

Toepassing en vergelijking van stationaire, persoonsgebonden en biologische monitoring

## Monitoring van beroepsmatige blootstelling aan Dimethylacetamide

P.J.A. Borm, Vakgroep Arbeidsgeneeskunde, RU Limburg, Maastricht  
L. de Jong, A. Vliegen, BGD Zuid-Limburg, Heerlen

*In dit artikel wordt de toepassing van een drietal arbeidshygiënische methoden, namelijk omgevingsmonitoring (stationair en persoonsgebonden) en biologische monitoring beschreven ter evaluatie van de blootstelling aan Dimethylacetamide (DMAC). Uit de studie blijkt dat nagevoel géén verband aanwezig is zowel tussen de twee omgevingsmethodieken als ook tussen omgevingsmonitoring en biologische monitoring. Ondanks de*

*variabele blootstelling bleek de fractie van de geïnhaleerde (week)dosis die omgezet wordt wel constant te zijn (13%, n = 6) met uitzondering van de twee personen met de laagste blootstelling (30%).*

*Eens te meer blijkt dat een combinatie van methodes een goede manier is om meer informatie over zowel werkplekstandigheden als de betreffende stof te weten te komen.*

### Summary

In a plant involved with handling and purely mechanical processing of prefabricated synthetic product, the exposure to dimethylacetamide was determined. Stationary monitoring, personal air monitoring and biological monitoring were applied to evaluate exposure. Personal exposure in breathing zone varied considerably as compared to a relatively constant level observed with stationary monitoring. No correlation between personal airborne exposure and excretion of monomethylacetamine in urine was detected during a full workshift (5 days).

The majority (n=6) of the workers studied (n=8) excreted about 13% of the calculated inhaled dose as metabolite in urine. For two workers this parameter was about 30%.

### Inleiding

Dimethylacetamide (DMAC, fig. 1) is een relatief onbekend oplosmiddel dat gebruikt wordt bij de produktie van plastics, polymeren synthetische vezels, lijmen en in zuiverings- en kristallisatieprocessen. Met 'relatief' onbekend wordt bedoeld de geringe 'bekendheid' die de stof geniet bij toxicologen, arbeidshygiënist en bedrijfsartsen in vergelijking tot de chemische analoge als formamides (bijvoorbeeld DMF, fig. 1) en een veel gebruikt functioneel analogon als koolstofdисульфide (CS<sub>2</sub>).

DMAC is een kleurloze vloeistof die gemiddeld bij 21 ppm wordt waargenomen door een olieachtige, verbrande aminegeur; 100% (geur) respons wordt echter pas bereikt bij ongeveer 50 ppm (Leonardos, 1969). De meeste landen, waaronder ook het ▶

Een uitgave van

NIA  
en

Kluwer

onze, hanteren grenswaarden op de werkplek van 10 ppm (35 mg/m<sup>3</sup>), met de kanttekening dat huidopname mogelijk is (MAC) of voorkómen moet woren (TLV). Recent verscheen een overzichtartikel waarin de biologische effecten van DMAC (en MMAC) aan bod komen (Kennedy, 1986) zodat hier volstaan wordt met een globale beschrijving van de voornaamste effecten. Naast een gering effect op de foetus gedurende organogenese bij ratten en konijnen (Kennedy, 1986; Stula, 1977; Thiersch, 1962) is het voornaamste effect bij chronische blootstelling van mens en (proef)dier leverbeschadiging (Horn, 1961; Kennedy, 1986 for review). Bij werkers blootgesteld aan DMAC concentraties tussen 20 en 25 ppm werd geelzucht geconstateerd, met de kanttekening dat de huidopname bij deze personen niet uitgesloten was (ACGIH, 1982).

Corsi (Corsi 1971) onderzocht 41 werkers die 2 tot 10 jaar waren blootgesteld aan DMAC en vond een aantal afwijkingen die wezen op een milde hepatotoxiciteit. Helaas had genoemde onderzoeker niet de beschikking over expositiegegevens om de leverbeschadiging te koppelen met concentraties in de omgevingslucht of met eventuele huidopname. De huidopname wordt in de praktijk zo significant geacht (Maxfield, 1977) dat geen enkele inhalatoire blootstelling toegelaten zou moeten worden wanneer huidcontact met (vloeibaar) DMAC optreedt (ACGIH-TLV'S, 1982).

Na opname wordt 4-12% van het DMAC gedemethyleerd tot het mono-

methyl derivaat MMAC (fig. 1). Ook het totaal gedemethyleerde product, acetamide, kan worden gevormd. Beide metabolieten zijn geïsoleerd en geïdentificeerd in urine van ratten na een subcutane dosis van DMAC (Barnes, 1972). Maxfield et al (Maxfield, 1977) verrichtten onderzoek bij vrijwilligers naar de uitscheiding van MMAC na blootstelling aan DMAC via inhalatie, huid en beide exposities gecombineerd. Gezien de door Maxfield beschreven huidopname van DMAC lijkt biomonitoring de meest betrouwbare methode om de totale opname op de werkplek te schatten. De reeds beschreven uitscheiding van MMAC in urine werd in deze studie dan ook gebruikt om na te gaan of er een relatie was tussen blootstelling aan DMAC op de werkplek en de metaboliet excretie in de urine. Deze studie vond plaats in een bedrijf dat een aangeleverd synthetisch product voornamelijk mechanisch verder bewerkt.

### Onderzoeksopzet

Het bedrijf in kwestie bewerkt via voornamelijk mechanische processen aangeleverde producten die van een tweetal leveranciers afkomstig zijn. Deze bewerkingen vinden in volcontinu dienst plaats (3 ploegen) van maandagochtend (07.00) t/m zaterdagochtend (07.00).

Uit de ploeg van 07.00-15.00 uur werden 6 mensen op vrijwillige basis geselecteerd. Bovendien werden 2 personen die in deeltijd (12.00-16.00 uur) werkten bij de inspectie van bewerkt product in de groep opgenomen. Vier personen, werkzaam in

de administratie van het bedrijf, vormden de controlegroep ten aanzien van de biologische monitoring studie en leverden ook vóór en ná het werk een urinemonster in (zie ook tabel 1). Alle deelnemende personen leverden bovendien de maandagochtend na het (expositie-vrije) weekend, een urinemonster in voor aanvang van het werk.

In tabel 1 staan een aantal gegevens over de functie, leeftijd, gewicht, roken en alcoholgebruik van deze personen gegeven. De 8 blootgestelde werkers werden gedurende 5 opeenvolgende dagen (maandag t/m vrijdag) gevraagd:

- zowel 's ochtends (voor aanvang van het werk) als 's middags (meteen na beëindiging van het werk) een urinemonster ('spot-sample') in te leveren;
- gedurende de werkdagen een personal air-sampler te dragen voor schatting van de luchtgebonden persoonlijke blootstelling aan DMAC. Gedurende de meetperiode stond bovendien in de grote produktiehal (50 × 100 × 6 meter) een MIRAN 1A infraroodspectrofotometer opgesteld die stationair de DMAC-concentratie bepaalde. Bovendien werden continu een aantal klimaatparameters vastgelegd.

### Stationaire monitoring

Om een indruk te krijgen van de hoogte en fluctuaties in de DMAC-concentratie in de produktiehal en de mogelijke samenhang met de klimaatcondities, werd een datalogger systeem gebruikt (MDL 1000, Mess & System Technik, W-Dld), waarmee elke 15 minuten een aantal gegevens werden opgeslagen: DMAC-concentratie, relatieve vochtigheid, lucht- en stralingstemperatuur en de windsnelheid. Alle opnemers bevonden zich op 1,1 m boven de werkvloer op een punt centraal in de hal. DMAC werd gemeten met een MIRAN 1A infrarood spectrofotometer bij een golflengte van 9,9 μm, een cellengte van 20,25 m en op een absorptieschaal van 0,1. Kalibratie van de MIRAN vond plaats met een gesloten kalibratiesysteem met een bekend volume (V = 5,64 l), waarbij een luchtpomp (Metal Bellows MB-41E) zorgt voor verdamping en circulatie van geïnjecteerde vloeistofsamples. Op deze manier werd een ijklijn gemaakt voor DMAC-concentraties tussen 2 en 60 ppm. De vergelijking voor de ijklijn onder deze omstandigheden is:

$$A = (3,205 \cdot X + 2,50) \cdot 10^{-3}$$

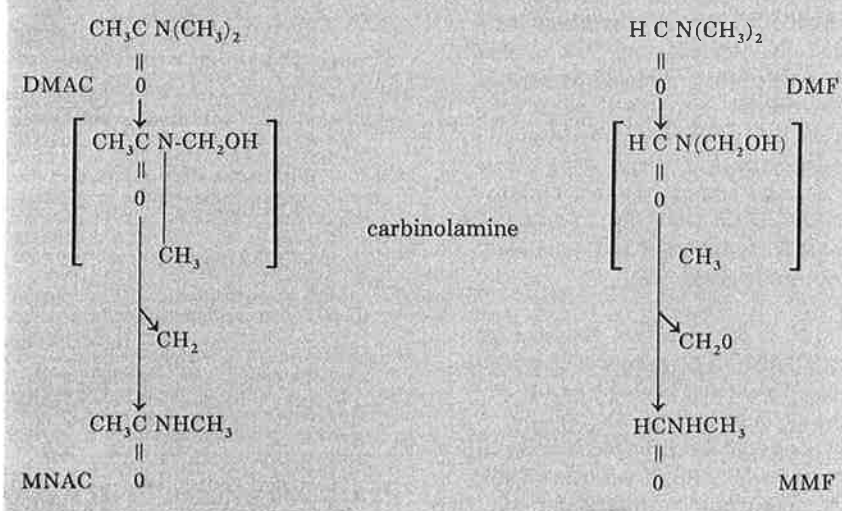
(corr. = 0,995)

waarin,

A de absorptie is in absorptie units

**Figuur 1**

Chemische structuurformules van dimethylacetamide (DMAC) en dimethylformamide (DMF) en de vorming van hun respectievelijke (hoofd)metabolieten via een intermediair carbinolamine (hydroxymethylanaloon).



X de concentratie DMAC in ppm. De nulinstelling van de MIRAN werd om de 8 hr. gecontroleerd en/of bijgesteld door het aanzuigen van omgevingslucht door een filter gevuld met 50% actief koolstof en 50% silicagel. De relatieve vochtigheid werd gemeten met een VAISALA HMI-14 vochtigheidsmeter, lucht- en stralingstemperatuur met koperconstantaan thermokoppels (direct aangesloten op de datalogger) en de windsnelheid met een hittedraad-anemometer (I = 175 mA) geleverd door IMG-TNO.

#### Personal monitoring

De DMAC-concentraties in de omgevingslucht voor schatting van de persoonlijke blootstelling werden gemeten volgens de betreffende NIOSH-procedure (NIOSH, 1982). Ongeveer 70 (of 35) liter lucht werd gedurende de werktijd door een silicagel-buisje (SKC Inc, Silicagel plain, 75/150 mg) gezogen door middel van een Dupont P4000 constant flow pompje (flow: 150 ml/min). De flow werd minimaal één maal per dag gecontroleerd en bijgesteld, als ook

voor aanvang van de nieuwe werkdag. Desorptie van DMAC vond plaats door het silicagel te mengen met 1,0 ml methanol en in afsluitbare potjes 30 minuten in een ultrasoonbad te laten trillen. Deze methanoloplossing werd vervolgens verdund in hexaan om een bruikbare concentratie voor de gaschromatografische analyse te verkrijgen (ongeveer 1:100).

De desorptie-efficiëntie was 96% voor DMAC onder bovenstaande condities. Het verdunde monster (0,2 µl) werd geïnjecteerd in een Carlo-Erba HRGC 5300 (Mega) gaschromatograaf, voorzien van een CP-SIL 5CB kolom (25 m × 0,32 mm, filmdikte 0,12 µm) door middel van on-column injectie. Als carrier-gas werd helium gebruikt (Ingangsdruk: 50 kPa), de injectie- en kolomtemperatuur waren 50°C, de detector (FID) temperatuur was 200°C. De retentietijd van DMAC onder deze condities is 4,5 minuten.

#### Urine opslag en analyse

De urinemonsters werden onmiddellijk ingevroren bij -20°C en nog dezelfde dag overgebracht naar een

-80°C diepvries, waar ze gedurende 1 maand lagen opgeslagen tot analyse.

Na ontdooien en centrifugeren werd MMAC bepaald door 5 µl van de heldere urine te injecteren op een Hewlett Packard 5700 A gaschromatograaf voorzien van een 150 cm × 1/8 inch kolom met als stationaire fase RVS/Chromosorb 103 (John Manville), 80/100 mesh. Deze methode is analoog aan die van Barnes & Henry (Barnes & Henry, 1974). De oven-temperatuur waren respectievelijk 250 en 200°C. Het gebruikte draaggas was helium (flow: 30 ml/min). Onder deze condities elueert het MMAC bij 6,6 min. De detectiegrens is 1 mg MMAC/1 urine.

Kreatinine van de urinemonsters werd bepaald in het klinisch chemisch laboratorium van het Ziekenhuis te Sittard, volgens de methode van Gorter (Gorter et al, 1955).

#### Resultaten

##### Stationaire monitoring van DMAC

In figuur 2 is het verloop van de DMAC-concentratie in de hoofdproductiehal gedurende de onderzoeksperiode weergegeven. Opmerkelijk genoeg worden concentraties bereikt die vrijwel continu boven de MAC-waarde (10 ppm) liggen. Opmerkelijk omdat, zoals eerder vermeld, het DMAC niet in het bedrijf zelf wordt gebruikt. In figuur 2 zien we dat een relatief constant niveau van ongeveer 14 ppm wordt opgebouwd binnen 4 à 5 uur na aanvang van de werkzaamheden na het produktieloze weekend. Een snel rekensommetje leert dat gedurende deze periode minstens 1,5 kg DMAC uit het produkt diffundeert door de mechanische behandelingen; minstens, omdat hierbij de ventilatie niet is meegerekend. Tussen de gemeten DMAC-concentraties en de gemeten klimaatparameters (omgevingstemperatuur, relatieve vochtigheid en windsnelheid) was geen (tijds) relatie aantoonbaar. Daarom wordt volstaan met een opsomming van de gemiddelde waarden en de range gedurende de meetperiode (tabel 2).

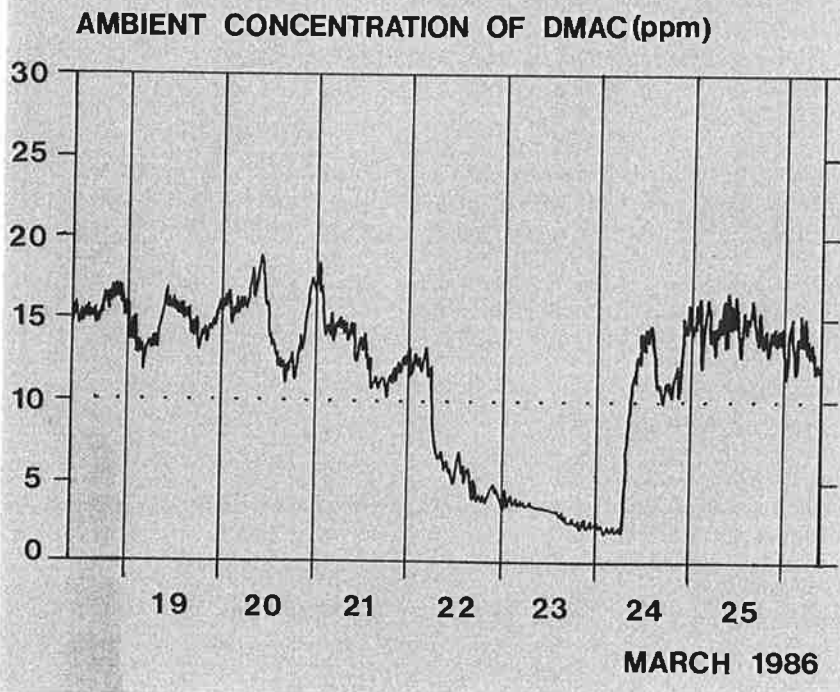
##### Personal monitoring van DMAC

In tegenstelling tot de relatief constante DMAC-niveaus gemeten met stationaire techniek (fig. 2), vonden we een grote spreiding onder de persoonsgebonden metingen tussen dagen en personen (zie tabel 3). De verzamelde data zijn log normaal verdeeld (gemiddelde: 14,0 ppm, SEM = 2,41; geometrisch gemiddelde: 6,0 ppm, SEM = 0,70). Een variantie-analyse op de oorspronkelijke of op ▶

**Figuur 2**

Het verloop van de DMAC-concentratie in de grote productiehal gemeten met een MIRAN 1A infrarood analyzer (Foxboro). Instel parameters:  $\lambda_{\max} = 9,9 \mu\text{m}$ , lengte = 20,25 m, range = 0,1 AU. De nulinstelling werd om de 8 uur gecontroleerd door een filter, gevuld met 50% silicagel en 50% (actief) koolstof (v/v) in de aangezogen luchtstroom te plaatsen.

De dalende lijn op 22 en 23 maart valt samen met het (produktieloze) weekend. Gedurende de werkweek vinden de bewerkingen plaats in vol-continu dienst van maandagochtend (07.00 uur) tot zaterdagochtend (07.00 uur). De verticale lijnen geven het begin van een nieuwe dag weer (0.00 uur).



de log-getransformeerde meetwaarden toonde aan dat er géén significante verschillen in blootstelling tussen personen of personen verzameld in functies (tabel 1) aanwezig waren. Wel vonden we een significante ( $P < 0,025$ ; ANOVA,  $df = 4$ ) dag-dag variatie voor de groep als geheel.

#### Biologische monitoring: bepaling van MMAC in urine

In tabel 4 staan de MMAC-concentraties in de verzamelde urinemonsters van de 8 blootgestelde werkers weergegeven, gecorrigeerd op kreatinine. Urinemonsters met een kreatinine-concentratie buiten de range van 0,5-3,5 g/l werden uitgesloten van verdere interpretatie. Er was geen significant verschil in kreatinine-concentratie tussen ochtend- en middag-monsters ( $P < 0,05$ ; gepaarde Student-test of de symmetrietoets van Wilcoxon).

De concentratie van MMAC in urine van de blootgestelden (1-8) vertoonde grote spreiding ( $25,2 \pm 14,3$  mg MMAC/l urine) in vergelijking met de controlegroep ( $1,25 \pm 0,39$  mg/l). De personen 1 t/m 6 (8-urige werkdag) vertonen een duidelijke opbouw van de MMAC-niveaus in urine naarmate de week vordert. Uit de verhouding van de MMAC-excretie binnen 24 uur ten opzichte van die tijdens de werkdag (8 uur) kunnen we afleiden dat een steady-state wordt bereikt na 2 à 3 dagen (ratio =  $24/8 = 3$ ). De gemiddelde MMAC-excretie bij deze steady-state is  $0,56 \pm 0,2$   $\mu\text{mol}$  MMAC/uur $\cdot\text{kg}$  (6 personen, dag 4 en 5,  $n = 12$ ). De gestage opbouw wordt eveneens geïllustreerd door een goede correlatie tussen de concentraties aan het eind van de werkdag en die aan het begin van de volgende ( $r = 0,78$ ,  $n = 26$ ). Alleen de 2 (vrouwelijke) werkers nr. 7 en 8 vertonen deze opbouw niet (tabel 4). Hierbij moet worden opgemerkt dat deze personen slechts 4 uur per dag werken in het bedrijf.

#### Verband tussen EM en BM?

De MMAC-uitscheiding blijkt niet gecorreleerd aan de 8-uur gemiddelde blootstelling aan DMAC. Dit geldt zowel voor de hoeveelheid MMAC uitgescheiden binnen dezelfde work-shift als de blootstelling, als voor de hoeveelheid binnen 24 uur na start van de blootstelling. Na het weekend was de concentratie MMAC dezelfde als op de maandag tevoren. Uit deze laatste eliminatieperiode werd de halfwaardetijd voor MMAC-uitscheiding in urine geschat op  $16 \pm 2$  uur ( $n = 6$ ).

Ondanks de variabele blootstelling zien we in tabel 4 dat de fractie van de totale (geïnhaleerde) dosis die

uitgescheiden wordt als MMAC ongeveer hetzelfde is voor alle blootgestelden. De cumulatieve excretie van MMAC werd berekend door het oppervlak onder de curve ( $\mu\text{mol}$  MMAC/mmol kreatinine 7 dagen) te vermenigvuldigen met de totale kreatinine-uitscheiding in 7 dagen. Hierbij werd aangenomen dat mannen 1,8 g en vrouwen 1,17 g kreatinine per 24 uur uitscheiden in de urine (Diem, 1976). De totaal opgenomen dosis (D) is het product van de alveolaire ventilatie ( $Q_{\text{alv}}$ ), de gemiddelde blootstelling in mol/liter (1

ppm =  $40,17$  nmol DMAC/liter) en de retentie van DMAC in de alveoli:

$$D = R \times Q_{\text{alv}} \times C_{\text{inh}} \times t$$

Hierbij werd aangenomen dat de retentie 100% is ( $R = 1$ ); voor de alveolaire ventilatie voor mannen en vrouwen bij licht werk werden respectievelijk 28,6 en 16,4 l/min genomen (Diem, 1976). Het tijdsinterval is de expositietijd (5 dagen gedurende 4 of 8 hr). Door de cumulatieve excretie van MMAC te delen op de totale dosis DMAC (beide in mol-eenheden) verkrijgen we fractie om-

**Tabel 1. Enkele gegevens van de geëxponeerde groep (persoon 1-8) en de controlegroep (persoon 9-12)**

Persoon	Geslacht (M/V)	Functie	Leeftijd (jaar)	Gewicht (kg)	R/NR	Alcoholconsumptie*
1	M	Operator A	24	77	NR	< 10
2	M		40	79	R	10-25
3	M		21	84	NR	< 10
4	M	Schoonmaker	40	60	R	< 10
5	V	Operator B	30	82	R	0
6	M	Operator B	20	62	R	10-25
7**	V	Inspectie	39	61	R	0
8**	V		34	69	NR	0
9	V	Administratieve taken	31	57	R	
10	V		30	67	NR	
11	M		41	76	NR	
12	M		28	96	R	

Behoudens anticonceptiva (1 persoon) gebruikte geen enkele van de deelnemers chronische medicatie vanaf 2 maanden voor of tijdens de studie.

\* Alcoholconsumpties (per week) afkomstig uit het medische dossier van de bedrijfsarts.

\*\* Deze personen werkten 4 uur per dag in tegenstelling tot de anderen die 8 uur werkten.

**Tabel 2. Resultaten van de stationaire monitoring in de grote produktiehal. Werkers 1 t/m 6 zijn hier gedurende de hele werktijd aanwezig**

Parameter	Gem. $\pm$ S.D.	Range
DMAC-concentratie (PPM)	$14,7 \pm 1,2$	11,8 - 17,2
Relatieve vochtigheid (%)	$72,5 \pm 1,6$	69,4 - 76,3
Omgevingstemperatuur ( $^{\circ}\text{C}$ )	$23,1 \pm 1,1$	21,4 - 25,6
Windsnelheid	$0,20 \pm 0,04$	0,09 - 0,30

**Tabel 3. Resultaten van de meting van persoonsgebonden blootstelling aan DMAC. Opgegeven waarden 8-uurs (4-uurs<sup>a</sup>) gemiddelden. Alle getallen zijn in ppm.**

Persoonsnr.	DAG					Weekgem.
	Ma	Di	Wo	Do	Vrij	
1	0,71	11,6	12,2	4,86	1,24	6,12
2	0,76	1,51	41,4	1,51	1,91	9,42
3	1,23	27,9	5,73	31,5	0,97	13,47
4	11,5	21,4	1,78	36,8	1,00	14,50
5	0,76	51,9	4,9	31,5	21,9	22,19
6	1,70	45,8	13,5	11,58	37,7	22,06
7 <sup>a</sup>	4,37	33,2	12,4	0,89	17,1	13,60
8 <sup>a</sup>	1,82	36,0	0,92	15,22	0,98	11,00
Groepsdag-gemiddelde	2,86	28,67	11,6	16,7	10,34	

Totale gemiddelde blootstelling: 14,04 ppm.

gezet en uitgescheiden DMAC. Werkers 3 t/m 8 scheiden  $13,5 \pm 3,3\%$  (n=6) van de cumulatief geïnhaleerde dosis uit als MMAC (hierbij zitten ook de twee personen zonder duidelijke steady-state). Slechts persoon 1 en 2 zitten significant boven dit getal en elimineren ongeveer 32% als MMAC in de urine.

### Discussie

Deze studie laat zien dat de blootstelling aan DMAC niet beperkt blijft tot de plaats van het productieproces, maar dat het DMAC met het produkt meereist naar een verwerkend bedrijf. De toepassing van een aantal bekende monitoring technieken om de expositie te meten, leverde een aantal resultaten op die bruikbaar waren voor de verbetering van de werkplekcondities als ook nuttige informatie over de excretie van MMAC in urine bij blootstelling aan DMAC.

De variabele persoonsgebonden blootstelling wordt voor een groot deel verklaard door de significante dag-dag verschillen in expositie voor de groep als geheel. De blootstellingen tussen individuen of functies zijn niet significant verschillend. Deze gegevens samen met de vrij constante klimaatomstandigheden leidden tot de conclusie dat de expositie primair wordt bepaald door het

produkt dat op een bepaalde dag wordt bewerkt. Via de hoge groeps-gemiddelden van dinsdag (28,7 ppm) en donderdag (16,7 ppm) ten opzichte van de andere dagen, bleek het mogelijk om het produkt op te sporen dat de grootste DMAC-bron was en op die manier de blootstelling bij de bron aan te pakken.

Een literatuurstudie leerde ons dat biomonitoring van DMAC onder werkplekcondities niet eerder gerapporteerd is. Hoewel de werkplekcondities de opzet en de power van de studie bepalen, geven de resultaten toch nuttige informatie omtrent de toepassing van MMAC-meting in urine als BM-methode voor de expositie aan DMAC.

Maxfield (Maxfield, 1977) toonde middels experimentele expositie van een (gering) aantal vrijwilligers aan dat de mens na 6 uur expositie aan 10 ppm DMAC gedurende 30 uur MMAC in de urine uitscheidt. Uit dezelfde studie bleek dat na huidopname van vloeibaar DMAC 2% als MMAC wordt uitgescheiden; na expositie aan gasvormig DMAC (ademhaling + huid) werd ca. 10% van de geïnhaleerde dosis als MMAC uitgescheiden. Individuele variatie vormde een punt van discussie, doch deze uitspraak werd niet met data ondersteund.

In dit onderzoek zijn zowel mannen

als vrouwen betrokken die in een werkpleksituatie zijn blootgesteld aan DMAC-damp (inhalatie + huid); bovendien hadden alle personen regelmatig huidcontact met (vloeibaar) DMAC via het produkt. Ondanks de sterk wisselende exposities tussen dagen (tabel 3) en de verschillen in totaal geïnhaleerde dosis (tabel 4) scheidden 6 werkers (3 mannen, 3 vrouwen) nagenoeg eenzelfde percentage van de opgenomen stof uit als MMAC in de urine ( $13,5 \pm 3,3\%$ , SD, n=6). Dit percentage komt goed overeen met de resultaten van Maxfield na inhalatoire en percutane opname van gasvormig DMAC. Waarschijnlijk is de omgezette fractie een lichte overschatting omdat we de dosis hebben berekend op louter inhalatoire expositie. Bij deze dosis zou de (onbekende) huidopname moeten worden opgeteld. Maxfield (Maxfield, 1977) toonde echter aan dat vloeibaar DMAC geabsorbeerd door de huid in geringe mate (2%) als MMAC werd geëlimineerd. Genoemde auteurs gaven als mogelijke verklaring hiervoor dat er eerst een herverdeling tussen bloed en alveolaire lucht plaatsvindt voordat het DMAC de lever bereikt. Met andere woorden het door de huid opgenomen DMAC wordt eerst met het bloed naar de longen geleid en kan daar onveranderd worden uitgedemd, ►

**Tabel 4. De concentratie MMAC ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  kreatinine) in de urinesamples van de blootgestelde werknemers gedurende de werkweek (dag 1-dag 5) en de daarop volgende maandagochtend (dag 8). Uit de gegevens is de cumulatieve excretie van MMAC over 7 dagen berekend en gebruikt om het percentage met omgezet DMAC (ratio) te bepalen.**

Persoon		MMAC-concentratie in urine in $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinine						Cumulatief MMAC <sup>1</sup>	Ratio <sup>2</sup>
		dag 1	dag 2	dag 3	dag 4	dag 5	maandag		
1	O	2,92	30,4	*	*	4,07	4,07	5,40	0,32
	A	46,3	38,2	107,8	71,6	43,06			
2	O	3,66	31,1	33,0	77,2	91,07	5,84	8,08	0,31
	A	33,80	87,0	93,1	137,8	200,4			
3	O	1,82	23,8	25,8	54,7	59,0	8,6	4,60	0,13
	A	18,1	44,1	66,5	61,3	88,0			
4	O	3,30	35,7	94,5	72,5	82,6	11,8	7,13	0,18
	A	56,3	80,0	84,8	65,3	113,7			
5	O	13,97	69,84	67,5	69,2	81,9	11,0	5,23	0,15
	A	49,9	157,3	88,0	80,1	88,3			
6	O	7,2	47,15	47,6	55,5	62,4	8,17	8,53	0,14
	A	71,5	66,5	109,5	53,4	138,1			
7	O	ND	ND	ND	ND	13,26	1,51	0,83	0,08
	A	7,07	15,65	*	14,7	14,88			
8	O	2,5	7,5	29,07	15,9	13,15	4,44	1,23	0,14
	A	17,7	11,0	21,6	12,3	22,6			

O: Ochtendurine, A: Avond (na het werk) urine

ND: niet detecteerbaar MMAC  $\leq 1$  mg/l; \*: geen urine voor analyse of kreatinine buiten de range van 0,5-3,5 g/l.

1. De cumulatieve MMAC-excretie berekend via vermenigvuldiging van de area under the curve (AUC) met de totale kreatinine-uitscheiding in 7 dagen. Hierbij werd aangenomen dat mannen 1,8 g kreatinine/24 uur elimineren en vrouwen 1,17 g (Diem, 1976). Een verdere aanname is dat alle MMAC binnen 48 hr in de urine wordt uitgescheiden.

2. De geïnhaleerde dosis werd als volgt berekend: retentie van DMAC in de longen werd gesteld op 100% en de alveolaire ventilatie voor mannen en vrouwen bij licht werk werd gesteld op respectievelijk 28,6 l/min en 16,4 l/min (Diem, 1976).

afhankelijk van de bloed/lucht verdeling en de concentratie in de alveolaire lucht door bijvoorbeeld gelijktijdige inademing. Jammer genoeg, was het geen haalbare kaart om een vervolgstudie te verrichten met als doel de huidopname van DMAC te schatten. Het bedrijf in kwestie stelde na inzage in de resultaten (terecht) als prioriteit het terugbrengen van de blootstelling. Een ruwe schatting via de omzettingspercentages van Maxfield (10% na inhalatoire opname en 2% na huidopname) zou betekenen dat een even grote dosis vloeibaar DMAC door de huid wordt opgenomen als via inhalatie. Dit verklaart het ontbreken van enige correlatie tussen de inhalatoire blootstelling en de MMAC excretie en betekent eigenlijk dat MMAC-meting in urine geen optimale methode is om de totale opname van DMAC kwantitatief te bepalen gezien de verschillende omzettingspercentages na huid- of inhalatoire opname. De betekenis van de MMAC-meting als maat voor een eventueel gezondheidsrisico is daarmee nog niet van de baan. Zoals eerder vermeld vinden we de voornaamste toxische effecten van chronische blootstelling aan lage concentraties DMAC in de lever. Analoog aan DMF (Scailteur et al, 1981 en 1984 en figuur 1) zou het kunnen zijn dat een carbinolamine als (reactief) intermediair een sleutelrol speelt in de hepatotoxiciteit van DMAC.

De analytische techniek (GC) die tot nu toe wordt gebruikt om het DMAC metabolisme te meten, maakt geen onderscheid tussen DMAC-OH en MMAC, omdat het DMAC-OH bij hoge temperatuur ontleedt in MMAC en formaldehyde. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat net zoals bij DMF (Scailteur & Lauwerys, 1984) het carbinolamine de hoofdmetaboliet vormt. Het is algemeen bekend dat deze carbinolamines vanwege hun nucleofiele karakter kunnen reageren met endogene macromoleculen als eiwitten en DNA. In dat geval zou de 'MMAC'-productie wellicht een betere maat voor de hepatotoxiciteit betekenen dan als schatter voor de totale opname.

Twee personen uit de gevolgde groep scheidten significant meer DMAC uit als MMAC (ongeveer 30%). Het verschil met de andere personen kan niet verklaard worden door verschillen in leeftijd, lichaamsgewicht, roken, alcohol of medicijngebruik (tabel 1). Uit interviews met de werkers en bestudering van de functie-inhoud is er geen reden om te veronderstellen dat deze twee mannen meer huidcontact met een be-

paald produkt hadden. Opmerkelijk is wel dat deze twee werkers de laagste weekgemiddelde expositie hebben (zie tabel 3, 6,1 en 9,4 ppm DMAC). Bovendien ligt slechts één daggemiddelde (beide woensdag) boven de 10 ppm, terwijl dat bij de andere personen minimaal twee keer gebeurde. Omdat een aantal verklaringen mogelijk zijn, is het zinvol om biomonitoring van DMAC via de MMAC-bepaling in urine in een grotere groep werknemers te evalueren en dit op langere termijn te koppelen aan gegevens over leverbeschadiging. Bovendien zijn er nog een aantal vragen op het gebied van de biotransformatie en kinetiek van het DMAC en de vorming van het MMAC die een antwoord eisen voor de methode ingezet kan worden voor zowel opname- als risicoschatting.

### Conclusie

Het is min of meer tegenstrijdig om in een (werkplek)situatie waar huidopname een rol speelt, BM te correleren aan EM. Het ontbreken van een relatie tussen deze twee benaderingen is echter geen reden om een van beide overboord te zetten. Eens te meer laat deze studie zien dat voor de interpretatie van BM zowel naar blootstelling als naar risico, gedetailleerde kennis over metabolisme en kinetiek van de uitgangsstof noodzakelijk is.

Verder laat dit verhaal zien dat risico's van chemische stoffen niet beperkt blijven tot de plaats van het productieproces, maar met het produkt kunnen meereizen naar een verwerkend bedrijf. Dit benadrukt weer eens dat kennis van en inzicht in de weg van grondstof naar eindprodukt niet alleen bij de technici maar ook bij de bedrijfsarts of arbeidshygiënist aanwezig moet zijn.

### Naschrift

De auteurs danken alle werkers die nauw bij deze studie betrokken zijn geweest en de managing director voor zijn ondersteuning van deze studie. Verder danken we Marliese van Wissen voor het typewerk en IJmert Kant voor de grafische presentaties.

### Correspondentieadres:

Dr. P.J.A. Borm  
Vakgroep Arbeidsgeneeskunde  
Rijksuniversiteit Limburg  
Postbus 616  
6200 MD Maastricht

Running title: Monitoring  
Monitoring van DMAC

### Trefwoorden:

Dimethylacetamide  
Monitoring  
Blootstelling

### References

- ACGIH-TLVS, Threshold Limit Values for chemical substances and physical Agents in the work environment (1982) 17.
- Barnes, J.R., Ranta, K.E., The metabolism of Dimethylformamide and Dimethylacetamide. *Tox. Appl. Pharmacol.* 23 (1972) 271-276.
- Barnes, J.R., Henry, N.W., III, the determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. *Am. Ind. Hyg. J.* 35 (1974) 84-87.
- Corsi, G.C., Dimethylacetamide-induced occupational disease; with particular attention to hepatic functions. *Med. Lav.* 62 (1971) 28-42.
- Diem, K., Lenther, C., Wissenschaftliche Tabellen. Ciba-Geigy Ltd., Basel 7 Auflage (1976) 661, 546.
- Gorter, E., Graaff de, W.C., Clinical diagnostics, Stenfert-Kroese, Leiden (1955) 440.
- Horn, H.J., Toxicology of Dimethylacetamide. *Tox. Appl. Pharmacol.* 3 (1961) 12-24.
- Kennedy, G.L., Biological effects of acetamides, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. *CHR Crit. Rev. Toxicol.* 2 (1986) 129-182.
- Leonardos, G., Kendall, D., Barnard, N., Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 19 (1965) 91-95.
- Maxfield, M.E., Barnes, J.R., Azar, A. et al, Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or DMAC. *J. Occup. Med.* 17 (1975) 506-511.
- NIOSH Manual of Analytical Methods, Vol. 3 (2nd ed.), US Department of Health Education and Welfare, Cincinnati, Ohio (1977) S254-1/S254-8.
- Scailteur, V., Buchet, J.P., Lauwerys, R., The relationship between dimethylformamide metabolism and toxicity. In: *Organ-Directed Toxicol.; Chem. Indices Mech., Proc. Symp.*, Plenum Press, New York (1981) 169.
- Scailteur, V., Lauwerys, R., In vivo and in vitro oxidative biotransformation of dimethylformamide in rat. *Chem. Biol. Interact.* 50 (1984) 327-337.
- Stula, E.F., Krauss, W.C., Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted areas. *Tox. Appl. Pharmacol.* 41 (1977) 35-55.
- Thiersch, J.B., Effects of acetamides and formamides on the rat litter in vitro. *J. Reprod. Fertil.* 4 (1962) 291-295.