlage C.

3.1 Het TNO-rapport

3.1.1 Onderzoek met vrijwilligers

Het onderzoek met vrijwilligers diende om acute reversibele effecten van kortdurende blootstelling (20 minuten tot 7 uur) aan oplosmiddelen te bestuderen. Het ging niet om de blijvende effecten op het zenuwstelsel. De concentraties waren zo gekozen dat laatst bedoelde effecten werden voorkomen. Ook werden de concentraties tijdens het experiment zoveel mogelijk constant gehouden. Deze onderzoeken geven dus geen informatie over het effect van piekblootstelling en evenmin over een mogelijke relatie tussen acute reversibele effecten en het optreden van CTE.

3.1.2 Epidemiologisch onderzoek

De epidemiologische gegevens zijn voornamelijk afkomstig uit *case control* onderzoek. In deze onderzoeken wordt voor de betrokkene een blootstellingsindex (EI, *exposure index*) bepaald voor de gehele periode waarin hij of zij in het werk in contact is geweest met oplosmiddelen. In sommige gevallen zijn de werkelijke concentraties op de werkplek gemeten en geïncorporeerd in de EI. In de EI, die een maat is voor de blootstelling gedurende jaren, komt piekblootstelling in het geheel niet tot uitdrukking. De vele onderzoeken van patiënten met CTE geven sterke aanwijzingen voor het bestaan van een relatie tussen het optreden van neurologische en psychologische effecten en de blootstelling over langere tijd aan vluchtige organische verbindingen. In sommige publicaties wordt melding gemaakt van duizeligheid in de vorm van “gevoelens van lichte vergiftiging of dronkenschap” (ontleend aan de antwoorden op de vragen die de arbeiders zijn voorgelegd). Hieruit zou kunnen worden afgeleid dat piekblootstellingen regelmatig zijn voorgekomen.

3.1.3 Lijmsnuiers

Verslaafden aan het opsnuiven van oplosmiddelen (lijmsnuiers) stellen zich bloot aan zeer hoge concentraties vluchtige stoffen vanwege het narcotische en euforische effect. Het snuiven kan enige minuten tot ongeveer een uur duren. Uit de literatuur blijkt dat het hier gaat om stoffen als n-hexaan, toluen, methylbutylketon, methylethylketon en TRI (trichlooretheen). De voornamelijk acute blootstelling kan oplopen tot niveaus die vergelijkbaar zijn met concentraties tot veertig maal de MAC-waarde (en soms zelfs meer) en komt in de buurt van de verzadigingsconcentraties in de ingeademde lucht. Er is dus duidelijk sprake van piekblootstelling. Het is echter niet duidelijk of het acuut narcotisch

vermogen dat leidt tot het euforische effect direct gerelateerd mag worden aan de meer chronische neurologische effecten die bij deze verslaafden optreden. Deze effecten zijn onmiskenbaar ernstiger dan de meestal matige CTE als gevolg van blootstelling aan organische oplosmiddelen tijdens het werk.

3.1.4 *Arbeidshygiëne*

Het TNO-rapport bevat een overzicht van onderzoeksgegevens over het werkelijke concentratieverloop op de werkplek. Deze gegevens laten zien dat piekconcentraties hoger dan de MAC-waarde regelmatig kunnen vóórkomen. De hoogte en de duur van deze pieken hangen af van het soort werk en de arbeidscondities en verschillen per werkplek. Het gaat vaak om blootstelling aan meerdere stoffen afkomstig uit mengsels. In die gevallen bereikt de gecombineerde blootstelling gedurende korte tijd (enkele minuten) makkelijk een waarde van tien keer de samengestelde MAC-waarde voor de combinatie van deze stoffen, zonder die MAC-waarde over een periode van acht uur te overschrijden. Ook voor individuele stoffen wordt tijdens piekblootstelling de MAC-waarde soms aanzienlijk overschreden. In enkele gevallen overschreed ook het daggemiddelde de MAC-waarde (DeP98, Pre98).

3.1.5 *Proefdieronderzoeken*

Onderzoek met proefdieren laat zien dat oplosmiddelen acute en chronische neurofysiologische effecten geven, zoals veranderingen in het gedrag, in neurochemische variabelen en in de hersenfunctie. Er is echter geen proefdieronderzoek gedaan naar de gevolgen van piekblootstelling. Recente proeven naar de acute toxiciteit van enkele oplosmiddelen laten zien dat de geldigheid van de regel van Haber, die zegt dat het product van blootstellingsduur en -concentratie waarbij het toxicologisch effect gaat optreden constant is, niet altijd opgaat. Deze proeven laten zien dat bij extrapolatie zowel overals onderschattingen optreden. Indien bijvoorbeeld het chronische effect wordt geschat op basis van de resultaten van onderzoek naar de kortdurende blootstelling treedt een overschatting op (Bus97).

3.1.6 *Interne concentraties in bloed en hersenen*

De in deze paragraaf beschouwde gegevens zijn afkomstig van een TNO-onderzoek naar de relatie tussen blootstelling en het verloop van concentraties in bloed en hersenen met behulp van PBPK-modellen (PBPK staat voor: *physiologically based pharmacokinetic modelling*). Het is verricht voor vier stoffen, te weten styreen, toluen, TRI (trichloore-

theen) en PER (tetrachlooretheen). Deze zijn gekozen op basis van hun neurotoxiciteit, het kritisch effect waarop de gangbare MAC-waarden voor deze stoffen zijn gebaseerd.

De PBPK-studies laten zien hoe de interne concentratie in bloed en hersenen van een stof verloopt afhankelijk van de externe concentratie en de metabole omzetting in het lichaam. Verschillende stoffen worden met uiteenlopende snelheden geabsorbeerd en enzymatisch omgezet, zodat de relatie tussen de externe en interne concentratie 'stofspecifiek' is. Bij korte externe pieken (5 tot 10 minuten) met maxima beneden de MAC-waarde volgen de interne concentraties in bloed en hersenen met een zekere vertraging de externe concentratie. Bij maxima die duidelijk boven de MAC-waarde uitgaan kunnen de metabole omzettingssystemen in de lever verzadigd raken. In dat geval nemen interne concentraties meer dan evenredig toe. Er zijn aanwijzingen dat soms de gevormde metabole omzettingssystemen verantwoordelijk zijn voor het optreden van acute neurotoxische effecten en niet de oplosmiddelmoleculen zelf. Zo is in het geval van styreen het omzettingssysteem styreenoxide neurotoxisch. De PBPK-studies zijn echter niet verricht voor metaboliëten.

Een patroon van korte opeenvolging van externe piekblootstellingen zal kunnen leiden tot een opeenstapeling van de interne pieken, waardoor de concentraties van de stof of zijn metaboliëten in bloed en hersenen onevenredig kunnen stijgen. Welke invloed dit kan hebben op de ontwikkeling van CTE is niet bekend. Er zijn in de literatuur geen hierop gerichte onderzoeken beschreven.

In de PBPK-studies heeft TNO geen rekening gehouden met huidblootstelling en de effecten van een verhoogd ademvolume ten gevolge van zwaar werk. Ook is geen aandacht besteed aan het verloop van de interne concentraties van de verschillende componenten van oplosmiddelmengsels na piekblootstelling.

3.2 Conclusies uit het TNO-rapport

In het TNO-rapport wordt geconstateerd dat er vrijwel geen specifiek onderzoek is gedaan naar de relatie tussen fluctuerende blootstelling of piekblootstelling aan oplosmiddelen en het optreden van acute of chronische neurotoxicologische effecten, inclusief CTE.

De gegevens over de arbeidsomstandigheden laten zien dat regelmatig pieken optreden, met concentraties die kunnen oplopen tot zelfs tienmaal de MAC-waarde, afhankelijk van het soort werk en de beschermingsmaatregelen. Dit wordt bevestigd door uitlatingen van betrokkenen die werden opgetekend tijdens het epidemiologisch onderzoek.

De gegevens over de gevolgen van lijmsnuiven, waarbij verzadigingsconcentraties in het bloed en hersenen worden bereikt, wijzen op een relatie tussen de euforische en narcotische effecten van acute blootstelling en het optreden van chronische neurologische defecten.

Uit de PBPK-berekeningen voor de in 3.1.6 genoemde stoffen blijkt dat herhaalde piekblootstelling kan leiden tot meer dan evenredige verhoging van de interne concentraties in bloed en hersenen. In het algemeen volgen interne pieken de externe concentratie met een zekere vertraging. Niet aan alle relevante aspecten die invloed uitoefenen op het verloop van de interne concentratie kon in deze PBPK-studies aandacht worden besteed.

Op de belangrijke vraag of de interne dosis (gemiddelde concentratie vermenigvuldigd met de blootstellingsduur) of de hoogte van de interne concentratie (het maximum van de piek gedurende het concentratieverloop) dan wel beide bepalend zijn voor het optreden van CTE kan aan de hand van het literatuuronderzoek en de PBPK-studies geen antwoord worden gegeven.

Arbeidshygiëne

4.1 Naleving van richtlijnen

De blootstelling aan vluchtige stoffen tijdens het werk is enerzijds afhankelijk van de werkroutine en wordt anderzijds bepaald door calamiteiten. Continue productieprocessen leiden voornamelijk tot een weinig fluctuerende chronische blootstelling op een gemiddeld niveau dat ver onder de MAC-waarde kan worden gehouden. Dit geldt niet voor processen waarbij het oplosmiddel tijdens het werk verdampt, of voor korte taken zoals het schoonmaken van apparatuur met oplosmiddelen. Als geen speciale maatregelen worden genomen, kan de concentratie sterk toenemen. Hoge kortdurende concentraties kunnen ook optreden wanneer de MAC-waarde gemiddeld over acht uur niet wordt overschreden. In dit advies gaat het vooral om variërende blootstelling met hogere en lagere waarden die taakgebonden zijn. Paragraaf 3.1.2 van het TNO-rapport (bijlage C) bevat een overzicht van de relevante gegevens.

De commissie gaat er van uit dat arbeidshygiënische richtlijnen (zie 1.3) goed opgevolgd zullen worden op plaatsen waar men over voldoende informatie en deskundigheid beschikt en waar de noodzakelijke technische middelen aanwezig zijn. Soms zijn die voorwaarden slechts ten dele vervuld. Pas in de loop der tijd dringt het dan tot betrokkenen door dat piekblootstelling chronische effecten kan hebben. Men zou hier kunnen spreken van een glijdende schaal, beginnend bij de primaire producenten, de grote chemische bedrijven die de basisproducten maken, via de producenten van halfabrikaten, naar de nijverheidsbedrijven die de producten met oplosmiddelen toepassen. In kleine bedrijven aan het eind van die schaal wordt de aandacht voor gezondheidsbescherming tijdens

het werk vaak geheel overgelaten aan het individu. Voor een nadere beschrijving van de praktijk verwijst de commissie naar het advies 'Preventie Organisch Syndroom' van de Sociaal Economische Raad (SER97).

Voor de bescherming van betrokkenen kunnen op verschillend niveau maatregelen worden getroffen. Vervanging van gevaarlijke stoffen in producten (eliminatie van de bron) is uit preventief arbeidshygiënisch oogpunt het meest wenselijk, maar is niet altijd mogelijk. Het treffen van maatregelen op de werkplek zelf, zoals ventilatie, afzuiging en afscherming, is arbeidshygiënisch gezien het belangrijkste niveau en wordt bepaald door de hoogte en aard van de MAC-waarde. Het laagste niveau van preventie is het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen.

4.2 Meten van piekblootstelling

Het vaststellen van het verloop van piekblootstellingen is niet eenvoudig. In het algemeen wordt de concentratie gevolgd met enkele series kortdurende metingen van de dosis (tijd x concentratie), waarmee de dagelijkse spreiding kan worden geschat. Rappaport heeft aangegeven dat in het geval van log-normaal verdeelde kortdurende blootstellingswaarden het 95-percentiel van die kortdurende waarden maximaal 3,9 maal het rekenkundig gemiddelde over lange duur bedraagt (Rap88). Anders gezegd: ongeveer 95% van de gemiddelden over bijvoorbeeld 15 minuten op één dag blijft onder ongeveer viermaal het daggemiddelde. Zo'n berekening is zinvol wanneer kortdurende blootstelling willekeurig optreedt en dus niet door specifieke omstandigheden wordt bepaald. Levert echter een korte activiteit, bijvoorbeeld het verwisselen van een filter, verreweg de belangrijkste bijdrage aan de blootstelling dan is gericht meten van de blootstelling gedurende die werkzaamheid te prefereren. In dergelijke gevallen zal er immers geen sprake zijn van een log-normale verdeling van kortdurende meetwaarden.

Met absolute zekerheid vaststellen dat elke 'momentane' concentratie bij elke individuele werknemer gedurende de gehele werkdag onder een bepaalde waarde blijft, vraagt om het onafgebroken meten per individu. Er is apparatuur in ontwikkeling die een waarschuwingssignaal laat horen op het moment dat de concentraties op de werkplek een bepaalde grens overschrijden. Daarmee wordt het in de toekomst wellicht mogelijk de blootstelling direct te volgen. Door middel van de bestaande wijze van meten van het 8-uurs gemiddelde is het in bepaalde gevallen mogelijk een indruk te krijgen van het optreden van pieken boven een bepaalde grens. Dat gaat echter alleen op voor arbeidsomstandigheden die afhankelijk zijn van een bekende werkroutine. In dat geval kan, zoals hiervoor is toegelicht, uit het 8-uurs gemiddelde een redelijke indruk worden verkregen van de optredende pieken en de hoogte ervan. Bij wisselende arbeidsomstandigheden is dat echter niet mogelijk.

4.3 Normen voor piekblootstelling

In de bestaande wetgeving wordt onder kortdurende blootstelling verstaan: de gemiddelde concentratie over 15 minuten. De commissie ziet geen aanleiding om van deze omschrijving af te wijken, te meer omdat de interne concentratie in bloed en hersenen de externe piekblootstelling vrij direct volgt, zoals blijkt uit de in het vorige hoofdstuk beschreven PBPK-berekeningen. De richtlijn van de Arbeidsinspectie voor een bovengrens aan de 15-minuten waarde gelijk aan tweemaal de MAC-TGG ziet de commissie als redelijk. Deze grenswaarde ligt voldoende ver onder de concentratie waarbij neurotoxische effecten bij proefdieren zijn waargenomen voor een aantal belangrijke individuele organische oplosmiddelen. Binnen de gemiddelde waarde over 15 minuten kan de momentane concentratie aanzienlijk variëren. Het stellen van een additionele bovengrens aan de momentane concentratie is daarom aan te bevelen om acute neurotoxische narcotische effecten die bij erg hoge concentraties zouden kunnen optreden te voorkomen. Met een limiet van tien keer de MAC-waarde wordt naar de mening van de commissie voldoende afstand gehouden tot concentraties waarbij acute narcotische effecten kunnen gaan optreden. De commissie wil tevens rekening houden met een opeenvolging van piekblootstellingen die zou kunnen leiden tot een onevenredige verhoging van de interne concentraties (zoals uit de PBPK-studies blijkt).

Beschouwingen en conclusies

5.1 CTE door piekblootstelling

Beroepsmatige blootstelling gedurende vele jaren aan vluchtige organische oplosmiddelen van uiteenlopende samenstelling heeft CTE veroorzaakt bij mensen die veel met oplosmiddelen in aanraking zijn gekomen. Omdat het meestal gaat om een combinatie van stoffen en wisselende arbeidsomstandigheden is het tot nu toe niet mogelijk gebleken, behoudens enkele uitzonderingen, bijvoorbeeld voor n-hexaan en perifere neurotoxische effecten, het effect CTE aan specifieke stoffen toe te schrijven dan wel daarvoor een biologisch mechanisme aan te duiden. Het is nog onduidelijk welke stoffen of metaboliëten belangrijk zijn bij het ontstaan van CTE. Op dit moment zijn arbeidstoxicologen het erover eens dat overwegend gelijkmatige chronische blootstelling aan concentraties beneden de MAC-waarde het optreden van CTE niet kan verklaren. Dit blijkt uit de evaluaties van de toxicologische en neurotoxicologische informatie bij het opstellen van HBROEL's voor individuele oplosmiddelen.

De gegevens die de commissie ter beschikking staan, maken het aannemelijk dat piekblootstelling aan enkelvoudige oplosmiddelen of aan oplosmiddelmengsels een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van CTE. Een wetenschappelijk bewijs kan zij echter niet leveren. Het *case control* onderzoek en het *cohort* onderzoek verschaffen algemene informatie over blootstelling in de vorm van een blootstellingsindex (EI) en het optreden van CTE, maar geven geen nadere informatie over het werkelijke verloop van de blootstelling op korte termijn, dus over het optreden van piekblootstelling. Wel noemen patiënten regelmatig een dronken gevoel tijdens het werk als een direct gevolg van bloot-

stelling aan oplosmiddeldamp. Dergelijke constatering vinden bevestiging in de antwoorden die zijn gegeven op de vragen gesteld door de *solvent teams* (Hoe98). Dit dronken gevoel is waarschijnlijk het gevolg van piekblootstelling. Gegevens over de effecten bij lijmsnuiers ondersteunen het vermoeden dat CTE kan worden veroorzaakt door piekblootstelling en gerelateerd kan zijn aan de narcotische effecten van de dampen van oplosmiddelen. Voor het leggen van een directe relatie tussen de mate van blootstelling, in welke vorm dan ook, en CTE zijn de gegevens uit de literatuur, inclusief die over lijmsnuiers, ontoereikend. Ook over een mogelijke relatie tussen acute en chronische verschijnselen, die eveneens wordt verondersteld voor de gevolgen van het lijmsnuiers, is niets met zekerheid bekend.

5.2 Toxicologisch onderzoek

Uit psychometrisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers is gebleken dat effecten al optreden na een relatief korte blootstellingstijd. Dit ondersteunt het vermoeden dat piekblootstellingen verantwoordelijk zijn voor bepaalde acute reacties die zouden kunnen leiden tot chronische effecten zoals gevonden bij CTE-patiënten.

In dierexperimenten is aangetoond dat, na blootstelling aan oplosmiddeldampen, veranderingen in het psychomotorische en het aangeleerde gedrag optreden. Bij herhaalde blootstelling gaat de drempelwaarde voor deze effecten omlaag. Op den duur zijn er blijvende CTE-achtige veranderingen. Sommige van de waargenomen acute effecten worden in verband gebracht met de narcotische werking van oplosmiddeldampen. Deze waarnemingen lijken de veronderstellingen over de rol van piekblootstelling te ondersteunen.

De publicaties over toxicologisch onderzoek geven weinig inzicht in het concentratieverloop van de oplosmiddelcomponenten gedurende de blootstelling. Het vermoeden dat CTE voor een belangrijk deel wordt veroorzaakt door blootstelling aan steeds weerkerende hoge kortdurende concentraties (piekblootstelling) kan met de beschikbare gegevens niet worden bevestigd of weerlegd. Hiervoor is gedetailleerde informatie nodig over de maximum-concentraties en de duur van de blootstelling, de totale dosis van de piek en ook de frequentie waarmee pieken optreden. Alleen dan is het mogelijk de effecten te vergelijken met die van gelijkmatige chronische blootstelling.

5.3 Piekblootstelling in de praktijk

Bij het arbeidshygiënisch onderzoek, bijvoorbeeld naar de actuele concentraties op de werkplek zoals verricht door TNO (bijlage C, 3.1.2), is het momentane verloop van de concentratie gedurende een piekblootstelling niet nagegaan. Wel werden de beroepsgereleerde blootstellingsindices voor een kortdurende blootstelling van 15 minuten berekend voor verschillende beroepsgroepen. Deze variëren van 0,3 tot 15 maal de MAC-

waarde. Het gaat meestal om gecombineerde blootstelling aan verschillende stoffen tegelijk, afkomstig uit oplosmiddelmengsels.

5.4 Modelstudies

De resultaten van zogeheten PBPK-studies (zie 3.1.6 en bijlage C, 3.3) laten zien dat de interne stofconcentraties in bloed en hersenen de externe piekblootstelling volgen en afhangen van het specifieke metabolisme van een stof. Ook blijkt dat verzadiging van het betrokken metabolisme kan optreden en dat dit vervolgens leidt tot een extra stijging van de concentratie van de stof in lichaamsvloeistoffen. Bij een snelle opeenvolging van piekblootstellingen zal door een stapelingseffect een dergelijke verzadiging sneller worden bereikt. Met de PBPK-berekeningen is aangetoond dat metabole verzadiging niet optreedt bij blootstelling beneden de MAC-waarde.

Omdat in de PBPK-berekeningen geen rekening is gehouden met opname door de huid en met effecten van mengsels van vluchtige organische verbindingen, bieden de verkregen uitkomsten geen garantie dat in de praktijk van de arbeidssituatie in individuele gevallen geen gezondheidsschade zal kunnen optreden. Ook zijn verschillen in individuele gevoeligheid niet uit te sluiten.

5.5 Conclusies

De commissie concludeert dat de relatie tussen het ontstaan van CTE en piekblootstelling aan oplosmiddelen aannemelijk is, ook na het literatuuronderzoek en de PBPK-studies uitgevoerd door TNO Voeding te Zeist en mede gezien het complex van factoren dat CTE kan veroorzaken (zie 2.1 en 2.3). Het sluitende bewijs is echter niet geleverd. Een directe gezondheidkundige basis voor de normering van piekblootstelling is dus niet beschikbaar. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk of de dosis dan wel de maximale concentratie tijdens een piek maatgevend is voor het mogelijk ontstaan van CTE. De commissie is echter wel van mening dat piekblootstelling kan worden opgevat als een belangrijke vorm van blootstelling aan oplosmiddeldamp en dat reductie van die bron zal bijdragen aan vermindering van de kans op CTE. Normering van de kortdurende blootstelling is dus wenselijk.

Op grond van de huidige kennis komt de commissie tot de conclusie dat de bestaande voorschriften, zoals de limiet voor kortdurende blootstelling die door de Arbeidsinspectie wordt geadviseerd, slechts geringe bijstelling behoeven.

De eisen met betrekking tot piekblootstellingen op de werkplek zouden naar de mening van de commissie als volgt kunnen worden geformuleerd:

- een piekblootstelling is een gemiddelde hoge blootstelling over een periode van 15 minuten
- een piekblootstelling hoger dan tweemaal de MAC-waarde mag niet voorkomen
- binnen een piekblootstelling mogen zich geen momentane concentraties hoger dan tienmaal de MAC-waarde voordoen
- er mogen niet meer dan vier piekblootstellingen per dag optreden en de periode tussen twee piekblootstelling dient minimaal één uur te bedragen.

Een maximum van tweemaal de MAC-waarde als grens voor de gemiddelde concentratie over 15 minuten biedt voldoende bescherming en is vergeleken met de NOEL's* voor de neurotoxiciteit van de individuele oplosmiddelen naar de mening van de commissie duidelijk aan de veilige kant. Met een maximum van tienmaal de MAC-waarde voor de momentane concentratie wordt volgens de commissie voldoende afstand gehouden tot de concentraties die tot narcotische of andere acute neurotoxische effecten zouden kunnen leiden.

Naar het oordeel van de commissie biedt de bestaande richtlijn van de Arbeidsinspectie voldoende bescherming. Ze lijkt echter weinig effectief, gezien het feit dat gevallen van CTE zich blijven voordoen. De commissie vermoedt dat betrokkenen op de werkplek te weinig directe aandacht aan zelfbescherming of bescherming van hun werknemers geven of kunnen geven. Kennelijk schort het aan kennis, middelen en onafhankelijke controle op de naleving. Vooral in beroepsgroepen waar in de praktijk de aandacht voor de gezondheidsbescherming is overgelaten aan het individu kan dit een probleem vormen. De commissie adviseert om door middel van goede voorlichting, gebaseerd op gedegen kennis van de karakteristieke blootstellingspatronen, betrokkenen duidelijk te maken welke maatregelen zij moeten nemen. In het gehele gebied van toepassing van oplosmiddelen zijn de blootstellingspatronen slechts voor een klein aantal taken in kaart gebracht. Het verdient aanbeveling hieraan aandacht te besteden.

Tijdige herkenning van beginnende vormen van CTE door behandelende artsen en door bedrijfs- en verzekeringsartsen zou eveneens, zij het slechts secundair, een preventief effect kunnen hebben. Kennisvergroting bij genoemde beroepsgroepen kan hieraan bijdragen.

Verschillen in individuele gevoeligheid voor oplosmiddelen zijn niet uit te sluiten. Zolang tijdens het werk de individuele blootstelling niet voldoende kan worden gekwantificeerd, is het niet mogelijk vast te stellen of individuele gevoeligheid een belangrijke bepalende factor is bij het ontstaan van CTE.

* *No observed effect level*: hoogste blootstellingsconcentratie waarbij in een experiment met proefdieren of vrijwilligers geen toxicologische effecten zijn waargenomen.

Een extra moeilijkheid vormt het gebruik van mengsels van oplosmiddelen. De commissie meent dat, waar mengsels in het geding zijn, mag worden uitgegaan van het principe van additiviteit van overeenkomstige toxische effecten van de componenten van een mengsel. Niet voor alle componenten in deze mengsels is er een MAC-waarde. Voor het vaststellen van een grens aan de blootstelling aan mengsels zou men kunnen uitgaan van de meest bekende en bestudeerde componenten en aannemen dat de toxiciteit binnen een specifieke klasse van stoffen additief is. Een dergelijke aanbeveling is reeds lang geleden gedaan door de ACGIH (ACG96) en onlangs nader onderbouwd (ECE97). Onderzoek naar het effect van blootstelling aan mengsels van stoffen vindt de commissie belangrijk. Een eerste stap zou kunnen zijn het verrichten van PBPK-studies naar mengsels van bekende, toxicologisch goed onderzochte stoffen.

Het is de commissie bekend dat er gemakkelijk te hanteren meetinstrumenten worden ontwikkeld die een signaal afgeven wanneer een bepaalde concentratie op de werkplek wordt bereikt. Dergelijke apparatuur kan, na validatie, een praktisch hulpmiddel zijn bij de bescherming van betrokkenen.

Den Haag, 5 augustus 1999,
voor de commissie

dr W Rozenboom,
secretaris

prof. dr R Kroes,
voorzitter

Literatuur

-
- ACG96 American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1996. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH, 1996.
- Arl92 Arlien-Soborg P. Solvent Neurotoxicity. Boca Raton: CRC Press, 1992.
- Bus97 Bushnell PJ. Concentration-time relationships for the effects of inhaled trichloroethylene on signal detection behaviora in rats. *Fund Appl Toxicol* 1997; 36: 30-8.
- Cas94 Cassito MG, 1994. Intoxications of the nervous system; Part I. In: de Wolff FA, red. *Handbook of clinical neurology*, Volume 20.
- DeP98 De Pater AJ, Marquart J, Burgers AW. *Beheersmaatregelen in autoschadeherstelbedrijven*, 1998. In druk.
- ECE96 Ecetoc. *Chronic neurotoxicity of solvents*. Brussels: European Centre for the Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 1996; (Technical Report No. 70).
- ECE97 Special Report No. 13, 1997. *Occupational exposure limits for hydrocarbon solvents*. European Centre for the Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels.
- Hag99 Hageman G, van der Hoek JAF, van Hout MSE, e.a. *Chronische toxische encephalopathie*. In: van der Laan G, Pal TM, Bruynzeel DP, red. 'Beroepsziekten in de praktijk'. Amsterdam: Wetenschappelijke Uitgeverij Elsevier Bunge, 1999; in druk.
- Hoe98 Hoek JAF van der, van der Laan G, van Hout MSE en Hageman G, 1998. *Chronische toxische encefalopathie, de Solvent Team benadering*. *Tijdschr. v. Huisartsgeneeskunde* 1998; 15: 77-83
- Hog94 Hogstedt C. Has the Scandinavian solvent syndrome controversy been solved? *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 59-64.
- Hoo94 Hooisma J, Hanninen H, Emmen H, e.a. Behavioral effects of exposure to organic solvents in Dutch painters. *Neurotoxicol Teratol* 1993; 15: 397-406.
-

- Laa95 Laan G van der, van Dun RECS, Roos Y (Directoraat Generaal van de Arbeid, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid). Organisch Psychosyndroom door oplosmiddelen? Een protocol voor de diagnostiek. Den Haag: Sdu Uitgevers, 1995.
- Pre98 Preller EA, van Amelsfort M, de Pater AJ, e.a. Exposure to organic solvents during treatment of metal objects. Zeist: TNO Nutrition and Food Research Institute, 1998; (TNO Report V97.681).
- Rap88 Rapaport SM, Selvin S, Roach SA. A strategy for assessing exposures with reference to multiple limits. Appl Ind Hyg 1988; 3(11): 310-5.
- SER97 Sociaal Economische Raad. Preventie Organisch Psychosyndroom. Advies inzake beleid ter preventie van het organisch psychosyndroom. Den Haag: Sociaal Economische Raad, 1997; (Publ. 97/33).
- SOL98 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. Jaarverslag 1997, Solvent Team Project. Amsterdam: Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Coronel Instituut voor Arbeid, Milieu en Gezondheid AMC, 1998.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Peak exposures to volatile organic solvents in relation to chronic toxic encephalopathy;
TNO report V98.843

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 17 oktober 1997 ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad onderstaande adviesaanvraag (brief ARBO/AMIL/97/02309) van de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid:

In het kader van de lopende advisering van uw Raad inzake de gezondheidkundige basis voor grenswaarden voor stoffen op de werkplek verzoek ik u mij te willen adviseren over enkele aspecten met betrekking tot de schadelijkheid van kortdurende (zeer) hoge blootstelling aan organische oplosmiddelen in relatie tot het ontstaan van het Organisch Psycho Syndroom (OPS).

In een recent aan mij uitgebracht advies van de Sociaal-Economische Raad over mijn beleidsvoornemens ten aanzien van de preventie van OPS*, heeft de SER het aspect van blootstelling aan kortdurende, zeer hoge concentraties van oplosmiddelen aangekaart. Deze zogenaamde piekblootstellingen zijn mogelijk een belangrijke factor bij het ontstaan van OPS. Er zijn in toenemende mate wetenschappelijke signalen die wijzen op het gevaar van dergelijke piekblootstellingen voor het ontstaan van OPS, hoewel het mechanisme nog niet is opgehelderd.

In veel werksituaties zijn piekblootstellingen eerder regel dan uitzondering. De grenswaarden voor oplosmiddelen zijn, op een enkele uitzondering na, echter niet gericht op begrenzing van kortdurende hoge blootstellingen, maar gaan uit van een gemiddelde waarde over een 8-urige werkdag. Voor kortdurende (hoge) blootstelling hanteert de Arbeidsinspectie normaliter als richtsnoer dat blootstelling, als gemiddelde waarde over 15 minuten, de concentratie van tweemaal de grenswaarde als 8-uurs gemiddelde niet mag overschrijden. Dit richtsnoer is echter niet gebaseerd op gezondheidkundige overwegingen.

* Beleid ter preventie van het Organisch Psychosyndroom. Advies van de Commissie Arbeidsomstandigheden van SER. 15 mei 1997.

In concreto verzoek ik u mij te willen adviseren over de gezondheidskundige betekenis van piek-blootstelling aan oplosmiddelen in relatie tot het ontstaan van OPS.

Bovendien ontvang ik graag een advies over de wenselijkheid van normering van kortdurende hoge blootstelling aan oplosmiddelen, en de aanpak die hierbij zou kunnen worden gehanteerd. Hierbij denk ik bijvoorbeeld aan een generieke methode voor het vaststellen van grenswaarden voor kortdurende blootstelling aan oplosmiddelen door middel van het vermenigvuldigen van de bestaande 8-uursgemiddelde grenswaarden met een zekere (vaste) factor.

Ten behoeve van uw advisering zal mijn ministerie op korte termijn aan een wetenschappelijk instituut de opdracht verstrekken voor het schrijven van een document over deze materie. Deze onderzoeksopdracht zal in nauwe afstemming met u worden verleend; als contactpersoon ten aanzien van deze opdracht fungeert dezerzijds dr ir A Hollander van de directie Analyse en Onderzoek.

Uw advies zie ik graag in de loop van 1998 tegemoet.

De Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,
w.g. mr FHG de Grave.

De commissie

-
- dr R Kroes, *voorzitter*
hoogleraar toxicologie; Universiteit Utrecht
 - CLJ Braun, arts
bedrijfsarts, toxicoloog; AKZO, Arnhem
 - dr L van Bree
toxicoloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr PGI Ganzevles
chemicus en neuropsycholoog; Twents Psychiatrisch Ziekenhuis, Enschede
 - dr G Hageman, arts
neuroloog; Medisch Spectrum Twente, Enschede
 - drs LCMP Hontelez, *adviseur*
toxicoloog; Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag
 - dr B Kulig
toxicoloog; TNO Voeding, Zeist
 - ir J Marquart
arbeidshygiënist; TNO Voeding, Zeist
 - dr GMH Swaen
epidemioloog; Universiteit Maastricht
 - dr FA de Wolff
hoogleraar humane toxicologie, Universiteit Leiden
 - dr W Rozenboom, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

Bijlage

C

Peak Exposures to Volatile Organic Solvents in relation to Chronic Toxic Encephalopathy

TNO report V98.843

