

De reproduceerbaarheid van alveolaire luchtmonsterneming van perchloorethyleen in veldonderzoek

B.C.A.M. Schroijen,¹ J.W.J. van der Gulden,¹ A.C. Monster²

Summary

Sixteen dry-cleaning workers were asked to take three separate alveolar air samples immediately after waking up on a Thursday morning. On arrival at their place of employment a fourth sample was taken. The same was repeated fourteen days later. Alveolar perchloroethylene (PER) concentrations were measured to estimate the internal burden. The variation coefficient of the alveolar air samples collected at home was 11.2% for the first Thursday and 7.6% for the second. It might be concluded that the reliability of this method of biological monitoring is sufficiently high to classify workers in exposure categories for the purpose of epidemiological research or occupational health care.

Inleiding

Tetrachlooretheen (perchloorethyleen, PER) is een vluchtig oplosmiddel dat op grote schaal gebruikt wordt, met name in chemische wasserijen en bij ontvettingswerkzaamheden in de metaalindustrie. Naast beroepsmatige expositie moet rekening gehouden worden met een geringe blootstelling van omwonenden van bedrijven die met PER werken (Scheffers & Verberk, 1979). Ten aanzien van de gezondheidseffecten die bij blootstelling aan PER kunnen optreden, is nog veel onduidelijk. Het meeste is bekend over acute effecten bij hoge blootstellingen, deels door experimenten (Rowe et al, 1952; Stewart et al, 1970), deels door gevallen van accidentele overexpositie (Stewart et al, 1969; Patel et al, 1977). Symptomen die bij de mens werden waargenomen zijn: depressie van het centrale zenuwstelsel, irritatie van de slijmvliezen

van ogen, neus en keel, pulmonair oedeem en leverfunctiestoornissen (WHO, 1984). Over effecten van chronische blootstelling bestaat nog minder zekerheid. In dierexperimenteel (NCI, 1977; Mennear, 1985) en epidemiologisch onderzoek (WHO, 1984) naar het optreden van kanker werden tegenstrijdige resultaten gevonden. Ook de dierexperimentele en epidemiologische studies naar teratogene effecten van PER laten nog geen definitieve conclusie toe (Van der Gulden & Zielhuis, 1989). De epidemiologische studies zijn bovendien moeilijk te beoordelen omdat gegevens over het niveau van expositie aan PER ontbreken. Op basis van de literatuur kan echter niet worden uitgesloten dat bij chronische beroepsmatige blootstelling aan PER nadelige effecten kunnen optreden.

Om de kwaliteit van toekomstig epidemiologisch onderzoek te verbeteren is van essentieel belang dat er een meetmethode voor expositie beschikbaar komt, die bruikbaar is voor veldstudies. Een dergelijke methode kan tevens van belang zijn voor de bedrijfsgezondheidszorg. De bepaling van de interne belasting (concentratie in het lichaam) heeft de voorkeur boven het meten van de externe blootstelling, omdat hierbij een indruk verkregen wordt van de totale opname van PER via lucht, huid, voedsel en drinkwater en bovendien rekening gehouden wordt met individuele verschillen in toxicokinetiek (Checkoway et al, 1989). In principe kan PER bepaald worden in alveolaire lucht, bloed en urine. De eerste benadering heeft de voorkeur, aangezien meer dan 95% van de opgenomen hoeveelheid PER ongemetaboliseerd uitgeademd wordt (Monster et al, 1979). Een bijkomend voordeel is dat het verzamelen van een luchtmonster een niet-invasieve handeling is, die in een veldstudie in

principe door de onderzoeksdeelnemers zelf kan worden uitgevoerd. PER vertoont cumulatief gedrag vanwege de hoge oplosbaarheid in bloed en vetweefsel en de daaruit volgende langzame eliminatie; de biologische halfwaardetijd is 65 uur (WHO, 1984). Na herhaalde beroepsmatige blootstelling aan PER ontstaat een evenwicht tussen de opname tijdens het werk en de uitscheiding in de vrije tijd. De PER-concentratie in een monster uitademingslucht, verzameld aan het einde van de werkweek, vormt daarom een geschikte parameter om de gemiddelde concentratie over de hele werkweek te schatten (Monster et al, 1983). Een geschikt moment voor afname van de monsters is 's morgens vroeg, direct na het opstaan, omdat dan een steady state bereikt is (Opdam, 1989).

Voor het bepalen van PER in de uitademingslucht kan gebruik gemaakt worden van de vacuümbuis-methode (Opdam & Smolders, 1986) en de doorstroombuis-methode. De eerste methode is ontwikkeld voor experimenteel onderzoek in een laboratoriumopstelling en kan beschouwd worden als een 'gouden standaard'. Hierbij wordt, door het opendraaien van een kraan, uit een reservoir alveolaire lucht aangezogen. De doorstroombuis-techniek, waarbij het monster verzameld wordt door uitademing door een glazen buis (interne diameter \pm 3 cm, lengte 18 à 19 cm), lijkt te voldoen aan de eisen die gesteld moeten worden aan een meetmethode voor veldonderzoek: eenvoudig te gebruiken, houdbaar en transporteerbaar. In een vergelijkend onderzoek met enkele ervaren vrijwilligers bleek dat de resultaten van de doorstroombuis goed overeen kwamen met de vacuümbuis. Er was sprake van een gemiddelde afwijking van 3%, met slechts een geringe spreiding. In dit onderzoek is nagegaan of werknemers, na een voorafgaande instructie, thuis zelf betrouwbaar monsters kunnen verzamelen: Hierbij worden twee aspecten van betrouwbaarheid onderzocht: – de triplo-reproduceerbaarheid, dat wil zeggen hoe goed de uitkomsten van drie vlak na elkaar geblazen monsters met elkaar overeen komen; – de reproduceerbaarheid in de tijd, dat wil zeggen hoe goed een groep werknemers na enige weken blaast in vergelijking met de eerste keer. Tevens wordt nagegaan of de resultaten van thuis geblazen monsters verschillen van monsters die onder toezicht op het werk geblazen zijn.

1. Vakgroep Sociale Geneeskunde, Sectie Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.

2. Coronel Laboratorium, Universiteit van Amsterdam.

Populatie, materiaal en methoden

Populatie

Met medewerking van hun bedrijfsarts werd aan 22 werknemers van een grote wasserij met een chemische afdeling gevraagd om aan het onderzoek mee te werken. Zestien van hen konden daadwerkelijk mee doen, omdat ze op de meetdagen aanwezig waren. Het betrof vijf vrouwen en elf mannen in de leeftijd van 20 tot 60 jaar. Voor zover bekend hadden deze personen geen long- of leverfunctiestoornissen. Gezien hun functie was er een uiteenlopend blootstellingsniveau te verwachten. In 20 tijdens het onderzoek verzamelde ademzonen monsters werden PER-concentraties tussen 1 en 413 mg/m³ gevonden (de MAC-waarde voor PER is 240 mg/m³).

Bemonstering en analyse van uitademingslucht

De blaastechniek bestond eruit dat men diep inhaleerde, de adem gedurende 10 seconden inhield en daarna geheel uitademde door de glazen buis. Het inhouden van de adem gedurende 5 seconden blijkt voldoende te zijn om op zijn minst 90% van de alveolaire evenwichtsconcentratie te verkrijgen (Monster et al, 1983). De buis werd na het blazen onmiddellijk aan beide zijden afgesloten met een luchtdicht teflon dopje om eventuele absorptie van PER tegen te gaan. Verzocht werd om de buis tijdens de monsternamen zo stil mogelijk te houden om vermenging met omgevingslucht te voorkomen. Deze blaastechniek werd in de week voor het onderzoek aan alle deelnemers gedemonstreerd. Vervolgens verzamelden zij op de donderdagochtend van de meetweek thuis, meteen na het opstaan, drie monsters. Dezelfde dag werd bij aankomst op het werk nog een monster verzameld vóórdat men de werkruimte inging. Dit gebeurde in een gedeelte van de wasserij met een lage achtergrondconcentratie aan PER (0,65 mg/m³). De deelnemers vulden ook een korte vragenlijst in, waarin gevraagd werd naar hun leeftijd, functie en de dagen waarop gedurende de vier weken voorafgaande aan het onderzoek was gewerkt. Twee weken na de eerste meetronde werd deze procedure herhaald, zonder herhaling van de blaas-instructie. De achtergrondconcentratie bij de metingen op het werk was toen lager dan de detectiegrens van 0,45 mg/m³. Alle monsters zijn binnen 36 uur geanalyseerd. Binnen deze periode is nog minstens 95% van de oorspronkelijke hoeveelheid PER aanwezig.

De hoeveelheid PER in de monsters werd gaschromatografisch geanalyseerd. De ijklijn werd gemaakt met een gasstandaarden generator (Analytical Instrument Development Inc, model 350). Bij de analyse werd gebruik gemaakt van een Electron capture detector (ECD) voor lage concentraties (> 1 µg/m³ tot 4 mg/m³) (kolom 25 m, interne diameter 0,53 mm, CP Sil 8 CB) en van een Flame ionization detector (FID) voor concentraties vanaf 1 mg/m³ (kolom 10 m, interne diameter 0,53 mm, CP Sil 5 CB). Concentraties die op de ECD-ijklijn niet meer juist af te lezen waren, werden met behulp van de FID-ijklijn bepaald.

Statistische analyse

Als maat voor de reproduceerbaarheid is gebruik gemaakt van de variatie-coëfficiënt, verkregen na logaritmische transformatie (Walpole, 1982). Deze maat is voor beide weken apart berekend voor de thuis genomen monsters. Met een T-toets voor gepaarde waar-

nemingen is nagegaan of er verschil was tussen de variatie van de thuis geblazen monsters in de eerste week en in de tweede week. Deze toets is ook gebruikt om na te gaan of er een systematisch verschil was tussen de gemiddelde concentratie in de thuis geblazen monsters en het op het werk geblazen monster.

Resultaten

In de eerste week vielen door onvoorziene omstandigheden twee deelnemers uit, in de tweede week één. Van één medewerkster konden de gegevens uit beide weken niet gebruikt worden aangezien deze onder de detectiegrens lagen. Daardoor bleven in de eerste week dertien personen over en in de tweede week veertien. Van de 108 monsters die bij hen verzameld werden, waren er vijf om technische redenen niet analyseerbaar (5%). In tabel 1 zijn de analyse-resultaten samengevat. De variatie-coëfficiënt van de thuis geblazen monsters ('spreiding thuis') (n = 13) was voor de eerste week

Tabel 1. De concentratie PER in de uitademingslucht (mg/m³) bij het thuis en op het werk blazen

functieomschrijving per deelnemer	1e meetweek		2e meetweek			
	thuis ¹		werk ²	thuis ¹		werk ²
	gemiddelde	spreiding		gemiddelde	spreiding	
- onderhoud CW (TD)	59,92	1,81	51,05	30,88	1,21	24,35
- wassen (CW)	*	*	*	31,66	2,49	25,68
- kleding opleggen (CW)	30,06	1,55	28,90	*	*	*
- diverse taken (CW)	29,41	1,81	26,15	10,13	0,45	6,50
- matten rollen, reparatie (CW)	28,92	6,39	30,66	13,69	0,48	13,28
- enig onderhoud CW, onderhoud NW (TD)	22,90	2,75	22,72	2,68 ³	0,08 ³	2,45 ³
- stoken, klusjes TD, olie strippen	16,39	0,16	17,00	7,93	0,45	4,70
- onderhoud CW (TD)	15,30	0,29	11,11	10,39 ⁴		6,05
- jassen vouwen (NW)	*	*	*	5,75	0,22	5,50
- jassen vouwen, schoonmaken, kleding opleggen (CW)	8,23	2,55	8,76	3,52	0,18	3,30
- stoken, onderhoud ketel(huis) (TD)	7,41	0,01	6,97	2,77	0,10	2,55
- afdeling jassen (NW) poetsdoeken, overalls (NW)	4,56	0,29	5,13	4,28	0,14	3,95
- naaien (NW)	2,38	0,15	3,15	3,68	0,69	1,00
- inpakken overalls (NW)	0,73	0,03	0,90	0,65	0,05	0,60
- reparatiewerk (NW)	0,70	0,09	1,50	0,63	0,06	0,55
- reparatiewerk (NW)	<0,35	?	<0,35	<0,45	?	<0,45

Toelichting:

- 3 monsters per individu;
- 1 monster per individu;
- 3 dagen verlof gehad vóór het blazen;
- n = 1;

* niet meegedaan;

CW = chemisch wassen; NW = nat wassen; TD = technische dienst.

gemiddeld 11,2%. Uitgaande van een 95% betrouwbaarheidsinterval betekent dit dat er rekening mee gehouden moet worden dat een gevonden concentratie 22,4% kan afwijken van de werkelijke waarde. Voor de in de tweede week thuis geblazen monsters (n=14) was dit 7,6% (95%CI plus of min 15,2%). Het verschil in variatie in de thuis geblazen monsters van de eerste en de tweede week was statistisch niet significant (n=11 paren; p=0,30).

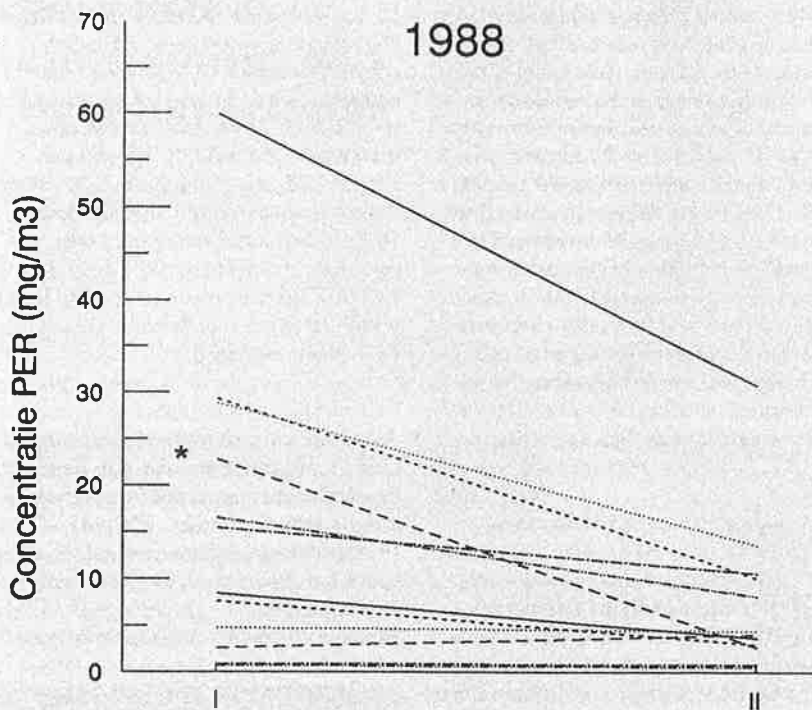
In de eerste week werd géén systematisch verschil gevonden tussen het gemiddelde van de thuis geblazen monsters en het op het werk geblazen monster (n=13; p=0,40). De variatie-coëfficiënt berekend voor één aselekt getrokken thuis geblazen monster en het op het werk geblazen monster ('spreiding thuis-werk') was 20,0% (n=13). In de tweede week was echter wél sprake van een systematisch verschil: de waarden op het werk lagen gemiddeld 27,7% lager dan thuis (n=14; p=0,01). Voor de eerste week werd nagegaan of het gevonden verschil tussen de 'spreiding thuis' en de 'spreiding thuis-werk' statistisch significant was. Dit bleek niet het geval te zijn (n=13; p=0,38).

Tot slot is nagegaan in hoeverre lage of hoge concentraties PER in de alveolaire lucht persoons- (en functie-)gekoppeld zijn. Hiertoe zijn de concentraties die in de eerste en de tweede meetweek gevonden werden per individu weergegeven in figuur 1a. Uit de figuur blijkt dat wie in de eerste week een relatief hoge concentratie had, deze ook in de tweede week had (n=12; correlatie-coëfficiënt 0,93). Dit patroon werd ook gevonden in meetgegevens die een jaar eerder in hetzelfde bedrijf verzameld werden (figuur 1b).

Discussie en conclusies

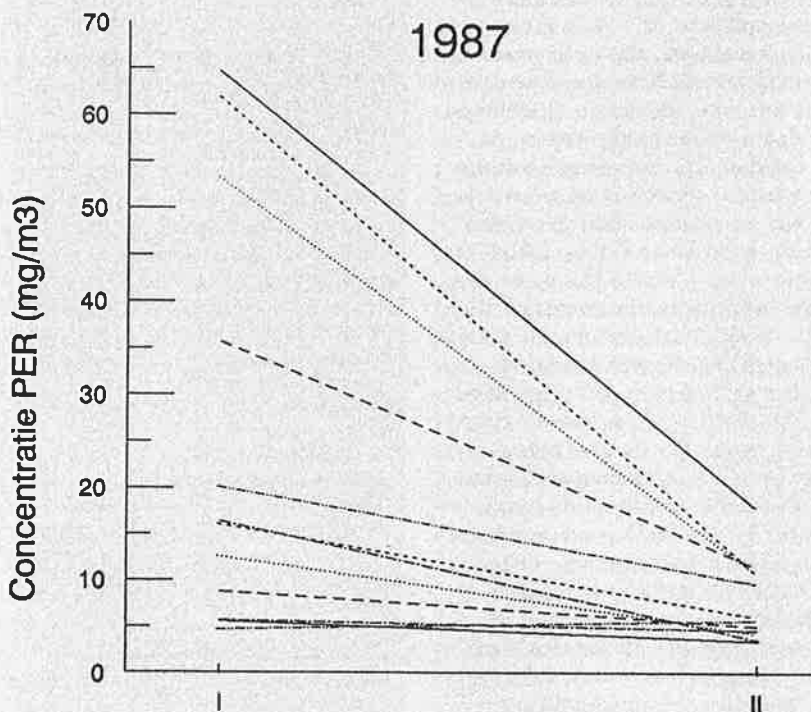
De centrale vraag in dit onderzoek is of onderzoekspersonen in staat zijn zelfstandig betrouwbare PER-monsters te verzamelen. De betrouwbaarheid lijkt in eerste instantie niet groot, aangezien er rekening mee gehouden moet worden dat een meetwaarde in de eerste meetweek tot 22,4% en in de tweede week tot 15,2% kan afwijken van de werkelijke waarde. De afwijking is echter kleiner wanneer er méér metingen worden verricht per individu. Gaat men uit van het gemiddelde van drie monsters, dan is de mate van afwijking waarmee men rekening moet houden teruggebracht met een factor $\sqrt{3}$ tot 12,9%, respectievelijk 8,8%. Een dergelijke afwijking is acceptabel als het erom gaat mensen in exposi-

Figuur 1a. De concentratie PER in de alveolaire lucht van 12 deelnemers in de eerste (I) en tweede (II) meetweek



*) tweede meting na 3 dagen verlof

Figuur 1b. De concentratie PER in de alveolaire lucht van 12 deelnemers in de eerste (I) en tweede (II) meetweek tijdens eerder onderzoek (niet gepubliceerde data)



(NB: de onderzoeksgroep in de figuur 1a en 1b is niet volledig dezelfde)

tieklassen in te delen ten behoeve van epidemiologisch onderzoek.

De deelnemers blijken ook bij herhaling van het onderzoek, zonder een nieuwe persoonlijke instructie vooraf, betrouwbaar te kunnen blazen. De variatie-coëfficiënt van de thuis geblazen monsters nam tijdens de tweede meetweek zelfs af. Mogelijk berust dit verschil op een leereffect. Bij statistische toetsing was het verschil overigens niet significant. Met betrekking tot de triplo-reproduceerbaarheid en de reproduceerbaarheid in de tijd is in een voorgaand (niet gepubliceerd) onderzoek eenzelfde trend gevonden.

Theoretisch gezien heeft het de voorkeur om de alveolaire luchtmonsters 's morgens vroeg direct na het opstaan af te nemen (Opdam, 1989). Na een nachtrustperiode wordt de concentratie PER veel minder bepaald door de blootstelling gedurende de laatste uren van een werkdag dan het geval is bij bemonstering direct na het einde van het werk. Men blaast thuis bovendien in een omgeving waarin geen PER voorkomt. Zou worden gekozen voor een meting bij aankomst op het werk, dan moet rekening gehouden worden met het uitwassen van een extra hoeveelheid PER, die per individu kan wisselen, afhankelijk van de tijdsduur tussen opstaan en aankomst op het werk en de wisselende fysieke inspanning (en ventilatie) gedurende die periode. Bij aankomst op het werk verwacht men daarom lagere concentraties PER in de verzamelde luchtmonsters, dan in de eerder thuis geblazen monsters. In de eerste week werd geen significant verschil tussen beide metingen gevonden. In de tweede week was dit wel het geval. Mogelijk zijn in de eerste week enkele personen toch eerst in de werkruimte geweest. Voor één persoon staat dit vast. Daarnaast kan het genoemde leereffect een rol spelen.

Zeker voor een veldonderzoek is het van belang dat het monsternamemateriaal in orde is en dat het transport op een veilige manier plaatsvindt. Het risico bestaat dat de buizen breken door het vervoer of door het kapot draaien van de uiteinden, dat de dopjes kapot gedraaid worden of gaan lekken. Vastgesteld kan worden dat de procedure op dit punt lijkt te voldoen, aangezien in dit onderzoek maar vijf van 108 verzamelde monsters niet bruikbaar waren.

Geconcludeerd werd al dat de doorstroombuismethode bruikbaar is voor epidemiologisch onderzoek. Deze methode kan ook in de bedrijfs-

gezondheidszorg worden gebruikt om te bepalen in welke mate medewerkers belast worden door PER. Men moet hierbij rekening houden met het feit dat de expositie aan PER fluctueert met de werkzaamheden. Om een goede schatting te verkrijgen moet men daarom op verschillende meetmomenten monsters verzamelen. Het heeft daarbij de voorkeur om twee of drie monsters per individu te verzamelen en vooral die werknemers in het onderzoek te betrekken, bij wie, gezien hun functie, een hogere blootstelling te verwachten is. Voor de beoordeling van de meetresultaten kan men gebruik maken van de Duitse Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1988) en de Amerikaanse Biological Exposure Index (ACGIH, 1988). Gecorrigeerd voor de lagere grenswaarde die in Nederland gehanteerd wordt, zijn deze 45 mg/m^3 , respectievelijk 48 mg/m^3 in de alveolaire lucht.

Dankwoord

Voor hun bijdrage aan dit onderzoek, op adviserend of uitvoerend vlak, danken de auteurs: ir. M.C. Dings, R. Jongejans, S. Kezic, drs. P. Mendels, dr. J.J.G. Opdam, drs. N. Peer en dr. ir. G.A. Zielhuis.

Voorts danken zij de directie en medewerkers van de chemische wasserij voor hun enthousiaste medewerking.

Literatuurlijst

- ACGIH; Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1988-1989. Ohio: ACGIH, 1988.
- Checkoway, H., Pearce N.E., Crawford-Brown D.J.; Research methods in occupational epidemiology. New York: Oxford University Press, 1989.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft; Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Mitteilung XXIV der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Weinheim: VCH, 1988.
- Gulden, J.W.J. van der, Zielhuis G.A.; Reproductive hazards related to perchloroethylene; a review. Int Arch Occup Environ Health 1989; 61: 235-242.
- Mennear, J.H.; NTP technical report on toxicology and carcinogenic studies of tetrachloroethylene. Washington DC: Env. Protection Agency Office of Drinking Water (WH-550), 1985.
- Monster, A.C., Boersma, G., Steenweg, H.; Kinetics of Tetrachloroethylene in Volunteers; Influence of Exposure Concentration and Work Load. Int Arch Occup Environ Health 1979; 42: 303-309.
- Monster, A., Regouin-Peeters, W., Schijndel, W. van, Tuin, J. van der; Biological monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene. Scand J Work Environ Health 1983; 9: 273-281.
- NCI; Report on the bioassay of tetra-

chloroethylene for possible carcinogenicity. Bethesda, Maryland: NCI, 1977.

DHEW Publication No. (NIH 77-813).

- Opdam, J.J.G., Smolders, J.F.J.; Alveolar sampling and fast kinetics of tetrachloroethene in man. I. Alveolar sampling. Brit J Ind Med 1986; 43: 814-824.

- Opdam, J.J.G.; Respiratory input in inhalation experiments. Brit J Ind Med 1989; 46: 145-156.

- Patel, R., Janakiraman, N., Towne, W.D.; Pulmonary Edema Due to Tetrachloroethylene. Environ Health Persp 1977; 21: 47-249.

Rowe, V.K., McCollister, D.D., Spencer, H.C., Adams, E.M., Irish, D.D.; Vapor Toxicity of Tetrachloroethylene for Laboratory Animals and Human Subjects. Arch Ind Hyg Occup Med 1952; 5: 566-579.

- Scheffers, T.M.L., Verberk, M.M.; Tetrachloroethene (PER) in uitademingslucht van omwonenden rond chemische wasserijen. T Soc Geneesk 1979; 57: 460-464.

- Stewart, R.D.; Acute Tetrachloroethylene Intoxication. JAMA 1969; 208: 1490-1492.

- Stewart, R.D., Baretta, E.D., Dodd, H.C., Torkelson, T.R.; Experimental Human Exposure to Tetrachloroethylene. Arch Environ Health 1970; 20: 224-229.

- Walpole, R.; Introduction to statistics. New York: Macmillan Publishing Co, Inc, 1982.

- WHO; Environmental Health Criteria 31: Tetrachloroethylene. Geneva: WHO, 1984.