

---

# **1994-1995 WGD-rapporten**

# **1994-1995 DECOS reports**

---

Samenvattingen van de rapporten van de Commissie WGD  
van de Gezondheidsraad

Executive summaries of reports of the  
Dutch Export Committee on Occupational Standards,  
a committee of the Health Council of the Netherlands

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: 1994-1995 WGD-rapporten. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996;  
publicatie nr 1995/09WGD.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: 1994-1995 DECOS reports. The Hague:  
Health Council of the Netherlands, 1996; publication no. 1995/09WGD.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 90-5549-118-7

---

---

# Inhoud

---

## Samenvattingen 5

Zwavelkoolstof 7

Methylmethacrylaat 11

1-, 2- en t-Butanol 15

Ethylmethacrylaat, n-butylmethacrylaat en isobutylmethacrylaat 19

Methyl-t-butylether 23

1- en 2-Propanol 27

1,2,3-Trichloorpropan 31

Methylchloride 35

Minerale kunstvezels 39

1,1,1-Trichloorethaan 47

Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen 51

Acetoncyaanhydrine 57

Chloordioxyde 61

Formamide en dimethylformamide 65

---

## Executive summaries 71

Carbon disulphide 73

Methyl methacrylate 77

1-, 2- and t-Butanol 81

Ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate and isobutyl methacrylate 85

Methyl-t-butylether 89

---

1- and 2-Propanol 93  
1,2,3-Trichloropropane 97  
Methyl chloride 101  
Man made mineral fibers (MMMf) 105  
1,1,1-Trichloroethane 113  
Cadmium and inorganic cadmium compounds 117  
Acetone cyanohydrin 121  
Chlorine dioxide 125  
Formamide and dimethylformamide 129

---

Zwavelkoolstof

---

Methylmethacrylaat

---

1-, 2- en t-Butanol

---

Ethylmethacrylaat, n-butylmethacrylaat en isobutylmethacrylaat

---

Methyl-t-butylether

---

1- and 2-Propanol

---

1,2,3-Trichloorpropaan

---

Methylchloride

---

Minerale kunstvezels

---

1,1,1-Trichloorethaan

---

Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen

---

Acetoncyaanhydrine

---

Chloordioxyde

---

Formamide en dimethylformamide

---

## Samenvattingen



---

# Zwavelkoolstof

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Zwavelkoolstof. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/08E.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan zwavelkoolstof en beveelt zij een gezondheidkundige advieswaarde voor die stof aan. Haar conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór 1992 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Zwavelkoolstof is een kleurloze, nagenoeg reukloze, vluchtige en uiterst brandbare vloeistof.

---

## Monitoring

Voor het meten van zwavelkoolstof in de lucht op de werkplek hebben het Nederlands Normalisatie-instituut, het National Institute for Occupational Safety and Health in de

---

VS (NIOSH) en de Health and Safety Executive in Groot-Brittannië (HSE) methoden beschreven die zijn gebaseerd op adsorptie aan actieve kool en op gaschromatografische analyse. Voor het vaststellen van de blootstelling aan zwavelkoolstof is daarnaast is persoonlijke bemonstering met passieve dosimeters mogelijk, waarbij kwantificering geschiedt door middel van een colorimetrische bepaling. Biologische monitoring kan het best worden uitgevoerd door met een HPLC-methode de concentratie van 4-thiothiazolidine-4-carbonzuur (TTCA) te meten in urine.

---

## Grenswaarden

In Nederland geldt voor blootstelling aan zwavelkoolstof een grenswaarde voor de over 8 uur gemiddelde concentratie in de lucht van  $60 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm). In Zweden wordt een norm van  $16 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) gehanteerd en in Duitsland, Groot-Brittannië en de VS (ACGIH) een limietwaarde van  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm).

De American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH) heeft als biologische limietwaarde aanvaard: 5 mg TTCA per g creatinine, gemeten in urine die is verzameld aan het einde van de werktijd. In Duitsland is de overeenkomstige norm 8 mg TTCA per liter urine (verzameld aan het einde van de werktijd).

---

## Toxicokinetiek

Bij inhalatoire blootstelling blijft gedurende de eerste twee uur 70 tot 80 procent in het lichaam achter. Deze retentie neemt vervolgens af tot 15 tot 45 procent, als een evenwichtssituatie is bereikt.

Zwavelkoolstof in vloeibare vorm kan via de huid in het lichaam worden opgenomen. Bij vrijwilligers die hun handen hadden gedompeld in verdunde zwavelkoolstof, werden penetratiesnelheden berekend die varieerden van  $0,23$  tot  $0,79 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ . In proefdieren blijkt zwavelkoolstof in het bloed voor het merendeel te zijn gekoppeld aan rode bloedcellen en te circuleren in een vrije en in een gebonden vorm. De vrije vorm verdwijnt snel, maar de gebonden vorm hoopt zich op. Zwavelkoolstof en zijn metabolieten zijn aangetoond in vele organen en weefsels van proefdieren, maar vooral in vetweefsel, de lever en de nieren. Via de placenta kan de verbinding worden opgenomen door embryo en foetus. Een tiende tot een derde van de in het lichaam opgenomen hoeveelheid zwavelkoolstof wordt onveranderd uitgeademd. Minder dan 10% verlaat het lichaam via de urine. De resterende 70 tot 90 procent wordt omgezet in de lever of reageert met aminozuren, glutathion of cysteïne tot een verscheidenheid aan verbindingen, waaronder TTCA.



---

## Effecten

Zowel bij mensen als bij proefdieren kan blootstelling aan zwavelkoolstof resulteren in een brede scala aan effecten: neurologische, cardiovasculaire, endocrinologische, reproductietoxische en effecten op de ogen en de ademhalingsorganen. Bij werkers in een Nederlandse fabriek die langdurig waren blootgesteld aan concentraties van ongeveer  $22 \text{ mg/m}^3$  (7 ppm), zijn neurofysiologische afwijkingen gevonden. Een ander onderzoek in dezelfde fabriek leidde tot de conclusie, dat expositie aan zwavelkoolstof de kans om te overlijden ten gevolge van een hartaandoening vergroot. De sterfte aan kanker was niet verhoogd. Er is geen onderzoek uitgevoerd met proefdieren naar de kankerverwekkende eigenschappen van zwavelkoolstof. De resultaten van tests op mutageniteit laten geen definitieve conclusies toe. Bij konijnen die waren blootgesteld aan concentraties tot  $930 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm), zijn geen reproductietoxische effecten gevonden. De uitkomsten van onderzoekingen met ratten naar dergelijke effecten lijken strijdig; als gevolg van methodologische verschillen zijn deze experimenten echter moeilijk onderling te vergelijken en is een definitief oordeel niet mogelijk. Onderzoek bij vrouwen wijst op mogelijke effecten op menstruatie en zwangerschap; de gebrekkige verslaglegging van dit onderzoek laat het vaststellen van dosis-effectrelaties en geen-effectniveaus niet toe.

---

## Gezondheidskundige advieswaarde

De Commissie WGD stelt een gezondheidskundige advieswaarde voor van  $3 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm), in de vorm van een over 8 uur gemiddelde concentratie van zwavelkoolstof in de lucht (8-uur tgg). Zij baseert deze waarde op Nederlands onderzoek waaruit bleek dat langdurige blootstelling aan concentraties van ongeveer  $22 \text{ mg/m}^3$  (7 ppm) leidt tot ongewenste effecten op het zenuwstelsel en een verhoogde kans om te overlijden aan hartaandoeningen. Aangezien zwavelkoolstof, als vloeistof, via de huid in belangrijke mate kan bijdragen aan de hoeveelheid van de stof in het lichaam, beveelt de commissie een 'H-notitie' aan.



---

# Methylmethacrylaat

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Methylmethacrylaat. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/09E.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan methylmethacrylaat en beveelt zij een gezondheidkundige advieswaarde voor die stof aan. Haar conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór december 1993 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Methylmethacrylaat (MMA) is een heldere, kleurloze, ontvlambare vloeistof met een scherpe geur. De verbinding kan gemakkelijk polymeriseren onder invloed van licht, hitte, zuurstof, ioniserende straling en katalysatoren. Polymerisatie is een exotherme reactie en kan versneld worden door een initiator, b.v. zoutzuur. Toevoeging van een remmer, b.v. hydrochinon of hydrochinonmonomethylether, kan polymerisatie voorkomen. Het polymerisatieproduct, polymethylmethacrylaat (polyMMA) is inert.

---

MMA wordt voornamelijk gebruikt om polyMMA te maken. Verder vindt MMA toepassing in verven, acrylaat-emulsies, polyvinyl-toevoegingen, vezels en onverzadigde polyester-harsen.

Het polymeer kent vele toepassingen, o.a. als acrylaat-plastic (plexiglas, perspex), kunstnagels, protheses zoals botcement en kunstgebitten en als coating van contactlenzen.

---

### Monitoring

MMA-concentraties in lucht worden gaschromatografisch bepaald. Een gevalideerde analysemethode is voorhanden.

---

### Grenswaarden

De Verenigde Staten, Engeland, Finland en IJsland hanteren een MAC van 410 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) voor de werkplek, Duitsland en Zweden 210 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). Een limiet voor korte-termijnblootstelling van 510 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) is van kracht in Engeland en van 600 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) in Zweden.

Een notitie voor dermale absorptie, sensibilisatie en lokaal irritans wordt door enkele landen gegeven.

---

### Toxicokinetiek

MMA wordt opgenomen door de huid van laboratoriumdieren en mensen. Die absorptie-snelheid via rattestaart bedraagt ca. 22 mg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>. De maximale absorptie-snelheid *in vitro* van humane huid bedraagt 274 µg/cm<sup>2</sup> per uur bij occlusieve blootstelling en 107 µg/cm<sup>2</sup> per uur bij niet-occlusieve blootstelling.

MMA wordt snel over het lichaam verdeeld, zowel na intraveneuze injectie als na orale toediening.

MMA wordt omgezet via dezelfde route als het aminozuur valine. De eerste stap is hydrolyse. Bij lage concentraties is de halveringstijd *in vitro* 20 - 40 min (gemeten in menselijk bloed) en *in vivo* 47 - 55 min (gemeten in chirurgiepatiënten).

Hoge doseringen van MMA verzadigen de enzymatische hydrolyse. Als gevolg hiervan wordt onveranderd MMA geconjugeerd met glutathion (GSH). Uitputting van GSH vindt voornamelijk in de lever plaats, en in mindere mate in de nieren. Thioethers worden uitgescheiden in de urine. In geval van vitamine B12-deficiëntie wordt methylmalonzuur uitgescheiden in de urine.

Eliminatie van MMA geschiedt voornamelijk door uitademing van koolzuurgas. In ratten wordt ca. 65% van de toegediende dosis binnen 2 uur uitgedemd en ca. 88%

binnen 10 dagen, zowel na intraveneuze injectie als na orale toediening. Ongeveer de helft van de overgebleven dosis wordt via de urine uitgescheiden en de rest blijft achter in de weefsels. Die uitademing van onveranderd MMA bedraagt minder dan 1% van de dosis.

---

## Effecten

MMA is matig irriterend voor de huid van konijn, rat en cavia en voor konijneogen. Sensibilisatie kan optreden bij muizen en cavia's; bij ratten is geen sensibilisatie waargenomen.

Inhalatoire blootstelling aan MMA gedurende lange tijd leverde geen bewijs voor carcinogeniteit bij ratten, muizen, Syrische goudhamsters en honden. Evenmin trad bij ratten en honden kanker op na orale toediening van MMA gedurende lange tijd. Inhalatoire blootstelling induceert lesies in de neus van de vrouwelijke rat. In één onderzoek werd bij de laagst geteste concentratie ( $1040 \text{ mg/m}^3 = 250 \text{ ppm}$ , blootstelling 6 uur per dag, 5 dagen per week gedurende 102 weken) dit effect nog gevonden. Bij deze concentratie werden geen andere effecten gevonden. In een ander onderzoek werd bij de laagst geteste concentratie  $104 \text{ mg/m}^3$  (25 ppm, blootstelling 6 uur per dag, 5 dagen per week gedurende 24 maanden) geen enkel effect gevonden. Na blootstelling gedurende 6 maanden aan  $482 \text{ mg/m}^3$  (116 ppm), 7 uur per dag, 5 dagen per week, verdwenen cilia en microvilli in het trachea-slijmvlies van de rat.

MMA kan *in vitro* en *in vivo* een vermindering in samentrekkende kracht van diverse spieren veroorzaken (*in vitro* - rat en konijn: hartboezem, rat: baarmoeder; *in vivo* - rat, hond en mens: maagmotorische activiteit). Ook beïnvloedt MMA de cardiale output, bloeddruk en vaatveranderingen in konijnen en in geanestheerde honden en schapen.

Bij de mens is MMA irriterend voor huid, ogen en slijmvliezen. MMA kan sensibilisatie induceren; de incidentie varieert van 2 tot 15 procent.

MMA werkt op verschillende manieren in op het centrale en perifere zenuwstelsel. Na absorptie is de zenuwgeleidingssnelheid verminderd en kan een gevoel van koude en doofheid optreden.

In epidemiologische onderzoek zijn effecten op het centrale zenuwstelsel, irritatie van ogen en bovenste luchtwegen en veranderingen in enkele bloedparameters waargenomen, die echter niet afhankelijk van de dosis bleken te zijn. Blootstelling aan concentraties van 77 tot  $90 \text{ mg/m}^3$  (spreiding 37 -  $133 \text{ mg/m}^3$  en 49,5 -  $160 \text{ mg/m}^3$ , resp.) induceerde chronisch hoesten bij 8 personen van een groep van 40 werknemers. De leden van de groep waren ten minste vijf jaar beroepsmatig blootgesteld. In de controle-groep van 45 personen kwam chronisch hoesten bij minder dan 1% voor. Aangezien er geen individuele gegevens zijn, moet ervan worden uitgegaan dat de ondergrens van

het spreidingstraject,  $37 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm), de grens is voor bescherming van werknemers tegen systemische effecten (mogelijk verhoogde hartslag) en voor lokale effecten (hoest).

---

#### Evaluatie en advies

Bij evaluatie gaat de commissie uit van humane gegevens, waarbij de laagst gemeten concentratie,  $37 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm) wordt beschouwd als de grens van bescherming van werknemers. De Commissie WGD stelt een gezondheidskundige advieswaarde voor van  $40 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) gemiddeld over een werkdag van 8 uur. Een huid-indicatie is niet nodig.

---

# 1-, 2- en t-Butanol

Gezondheidsraad: Commissie WGD. 1-, 2- and t-Butanol. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/010E.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan butanolen en beveelt zij een gezondheidkundige advieswaarden voor één van die stoffen aan. Haar conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die een van vóór 1991 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Butanol komt in drie verschillende vormen, zogeheten isomeren, voor: *1-butanol*, *2-butanol* en *t-butanol*. 1-Butanol en 2-butanol zijn kleurloze, vluchtige vloeistoffen met een karakteristieke geur; t-butanol is een kristallijne stof met een kamferachtige geur.

---

---

## Monitoring

Voor het meten van de concentratie van butanolen in de lucht op de werkplek heeft het National Institute for Occupational Safety and Health in de VS (NIOSH) methoden beschreven die zijn gebaseerd op gaschromatografische analyse. Deze methoden zijn ook geschikt voor bepalingen van concentraties van verscheidene andere alcoholen. Voor het vaststellen van de blootstelling aan butanolen komt persoonlijke bemonstering met diffusiebadges in aanmerking. De concentratie van butanolen kan ook worden bepaald met behulp van infrarood-spectroscopie, tenzij andere componenten in het monster bij dezelfde golflengte absorberen.

Gevalideerde methoden voor biologische monitoring ontbreken. Onder andere de Deutsche Forschungsgemeinschaft heeft beschreven hoe butanol in bloed, urine en uitademingslucht met gaschromatografische methoden kan worden bepaald.

---

## Grenswaarden

In Nederland geldt als grenswaarde voor de concentratie van *1-butanol* in de lucht 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), in Groot-Brittannië 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) en in Zweden 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm), in alle gevallen in de vorm van een over 8 uur gemiddelde waarde (8-uur t.g.g.). In de VS geldt een 'ceiling'-waarde van 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). De overeenkomstige normen voor *2-butanol* en *t-butanol* zijn: Nederland - 450 respectievelijk 300 mg/m<sup>3</sup> (150 respectievelijk 100 ppm), Groot-Brittannië - 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), Zweden - 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), VS - 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm). Duitsland hanteert één norm van 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) voor alle isomeren.

Daarnaast zijn in Groot-Brittannië, de VS en Zweden limietwaarden voor kortduurende blootstelling vastgesteld. In deze landen heeft *1-butanol* een 'H-notitie'; in Zweden hebben ook *2-butanol* en *t-butanol* een 'H-notitie'.

---

## Toxicokinetiek

Beroepsmatige blootstelling aan butanolen treedt vooral op door inademing van butanoldamp en door opname via de huid van butanolvloeistof.

Bij inhalatoire blootstelling van vrijwilligers aan *1-butanol* bleef 40 tot 60 procent in het lichaam achter. Inspanning leidde tot grotere opname. De opnamesnelheid van vloeibaar *1-butanol* door de opperhuid, gemeten in menselijke huid *in vitro*, bedroeg 48 µg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>, en gemeten *in vivo* 528 µg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>. In het bloed van vrijwilligers die gedurende een half uur aan 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) waren blootgesteld, kon geen butanol worden gedetecteerd. Blootstelling aan hogere concentraties resulteerde wel in meet-

---



bare hoeveelheden. Binnen een half uur na het einde blootstelling was de concentratie van butanol in bloed gedaald tot beneden de detectiegrens. Aan ratten oraal toegediend 1-butanol werd vrijwel volledig geresorbeerd; 80 procent van de toegediende dosis werd via de uitademingslucht uitgescheiden als kooldioxyde, terwijl ongeveer 4 procent werd teruggevonden in de urine, hoofdzakelijk in geconjugeerde vorm.

Over de toxicokinetiek bij mensen van *2-butanol* zijn geen gegevens beschikbaar. In ratten werd 97 procent van een oraal toegediende dosis in de lever omgezet in 2-butanon en vervolgens in 3-hydroxy-2-butanon en 2,3-butaandiol.

In tegenstelling tot 1- en 2-butanol wordt *t-butanol* niet door alcoholdehydrogenase in de lever omgezet. Bij ratten werd de stof langzaam uit het bloed verwijderd na orale toediening of injectie in het buikvlies. Toediening via het buikvlies leidde bij muizen tot een wat snellere verwijdering. In een proef met ratten zijn omzettingen producten als kooldioxyde (in de uitademingslucht) en aceton (in de urine) aangetoond.

---

## Effecten

Studies naar de systemisch effecten van butanolen als gevolg van herhaalde inhalatoire of orale blootstelling ontbreken, afgezien van onderzoek naar de reproductie-toxiciteit. Eveneens ontbreken gegevens over de mutagene en de carcinogene werking *in vivo*, terwijl er ook onvoldoende bekend is over de mutagene werking van *2-butanol in vitro*.

De butanolen bleken in acute inhalatieproeven en in reproductietoxiciteitsproeven weinig toxisch te zijn; *1-butanol* was minder toxisch dan *2-butanol* en die verbinding weer minder toxisch dan *t-butanol*. In ratten die waren blootgesteld aan 10500 mg/m<sup>3</sup> (3500 ppm) *1-* of *2-butanol* in de lucht, werden geen maternaal toxische, teratogene of foetotoxische effecten gevonden. Bij blootstelling aan 6000 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) *t-butanol* vertoonden en de nakomelingen een verlaagd foetaal gewicht; mogelijk hing deze vorm van foetotoxiciteit samen met een toxisch effect op de moeder.

*1-Butanol* werkte irriterend op de huid en ogen van konijnen, *2-butanol* alleen voor de ogen. *t-Butanol*, dat alleen werd getest op de huid, bleek geen irriterende werking te vertonen.

Noch *1-butanol*, noch *t-butanol* bleken een mutagene werking te vertonen in *in vitro*-proeven.

Humane gegevens over de effecten van blootstelling aan 2- en *t-butanol* ontbreken geheel en die over *1-butanol* zijn van oudere datum. In twee onderzoeken uit de jaren veertig is oogirritatie gerapporteerd bij beroepsmatig blootgestelden. In het ene werd geen irritatie gevonden bij blootstelling aan concentraties kleiner dan 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm) maar wel bij werkers die waren blootgesteld aan concentraties die varieerden

---

tussen ongeveer 60 en 195 mg/m<sup>3</sup> (20 en 65 ppm). In het andere onderzoek waren er geen oogklachten bij concentraties van ongeveer 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm).

---

#### Gezondheidskundige advieswaarde

Op basis van de voorliggende gegevens is het niet mogelijk een gezondheidskundige advieswaarde voor 2- en *t-butanol* aan te bevelen.

De commissie betreurt het om een advies over *1-butanol* te moeten baseren op gegevens van oudere datum. Uitgaande van het onderzoek waarin bij concentraties kleiner dan 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm) géén en bij concentraties in het gebied 60-195 mg/m<sup>3</sup> (20 tot 65 ppm) wél oogirritatie werd gerapporteerd, en rekening houdend met het feit dat deze gegevens betrekking hebben op kortdurende metingen, stelt de commissie een gezondheidskundige advieswaarde voor van 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm), te middelen over 15 min (15-min t.g.g.). Zij benadrukt dat heroverweging van deze aanbeveling dient plaats te vinden zodra er betere en meer valide gegevens ter beschikking komen.

Omdat gegevens over de systemische toxiciteit van *1-butanol* ontbreken, kan de commissie geen uitspraak doen over de noodzaak aan butanol een 'H-indicatie' toe te kennen.

---

# Ethylmethacrylaat, n-butylmethacrylaat en isobutylmethacrylaat

---

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Ethylmethacrylaat, n-butylmethacrylaat en isobutylmethacrylaat. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/11E.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden). In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan ethylmethacrylaat, n-butylmethacrylaat en isobutylmethacrylaat en beveelt zij gezondheidskundige advieswaarden voor die stoffen aan. Haar conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór december 1993 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Ethylmethacrylaat, n-butylmethacrylaat en isobutylmethacrylaat zijn bij kamertemperatuur vloeistoffen met een sterke geur. De verbindingen kunnen heftig polymeriseren; opslag moet derhalve in gestabiliseerde vorm geschieden.

---

## Monitoring

Er zijn geen gevalideerde bepalingsmethoden in lucht en biologisch materiaal voorhanden.

---

## Grenswaarden

In de Verenigde Staten, Duitsland en Engeland zijn geen grenswaarden vastgesteld. De Zweedse overheid hanteert voor ethylmethacrylaat een grenswaarde van  $50 \text{ mg/m}^3$  (250 ppm), voor n-butylmethacrylaat  $50 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) en als limiet voor kortdurende blootstelling  $75 \text{ mg/m}^3$  (resp. 350 en 450 ppm). Beide verbindingen zijn mogelijk sensibiliserend en hebben daarom een 'S-indicatie' gekregen.

---

## Toxicokinetiek

De wijze waarop de drie verbindingen in het lichaam hun toxische werking uitoefenen, is onbekend.

---

## Effecten

Onder experimentele omstandigheden treedt na afgesloten blootstelling aan ethylmethacrylaat en n-butylmethacrylaat enige huidirritatie op. Isobutylmethacrylaat is onder deze omstandigheden een matige huidirritant. Contactgevoeligheid treedt slechts op als de verbindingen in nauw contact met de huid zijn, bijvoorbeeld als ze opgelost in olijfolie op de huid aanwezig zijn of in de huid worden geïnjecteerd. Verder bevordert het tegengaan van verdamping overgevoeligheid.

Bij ratten die gedurende vier maanden aan n-butylmethacrylaat werden blootgesteld, is een drempelwaarde van  $3,5 \text{ mg/m}^3$  vastgesteld. Blootstelling aan concentraties van n-butylmethacrylaat in lucht van  $19,7 \text{ mg/m}^3$  brengt bij ratten hypervolemie, emfysematische zwelling en lokale bloedinkjes in de long teweeg en een verlaging van de concentratie van witte bloedlichaampjes. De effecten zijn na twee tot vier weken verdwenen.

Er zijn geen gegevens voorhanden over de chronische toxiciteit van de verbindingen en over hun eventuele vermogen om kanker te veroorzaken. De drie verbindingen bleken na een injectie in het buikvlies van zwangere ratten de vrucht te kunnen beschadigen.

---

Gegevens over schadelijke effecten van blootstelling van mensen aan de verbindingen zijn schaars. Naar schatting leidt inname van 5,4 g ethyl methacrylaat per kg lichaamsgewicht of meer tot sterfte.

---

### Risicogroepen

Personen met een overgevoelige huid zullen bij blootstelling aan de verbindingen eerder dermatitis ontwikkelen dan anderen. Kruisgevoeligheid is mogelijk.

---

### Beoordeling en advieswaarden

De schaarse gegevens rechtvaardigen naar de mening van de commissie de conclusie dat de drie verbindingen in zoogdieren een overeenkomstig werkingsmechanisme vertonen. Tevens wijzen de gegevens op een overeenkomst met methylmethacrylaat (MMA). Over deze laatste verbindingen heeft de Gezondheidsraad kort geleden een advies uitgebracht (1994/09).

De commissie meent voor het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden voor de drie onderhavige verbindingen uit te kunnen gaan van de gegevens over de schadelijkheid van MMA. Bij de afleiding van een advieswaarde voor MMA is uitgegaan van een onderzoek bij werknemers met een beroepsmatige blootstelling gedurende 5 jaar of meer aan een gemiddelde luchtconcentratie van 77 of 90 mg/m<sup>3</sup>. De incidentie van chronische hoest en verhoogde hartslag bij de werknemers was significant groter ten opzichte van een controlegroep.

De Commissie WGD stelt de volgende gezondheidkundige advieswaarden voor:

- ethylmethacrylaat 48 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)
- n-buthylmethacrylaat 59 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)
- isobutylmethacrylaat 59 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)

De drie waarden gelden als 8-uurs tijdgewogen gemiddelden.



---

# Methyl-t-butylether

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Methyl-t-butylether. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/23E.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden.

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan methyl-t-butylether (MTBE) en beveelt zij een gezondheidskundige advieswaarde voor die stof aan. Haar conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór 1993 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

MTBE is een kleurloze vloeistof met een typerende geur. De damp is zwaarder dan lucht en verspreidt zich over de grond met kans op ontsteking op afstand. De stof kan vermoedelijk peroxiden vormen. Zij reageert heftig met oxidatiemiddelen.

---

---

## Monitoring

Voor het meten van MTBE in de lucht op de werkplek heeft het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in de VS een methode beschreven. De methode is gebaseerd op absorptie aan actieve kool en op gaschromatografische analyse. Biologische monitoring kan het best worden uitgevoerd door bepaling van MTBE of zijn metabooliet t-butylalcohol (TBA) in het bloed met behulp van gaschromatografie en massaspectrometrie.

---

## Grenswaarden

Nederland, de Verenigde Staten, Duitsland en Groot-Brittannië kennen geen grenswaarden voor MTBE. In Zweden wordt een norm van  $180 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm), als tijd gewogen gemiddelde over 8 uur, en van  $250 \text{ mg/m}^3$  (75 ppm), als tijd gewogen gemiddelde over 15 minuten, gehanteerd. Onlangs (1993) heeft de Amerikaanse ACGIH een waarde van  $150 \text{ mg/m}^3$  (40 ppm), als tijd gewogen gemiddelde over 8 uur, voorgesteld.

---

## Toxicokinetiek

Blootstelling in het beroep kan plaatsvinden via inhalatie, maar ook via opname door de huid en via de spijsverteringsorganen. Er zijn weinig gegevens over het transport van MTBE in het lichaam van de mens beschikbaar. Uit onderzoek bij proefdieren is gebleken dat er een verband bestaat tussen MTBE-concentraties in de lucht en de concentraties van MTBE en zijn metabooliet TBA in het bloed, de hersenen en de vetweefsels rond de nieren.

Onderzoek met ratten, waaraan via injectie in het buikvlies eenmalig MTBE was toegediend, heeft aangetoond dat een aanzienlijk deel van de toegediende hoeveelheid wordt uitgescheiden via uitademingslucht in de vorm van vluchtige koolwaterstoffen en koolzuurgas. Slechts 3 procent van het toegediende MTBE wordt binnen 48 uur uitgescheiden via de urine in de vorm mierzuur. De halveringstijd in bloed was 50 tot 60 minuten.

Onderzoekers van de Amerikaanse Yale Universiteit namen waar dat blootstelling van vrijwilligers aan  $6 \text{ mg/m}^3$  gedurende één uur resulteerde in een piek-concentratie van MTBE in bloed van 15 tot  $20 \text{ } \mu\text{g/l}$ . De bloedconcentratie nam in 80 minuten met de helft af. 90 minuten na de blootstelling bedroeg de TBA-concentratie in bloed 8 tot  $13 \text{ } \mu\text{g/l}$ . Uit het onderzoek werd een halveringstijd voor TBA afgeleid in de orde van grootte van uren tot dagen.



---

## Effecten

MTBE heeft een matig irriterende werking op het oog. Blootstelling van ratten aan hoge concentraties veroorzaakte ontsteking van de neusslijmvliezen en de luchtpijp. Beneden concentraties van  $1260 \text{ mg/m}^3$  (350 ppm) werden deze effecten niet gevonden. Langdurige blootstelling van vrouwelijke muizen aan concentraties die reeds van invloed waren op de algehele gezondheid, bracht een toename van niet-kwaadaardige levertumoren teweeg die echter statistisch niet significant was. Bij mannelijke muizen werd dit effect niet gevonden. Blootstelling van mannelijke ratten aan MTBE-concentraties van  $10\ 800 \text{ mg/m}^3$  (3000 ppm) en van  $28\ 800 \text{ mg/m}^3$  (8000 ppm), 6 uur per dag, 5 dagen per week, gedurende 2 jaar leidde tot een toename van chronische nierafwijkingen. Deze nieraandoeningen worden is zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een mechanisme dat specifiek is voor mannelijke ratten.

Onderzoek naar de effecten van blootstelling aan MTBE op de voortplanting van ratten en muizen heeft aangetoond dat die effecten niet optreden bij luchtconcentraties van MTBE tot  $10\ 800 \text{ mg/m}^3$  (3000 ppm). Zwangere konijnen die waren blootgesteld aan concentraties van  $14\ 600 \text{ mg/m}^3$  (4058 ppm) en van  $28\ 900 \text{ mg/m}^3$  (8021 ppm), namen minder snel in gewicht toe en namen minder voedsel tot zich dan niet blootgestelde konijnen. Bij de hoogste concentraties werd ook een stijging van het levergewicht gevonden. Op basis van dit onderzoek wordt geschat dat beneden een concentratie van  $3675 \text{ mg/m}^3$  (1021 ppm) toxische effecten op het zwangere dier uitblijven.

Er zijn weinig gegevens over effecten bij werknemers die waren blootgesteld aan MTBE. Klachten van hoofdpijn, misselijkheid, irritatie van de ogen en bovenste luchtwegen zijn gerapporteerd bij enkele werkers die kort waren blootgesteld aan MTBE-concentraties rond  $360 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm).

---

## Gezondheidskundige advieswaarde

De commissie stelt een gezondheidskundige advieswaarde voor MTBE voor van  $180 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm), in de vorm van een over 8 uur gemiddelde concentratie in de lucht (t.g.g. 8 uur), en een 15 minuten-waarde van  $360 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm). Zij baseert deze waarden op de gegevens over irritatie bij proefdieren en over klachten over hoofdpijn en misselijkheid alsmede irritatie van de ogen en bovenste luchtwegen bij sommige werkers die gedurende korte tijd waren blootgesteld aan concentraties rond ongeveer  $360 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm). Bij proefdieren ligt de geen-nadelig-effectconcentratie voor systemische effecten op  $3600 \text{ mg/m}^3$  (1000 ppm), en voor irritatie op  $1260 \text{ mg/m}^3$  (350 ppm).

Er zijn geen kwantitatieve gegevens over huid-opname.

---



---

# 1- en 2-Propanol

Gezondheidsraad: Commissie WGD. 1- en 2-Propanol. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/24E.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan *1-propanol* en *2-propanol* en beveelt zij een gezondheidskundige advieswaarde aan voor *2-propanol*. Haar conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór 1993 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

*1-Propanol* en *2-propanol* zijn kleurloze, vluchtige vloeistoffen (alcoholen). Ze zijn zeer ontvlambaar en hun damp is zwaarder dan lucht.

---

## Monitoring

Voor het meten van concentraties van *1-propanol* en *2-propanol* in de lucht op de werkplek zijn gaschromatografische methoden beschreven door het National Institute

---

of Occupational Safety and Health in de VS (NIOSH). Persoonlijke bemonstering met diffusiebadges is ook mogelijk. De concentraties kunnen ook worden bepaald met behulp van infrarood-spectroscopie.

Voor het bepalen van de beide alcoholen in bloed en urine zijn gaschromatografische methoden gepubliceerd (o.a. door de Deutsche Forschungsgemeinschaft). Voor *1-propanol* zijn geen gevalideerde methoden voor biologische monitoring beschikbaar. Voor *2-propanol* kunnen bepalingen van de stof zelf of van het omzettingsproduct aceton in bloed en urine geschikte methoden zijn.

---

## Grenswaarden

In de meeste landen geldt voor *1-propanol* een grenswaarde van  $500 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm; als 8-uur, tijdgewogen gemiddelde of tgg) en voor *2-propanol* van  $980 \text{ mg/m}^3$  (400 ppm; 8-uur tgg). Zweden hanteert voor beide stoffen een norm van  $350 \text{ mg/m}^3$  (150 ppm; 8-uur tgg). Daarnaast vigeren in sommige landen ook limietwaarden voor kortdurende blootstelling. In een aantal landen hebben beide stoffen een 'H'-indicatie gekregen.

Voor *2-propanol* gelden in Duitsland de volgende biologische limietwaarden: 50 mg aceton per liter bloed en 50 mg aceton per liter urine (monstername: einde werktijd). Deze waarden zijn gerelateerd aan de grenswaarde van  $980 \text{ mg/m}^3$  (400 ppm).

---

## Toxicokinetiek

Beroepsmatige blootstelling aan de beide propanolen vindt vooral plaats door het inademen van de damp en doordat de stoffen in vloeibare vorm via de huid in het lichaam komen.

Na inademing blijft in eerste instantie ongeveer 60 procent van de stoffen in het lichaam achter. Uit proeven met stukjes menselijke opperhuid bleek dat vloeibaar *1-propanol* met een snelheid van  $127 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  door de huid dringt.

*1-Propanol* wordt in het lichaam snel omgezet in propanal en vervolgens in propionzuur, dat via een aantal metabole routes (o.a. de citroenzuurcyclus) verder wordt omgezet. Het metabolisme kan worden geremd door reeds aanwezig ethanol.

*2-Propanol* wordt in het lichaam omgezet in aceton en koolzuurgas, waarbij alcoholconsumptie (ethanol) remmend kan werken. Bij ratten treedt bij hoge concentraties (4000 ppm) en hoge doses (3000 mg/kg) mogelijk verzadiging van het omzettingsproces op. Onafhankelijk van de toedieningsweg wordt bij ratten en muizen 80 procent van de opgenomen dosis via de uitademingslucht uitgescheiden, voornamelijk als ace-

ton (ongeveer de helft) en verder als koolzuurgas (16 tot 30 procent) en in onveranderde vorm (0 tot 16 procent). Uitscheiding via urine en faeces is een veel minder belangrijke route. Deze uitscheidingsproductie bevatten als belangrijkste fractie een onbekend omzettingsprodukt en een weinig aceton en propanol. *2-Propanol* wordt in het lichaam over alle organen en weefsels verdeeld, maar ook weer snel en nagenoeg volledig verwijderd; er zijn geen aanwijzingen voor stapeling in een bepaald orgaan.

Bij werkers die waren blootgesteld aan gemiddelde concentraties van ongeveer  $500 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm), kon geen *2-propanol* in het bloed of de urine worden aangetoond boven de detectielimiet van  $1 \text{ mg/l}$ . Bij vrouwen die waren blootgesteld aan concentraties tussen  $5$  en  $570 \text{ mg/m}^3$  (2-228 ppm), was dat wel het geval; de mediane waarde van concentraties in bloed was  $1,7 \text{ mg/l}$  en in urine  $2,2 \text{ mg/l}$ .

Zowel *1-propanol* als *2-propanol* kunnen onder bepaalde omstandigheden door het lichaam zelf geproduceerd worden.

---

## Effecten

Beide propanolen zijn bij konijnen irriterend voor de ogen, maar niet voor de huid; ze veroorzaken noch bij proefdieren, noch bij de mens huidirritatie. Blootstelling aan *1-propanol* geeft geen teratogene of embryotoxische effecten bij ratten. Blootstelling aan hoge concentraties *2-propanol* ( $8750 \text{ mg/m}^3$  of 3500 ppm) resulteerde in een geringer foetaal gewicht van ratten.

Voor beide stoffen ontbreken gegevens uit, valide langdurende dierproeven. Er zijn geen aanwijzingen dat *2-propanol* mutageen of genotoxisch is; er zijn onvoldoende gegevens om de mutageniteit en genotoxiciteit van *1-propanol* te kunnen beoordelen.

Er zijn geen (valide) gegevens over de toxiciteit van ingeademd *1-propanol* of na herhaalde blootstelling aan de stof via andere routes.

Subchronische blootstelling (6 uur per dag, 5 dagen per week, 14 weken lang) aan *2-propanol*-concentraties in lucht van  $3750 \text{ mg/m}^3$  (1500 ppm) veroorzaakte geen effecten bij ratten, afgezien van de vorming van hyalinedruppels in de nieren en neusirritatie bij mannetjes en oogirritatie bij vrouwtjes. De commissie beschouwt deze effecten niet als relevant voor de mens. In hetzelfde onderzoek resulteerde blootstelling aan  $12\,500 \text{ mg/m}^3$  (5000 ppm) in effecten op het gedrag van vrouwtjesratten (toename in 'motor activity' gemeten 24 uur na beëindiging van de blootstelling aan het einde van week 9 en week 13) en in een toename in het relatieve levergewicht. In een 6 uur durend experiment had blootstelling aan  $3750 \text{ mg/m}^3$  (1500 ppm) een tijdelijk effect op het gedrag van mannetjesratten ('motor activity') direct na beëindiging van de bloot-

stelling; er werden geen effecten waargenomen na blootstelling aan 1925 mg/m<sup>3</sup> (770 ppm).

Epidemiologisch onderzoek onder werkers die waren betrokken bij de productie van *2-propanol*, leverde geen aanwijzing voor een rol van *2-propanol* bij het ontstaan van kanker in de bovenste luchtwegen. Bij een groep vrouwen die langdurig waren blootgesteld aan *2-propanol* met een mediane concentratie tijdens het onderzoek van 250 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) werden geen veranderingen gevonden in een aantal hematologische, klinisch-chemische en gedragsvariabelen.

---

### Advieswaarde

Op basis van de beschikbare gegevens kan de commissie geen gezondheidkundige advieswaarde voor *1-propanol* aanbevelen.

Uitgaande van een onderzoek met proefdieren waarin bij een concentratie van 1925 mg/m<sup>3</sup> (770 ppm) geen effecten werden waargenomen, stelt de commissie voor *2-propanol* een gezondheidkundige advieswaarde van 650 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) voor, gemiddeld over een 8-urige werkdag (8 uur tgg).

---

# 1,2,3-Trichloorpropan

Gezondheidsraad: Commissie WGD. 1,2,3-Trichloorpropan. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/25E.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan 1,2,3-trichloorpropan en geeft zij een risicoschatting voor de kans op kanker bij blootstelling aan die stof. Haar conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór december 1993 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

1,2,3-Trichloorpropan (1,2,3-TriCP) is een kleurloze tot strokleurige, gemakkelijk ontvlambare vloeistof met eenzelfde geur als chloroform of trichlooretheen.

---

## Monitoring

Voor het meten van de concentratie van 1,2,3-trichloorpropan in de lucht op de werkplek heeft het National Institute for Occupational Safety and Health in de VS (NIOSH)

---

een methode beschreven die gebaseerd is op gaschromatografische analyse. Voor biologische monitoring is geen gevalideerde methode voorhanden.

---

### Grenswaarde

In Nederland en de VS is een grenswaarde van  $60 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) van kracht in de vorm van een over 8 uur gemiddelde waarde (8-uur tgg). In beide landen geldt een huidindicatie. Duitsland en Groot-Brittannië hanteren  $300 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) als 8 uur tgg, zonder een huidindicatie. Beide landen stellen een limiet aan piekblootstellingen.

---

### Toxicokinetiek

Na orale toediening of intraveneuze injectie wordt 1,2,3-trichloorpropaan snel geabsorbeerd en verdeeld in het lichaam (muis en rat). Ook door de huid wordt de stof snel opgenomen; daarvan zijn geen kwantitatieve gegevens (konijn). Onderzoek met menselijk longmateriaal wijst op een snelle absorptie van de verbinding door de longen. In laboratoriumdieren wordt de stof in het lichaam snel omgezet. Zowel na orale toediening als na intraveneuze injectie bij ratten en muizen wordt de stof voornamelijk via de urine uitgescheiden: 24 uur na een intraveneuze injectie is bij ratten op die manier 47 procent uitgescheiden; na orale toediening hadden ratten 50 procent en muizen 65 procent uitgescheiden. In ratten is het belangrijkste omzettingsproduct N-acetyl-S-(3-chloor-2-hydroxypropyl)cysteïne. Het voornaamste omzettingsproduct bij muizen is een andere, nog niet geïdentificeerde verbinding. Na een oraal toegediende dosis wordt ongeveer 20 procent uitgeademd in de vorm van koolzuurgas en na toediening in de vorm van intraveneuze injectie 25 procent. Van een toegediende hoeveelheid 1,2,3-trichloorpropaan wordt 2 tot 5 procent onveranderd uitgeademd. Bij ratten wordt kort na toediening de stof uit het lichaam verwijderd met een halveringstijd van 5,1 uur; later gaat de verwijdering langzamer (halveringstijd 44 uur).

---

### Effecten

De stof is irriterend voor de huid en ogen gebleken bij konijnen.

1,2,3-Trichloorpropaan heeft bij cavia's een enigszins sensibiliserend werking. Een eenmalige, ingeslikte of ingeademde dosis van 1,2,3-trichloorpropaan is schadelijk (classificatie volgens EG-criteria). Bij ratten en muizen was na negen ingeademde doses het belangrijkste effect degeneratie van het reukepitheel van ratten en muizen. De concentratie in de lucht waaronder geen schadelijke effecten werden gevonden (het geen-nadelig-effect-niveau) bedroeg voor de rat  $9 \text{ mg/m}^3$  en voor de muis  $18 \text{ mg/m}^3$ . Het belangrijkste effect bij ratten na 13 weken orale blootstelling is celwoekering (hy-

---



perplasie) van de galgang en na 13 weken inademing van de stof celwoekering (hyperplasie) in de longen. Bij sommige dieren werden ook beschadigingen gevonden die als een voorstadium van kanker kunnen worden beschouwd. Vrouwtjesratten vertoonden ook bloedvorming (extramedullaire haematopoïese) in de milt.

Na twee jaar orale toediening veroorzaakte 1,2,3-trichloorpropanaam nieuwvormingen (neoplasie) in mannetjes- en vrouwtjesratten en muizen in diverse organen; het aantal nam toe met de dosis. De nieuwvormingen (neoplasieën) traden voornamelijk op in het maag-darmkanaal; bij de ratten ook in de alvleesklier, nieren, voorhuidklier, Zymbaalklier, clitorale klier en melkklieren en bij de muizen in de lever, klier van Harder, uterus, alvleesklier, voorhuidklier en clitorale klier.

1,2,3-Trichloorpropanaam op zich heeft weinig of geen beschadigende (genotoxische) werking op het erfelijk materiaal. Na omzetting door lichaamscellen kan de verbinding mutaties en andere celdefecten teweegbrengen.

---

### Risicoschatting

1,2,3-Trichloorpropanaam kan kanker veroorzaken. De tests voor een genotoxische werking geven tegenstrijdige resultaten. Het is niet zeker dat positieve resultaten gevonden in *in vitro*-testsystemen zich zonder meer laten interpreteren als aanwijzingen voor het ontstaan van kanker in organismen. Op grond van een beoordeling van alle beschikbare gegevens, meent de commissie echter dat de stof als genotoxisch moet worden beschouwd. Dit betekent dat met elke blootstelling een zeker risico is verbonden.

Voor de evaluatie van het gezondheidsrisico voor beroepsmatig blootgestelden gaat de commissie uit van de dierexperimentele gegevens en berekent zij de additionele kans op het ontstaan van tumoren via lineaire extrapolatie. Zij neemt als uitgangspunt een onderzoek waarin ratten oraal waren blootgesteld aan 1,2,3-trichloorpropanaam. Uit het optreden van tumoren bij de proefdieren die de laagste dosis ontvingen, schat zij met behulp van lineaire extrapolatie het levenslange risico bij beroepsmatige blootstelling (dat wil zeggen blootstelling gedurende 40 jaar, 8 uur per werkdag, 5 dagen per week). De te verwachten additionele incidentie van tumoren is:

- $4 \times 10^{-5}$  bij een 1,2,3-trichloorpropanaamconcentratie van  $1,08 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,18 ppb)
- $4 \times 10^{-3}$  bij een 1,2,3-trichloorpropanaamconcentratie van  $108 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (17,7 ppb)

De commissie adviseert een huidindicatie.



---

# Methylchloride

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Methylchloride. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/01WGD. ISBN: 90-5549-082-2.

---

## Vraagstelling en risicoschatting

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

Bij het opstellen van haar advies heeft de commissie samengewerkt met de Nordic Expert Group, een adviescommissies van de regeringen in de Scandinavische landen. Het gezamenlijke rapport, waarin beide commissies de gevolgen van blootstelling van methylchloride voor de gezondheid bespreken werd reeds in 1992 in Zweden gepubliceerd en is compleet opgenomen in deel 2 van het voorliggende advies. In deel 1 bespreekt de commissie enkele aanvullende gegevens en beveelt ze een gezondheidkundige advieswaarde voor methylchloride aan. De conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór 1993 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Bij kamertemperatuur is methylchloride een kleurloos gas met een etherachtige geur.

---

---

## Monitoring

Voor het meten van de concentratie van methylchloride in de lucht op de werkplek heeft het National Institute of Occupational Safety and Health in de VS (NIOSH) een gaschromatografische methode beschreven. Concentraties kunnen ook worden bepaald met behulp van infrarood-spectroscopie.

Voor biologische monitoring is geen gevalideerde methode beschikbaar.

---

## Grenswaarden

In de meeste landen geldt een grenswaarde van  $105 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) als tijdgewogen gemiddelde over 8 uur. In sommige landen wordt de piekblootstelling begrensd.

De Duitse MAK-commissie classificeert methylchloride als verdacht carcinogeen en als mogelijk teratogeen.

---

## Toxicokinetiek

Bij vrijwilligers die werden blootgesteld aan concentraties van methylchloride in de lucht van 21 of  $103 \text{ mg/m}^3$  (10 of 50 ppm), bereikte de concentratie van methylchloride in het plasma binnen één uur een plateauwaarde. Dat werd ook gevonden bij ratten en honden die werden blootgesteld aan 103 of  $2060 \text{ mg/m}^3$  (50 of 1000 ppm). Na inademing van met radioactief koolstof gemerkt methylchloride werd bij ratten de grootste hoeveelheid radioactiviteit teruggevonden in de lever en de nieren. In een ander experiment was aan het einde van de blootstelling 20% van de totale radioactiviteit opgeslagen in eiwit, vetten en nucleïnezuren in diverse weefsels.

Op basis van diverse gegevens wordt in de wetenschappelijke literatuur geconcludeerd, dat zestig procent van de bevolking over enzymen beschikt die binding van methylchloride met glutathion bevorderen, en de overige veertig procent niet. Glutathion speelt een rol bij de omzetting van methylchloride in het lichaam. Of de aan- dan wel afwezigheid van de bedoelde enzymen mensen meer of minder gevoelig maken voor de schadelijke gevolgen van blootstelling aan methylchloride is niet bekend.

Experimenten met ratten wijzen erop, dat methylchloride via S-methylcysteine wordt omgezet in formiaat. Metabolieten die in de urine van ratten zijn aangetoond, zijn: S-methylthioazijnzuur sulfoxide, N-acetyl-S-methylcysteine, en N-(methylthioacetyl)glycine. Daarnaast is er een tweede omzettingroute mogelijk, waarbij methylchloride direct wordt geoxideerd tot formaldehyde.

---

## Effecten

Methylchloride is niet irriterend voor huid en ogen, maar huidcontact met de vloeistof kan blaren veroorzaken als gevolg van sterke afkoeling (bevriezing) van de huid.

Methylchloride blijkt in proeven met lichaamcellen zwakke alkylerende eigenschappen te vertonen. Een alkylerende werking is in proefdieren alleen gevonden na blootstelling aan extreem hoge concentraties in lucht of orale doses waarbij toxische effecten optraden.

In ratten en muizen die gedurende twee jaar, 6 uur per dag, 5 dagen per week, waren blootgesteld aan concentraties van methylchloride in de lucht van 106, 464 of 2064 mg/m<sup>3</sup> (51, 224 of 997 ppm), werden alleen bij de hoogste concentratie effecten gevonden. Bij de muizen bestonden de bedoelde effecten uit: sterfte, niertumoren (alleen bij de mannetjes), veranderingen van het lichaamsgewicht en veranderingen in de lever, milt, testes en zenuwstelsel; bij de ratten: alleen veranderingen in het lichaamsgewicht en in de testes. In een kortdurend experiment (11 dagen) met vrouwtjesmuizen werden degeneratieve veranderingen gevonden in bepaalde hersencellen na blootstelling aan 828 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) gedurende 5½ uur per dag. Bij expositie aan hogere concentraties ging deze degeneratie gepaard met gedragseffecten van voorbijgaande aard. De veranderingen in de hersencellen traden niet op na blootstelling aan 310 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm). Bij blootstelling gedurende vrijwel het gehele etmaal (22 uur per dag) werden bij lagere concentraties overeenkomstige effecten gevonden.

Methylchloride veroorzaakte in experimenten in het algemeen geen teratogene of andere reproductie-effecten bij ratten. Wel bleek dat blootstelling van mannetjesratten aan concentraties van 980 mg/m<sup>3</sup> (475 ppm) leidde tot onvruchtbaarheid. In twee experimenten werden na blootstelling van drachtige muizen aan concentraties tot 3100 mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm) bij de foeten hartafwijkingen gevonden. De incidenties waren laag, maar positief gerelateerd aan de dosis. In de groep die was blootgesteld aan concentraties van 1035 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm), was het aantal hartafwijkingen bij de foeten significant groter dan bij de controledieren.

Er zijn aanwijzingen, dat het zenuwstelsel ook bij de mens het doelorgaan is.

---

## Gezondheidskundige advieswaarde

De commissie verwacht dat methylchloride alleen bij extreem hoge blootstellingen, ver boven de hierna aan te bevelen advieswaarde, mogelijk kankerverwekkend zou kunnen zijn.

De commissie neemt als uitgangspunt voor het afleiden van een advieswaarde de resultaten van het onderzoek waarin ratten en muizen chronisch, dat wil zeggen gedu-

---

rende twee jaar, aan methylchloride waren blootgesteld. In deze studie werden geen effecten waargenomen bij een concentratie van  $464 \text{ mg/m}^3$  (224 ppm). Bij een iets hogere concentratie zijn in een ander onderzoek reproductie-effecten gevonden, te weten hartdefecten in muizefoetussen.

De commissie leidt uit de diverse onderzoekresultaten af dat het effect op het zenuwstelsel het kritische effect is. Zij veronderstelt dat chronische blootstelling van mensen en proefdieren aan overeenkomstige concentraties van methylchloride tot overeenkomstige effecten leidt. De commissie kiest een veiligheidsfactor van 10 om de variatie in gevoeligheid tussen mensen onderling in rekening te brengen; hierbij wordt tevens rekening gehouden met de reproductietoxische effecten gevonden in muizen. Toegepast op de proefdierresultaten leidt die veiligheidsfactor tot een gezondheidskundige advieswaarde voor methylchloride van  $52 \text{ mg/m}^3$  (25 ppm), gemiddeld over een 8-urige werkdag (t.g.g. 8 uur).

---

# Minerale kunstvezels

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Minerale kunstvezels. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/02WGD. ISBN: 90-5549-085-7.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan stoffen in de lucht. De aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan minerale kunstvezels en beveelt zij gezondheidskundige advieswaarden voor deze producten aan. De conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór februari 1994 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

De commissie onderscheidt zes groepen minerale kunstvezels:

- 1 continue glasgarens
  - 2 glaswolvezels
  - 3 steenwolvezels
  - 4 slakkenwolvezels
  - 5 keramische vezels
  - 6 glasvezels voor speciale doeleinden ('special purpose fibers'; SPF)
-

Glaswol, steenwol en slakkenwol worden wel aangeduid als isolatiewollen.

De minerale kunstvezels die onderwerp van bespreking in dit advies vormen, hebben als kenmerk dat ze onder normale omstandigheden alleen in stukjes kunnen breken, zodat de lengte van de vezel afneemt, maar de diameter gelijk blijft. Ze splijten niet overlans, zoals asbest of andere synthetische vezels, hetgeen steeds dunnere vezels zou opleveren.

Vezels langer dan 5  $\mu\text{m}$  (micrometer), maar korter dan 100 tot 200  $\mu\text{m}$ , en met een diameter kleiner dan 3  $\mu\text{m}$ , en een lengte/diameterverhouding van 3:1 of meer, zijn respirabel, hetgeen aangeeft dat ze tot diep in de longen kunnen doordringen.

De meeste minerale kunstvezels bestaan uit amorf siliciumdioxide en kunnen daarnaast verschillende hoeveelheden van andere stoffen bevatten, zoals oxyden van ijzer, aluminium, nikkel en titanium, en sporen borium en magnesium. Vezels kunnen als chemisch inert worden beschouwd. In versterkte mate geldt dit wanneer ze van een coating zijn voorzien. Globale gegevens over chemische samenstelling van de verschillende typen vezels zijn in het algemeen voorhanden, maar gedetailleerde informatie ontbreekt vaak.

---

## Monitoring

De WHO heeft in 1985 een methode beschreven voor het bepalen van de concentratie van minerale kunstvezels in lucht. Met deze methode wordt de (totale) massaconcentratie bepaald. Het aantal vezels per volume-eenheid wordt bepaald met behulp van een fase-contrastmicroscop. De WHO beveelt aan om daarbij alle vezels te tellen, inclusief de vezels die vastzitten aan andere deeltjes. Dit voorschrift wijkt af van hetgeen gebruikelijk is voor het tellen van asbestvezels.

---

## Grenswaarden

In Nederland geldt thans een MAC-waarde van 10  $\text{mg}/\text{m}^3$  voor glasvezels en glasstof. Deze waarde heeft betrekking op de concentratie in de lucht, gemiddeld over een werkdag van 8 uur. Voor de andere minerale kunstvezels zijn geen MAC-waarden vastgesteld.

De American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) heeft voor glasvezelstof en voor minerale wolvezels een grenswaarde van 10  $\text{mg}/\text{m}^3$  voorgesteld. Het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) in de VS heeft een grenswaarde van 3 respirabele vezels per ml aanbevolen voor glas- en andere minerale kunstvezels. Daarnaast wordt een norm voor de totale massaconcentratie van glasvezels van 5  $\text{mg}/\text{m}^3$  voorgesteld.



In Duitsland geldt een Technische Richtkonzentration (TRK) voor minerale kunstvezels van 0,5 vezel per ml. Zweden heeft een grenswaarde voor synthetische anorganische vezels (dat zijn minerale kunstvezels) van 1 vezel per ml. In het Verenigd Koninkrijk gelden de volgende normen:

- voor respirabele vezels: 2 vezel per ml
- voor superfijne vezels (SPF): 1 vezel per ml
- voor inhaleerbaar stof: 5 mg/m<sup>3</sup>.

---

## Toxicokinetiek

Vezels gedragen zich in de verschillende delen van de luchtwegen anders dan andere vaste deeltjes. Voor de diverse typen vezels kunnen ook onderling de verblijftijden, de plaatsen waar de vezels neerslaan, de depositie- en de verwijderingsmechanismen uiteenlopen.

## Depositie

Minerale kunstvezels kunnen, evenals andere vezelachtige materialen, op verschillende manieren worden afgezet in de luchtwegen. Deze processen zijn afhankelijk van de aërodynamische diameter van de vezels. De aërodynamische diameter van een minerale kunstvezel is ongeveer drie maal de nominale diameter.

## Verwijdering

Vezels die in de luchtpijp of de bronchiën zijn neergeslagen worden binnen een dag langs de slijmvliezen van keelholte vervoerd om vervolgens te worden ingeslikt. De halveringstijden van dit proces hangen af van fysische en chemische eigenschappen van de vezels. Uit de diepere delen van de longen verdwijnen de vezels minder snel. De halveringstijd van minerale vezels in het tracheobronchiale deel van de longen is veelal minder dan een dag en in het alveolaire gedeelte (de longblaasjes) tussen 60 en 90 dagen. Deze waarden gelden niet voor vezels die langer zijn dan 20 µm.

## Oplossen

De mate waarin minerale vezels in de longen oplossen is, althans bij ratten, afhankelijk van vezelgrootte en -samenstelling. Glasvezels die korter zijn dan 10 µm, lossen veel slechter op dan vezels die langer zijn dan 30 µm. De oplosbaarheid van vezels met een diameter van 1,5 µm loopt zeer uiteen. Zo werd in een experiment met steenwolvezels met een lengte van 20 µm zes maanden na depositie geen verandering van vezeldimen-

---

sies waargenomen. In het algemeen blijken minerale kunstvezels in de longen sneller op te lossen dan asbestvezels.

---

## Effecten

Voor mensen vormt het optreden van huidafwijkingen het belangrijkste probleem bij het werken met minerale kunstvezels. De vezels zijn op zichzelf niet sensibiliserend, maar contact met de grondstoffen van het coatingmateriaal kan overgevoeligheid bij productiewerkers veroorzaken. Minerale vezels waarvan de diameter groter is dan 4-5 µm kunnen kortstondig een voorbijgaande irritatie van huid, ogen of bovenste luchtwegen bewerkstelligen.

*In vitro*-onderzoek naar cytotoxiciteit (de toxische werking op cellen) van isolatiewollen levert tegenstrijdige resultaten op. In het algemeen kan worden gesteld dat de cytotoxiciteit van minerale kunstvezels afhankelijk bleek van de verdeling van de vezelgrootte. Keramische vezels bleken iets minder cytotoxisch te zijn dan amosiet-asbest. De cytotoxiciteit van de superfijne glasvezels (SPF) neemt toe met de lengte van de vezel en is omgekeerd evenredig met de vezeldiameter. In de meeste onderzoeken bleken glasvezels met een relatief grote diameter minder cytotoxisch te zijn dan de asbestvezeltypen chrysotiel en crocidoliet.

Onderzoek naar de fibrogene eigenschappen van respirabele isolatiewolvezels en kleinere glasvezels leverde geen duidelijke resultaten. Keramische vezels bleken een lichte longfibrose bij ratten te kunnen veroorzaken. In dwarsdoorsnede-epidemiologisch onderzoek zijn geen ernstige niet-kwaadaardige effecten van langdurige blootstelling aan minerale vezels in de luchtwegen waargenomen.

In verscheidene publicaties wordt verslag gedaan van retrospectief cohortonderzoek onder mensen die beroepsmatig aan minerale vezels waren blootgesteld. In geen enkel onderzoek werd een verhoogde sterfte door mesotheliomen gevonden.

Drie grote epidemiologische onderzoeken in de isolatiewol-productieindustrie in West-Europa, de Verenigde Staten en Canada hadden sterfte door longkanker als onderwerp. Uit dat onderzoek bleek dat onder arbeiders bij de glas- en steenwolproductie in Europa en de VS sterfte door longkanker niet statistisch significant verhoogd was in vergelijking met de lokale bevolking. In het Canadese onderzoek was dat wel het geval bij glaswolproductie-arbeiders; de verhoogde sterfte was echter niet gerelateerd aan blootstellingsduur of aan tijd die verstreken was sinds de eerste blootstelling aan de vezels.

Onder werkers in de steen-en slakkenwolindustrie die 20-29 jaar geleden voor het eerst waren blootgesteld, was de longkankersterfte iets hoger dan in de regionale bevolking. Het gebruik van een bepaald type slakkenwol, dat arseen bevat, zou daarvoor verantwoordelijk kunnen zijn. Onder een groep werknemers in de VS die mogelijk aan

slakkenwol waren blootgesteld, werden de kenmerken van de aan longkanker overledenen vergeleken met die van werkers die door andere oorzaken waren gestorven. De onderzoekers vonden geen associatie tussen de duur van de blootstelling of de cumulatieve blootstelling aan slakkenwol en het risico op longkanker als zij rekening hielden met het rookgedrag. In dit onderzoek werd een duidelijk, statistisch significant, verband gevonden tussen roken en sterfte aan longkanker: alle personen die aan longkanker waren overleden, waren rokers.

Er is slechts één epidemiologisch onderzoek verricht naar het risico van blootstelling aan keramische vezels. De onderzoekers vonden lichte longafwijkingen bij de blootgestelde werknemers. Deze effecten hingen samen met rookgewoonten en leeftijd, maar niet met de cumulatieve blootstelling aan keramische vezels. Wel leek de periode van tewerkstelling bij het bedrijf in verband te staan met de waargenomen effecten.

Voor het beoordelen van de kans op longkanker en interstitiële fibrose bij de mens ten gevolge van het inademen van minerale vezels acht de commissie ook goed uitgevoerde inhalatiestudies met ratten met vezels van de juiste, dat wil zeggen 'rat-respirabele' dimensies, bruikbaar. In geen van dergelijke onderzoeken werd een significant verhoogde incidentie van longtumoren waargenomen door blootstelling aan glaswol-, steenwol- of slakkenwolvezels.

In hoeverre resultaten van onderzoek waarin proefdieren via andere wegen werden blootgesteld, zoals door inspuiten in de luchtpijp, de borstholte of de buikholte, van betekenis is voor de gezondheidskundige risico-evaluatie van minerale kunstvezels voor mensen, acht de commissie moeilijk te beoordelen. Deze onnatuurlijke toedieningsroutes, waarbij allerlei natuurlijke afweersystemen omzeild worden, leiden tot zulke hoge concentraties van vezels op één plaats dat er weefselreacties optreden. Verder komen ingespoten vezels terecht op plaatsen waar geïnhaleerde vezels normalerwijze niet terecht komen. In dat geval zijn de reacties niet relevant voor de kwantitatieve beoordeling van het longkankerrisico door inademing van vezels.

In tegenstelling tot de isolatiewolvezels veroorzaken keramische vezels wel longkanker en mesotheliomen in dierproeven, waarbij relatief hoge concentraties werden ingeademd.

---

## Risico-evaluatie en advieswaarden

### Continue glasgarens

Continue glasgarens zijn niet-respirabel omdat deze vezels diameters hebben die beduidend groter zijn dan 4-5  $\mu\text{m}$ . Ze kunnen mechanische irritatie van de huid, de ogen

---

en de bovenste luchtwegen veroorzaken, die toeneemt met toenemende diameter. Aan de hand van dit effect kan de commissie echter geen gezondheidskundige advieswaarde aanbevelen. Ze adviseert de blootstelling aan deze vezels zo laag mogelijk te houden.

### Glaswolvezels

Op basis van de gegevens uit epidemiologisch en proefdieronderzoek concludeert de commissie dat blootstelling aan glaswolvezels de kans op longkanker niet vergroot.

De commissie beschouwt longfibrose als het kritische effect. In proeven met ratten is een geen-nadelig-effect-niveau voor longfibrose gevonden van  $5 \text{ mg/m}^3$ , hetgeen overeenkomt met 48 respirabele vezels per ml. Rekening houdend met een veiligheidsfactor van 10 voor de extrapolatie van proefdiergegevens naar de mens, komt de commissie uit op een gezondheidskundige advieswaarde van 4,8 respirabele vezels per ml, gemiddeld over een 8-urige werkdag (tgg-8 uur).

### Steenwolvezels

Op basis van de gegevens uit epidemiologisch en proefdieronderzoek concludeert de commissie dat blootstelling aan steenwolvezels de kans op longkanker niet vergroot.

De commissie beschouwt longfibrose als het kritische effect. In proeven met ratten is een geen-nadelig-effect-niveau voor longfibrose in geval van 2 jaar blootstelling aan steenwolvezels gevonden van  $3 \text{ mg/m}^3$ , wat overeenkomt met 33 respirabele vezels per ml. Rekening houdend met een veiligheidsfactor van 10 voor de extrapolatie van proefdiergegevens naar de mens, komt de commissie uit op een gezondheidskundige advieswaarde van 3,3 respirabele vezels per ml, gemiddeld over een 8-urige werkdag (tgg-8 uur).

### Slakkenwolvezels

Op basis van de gegevens uit epidemiologisch en proefdieronderzoek concludeert de commissie dat blootstelling aan slakkenwolvezels de kans op longkanker niet vergroot.

De commissie beschouwt longfibrose als het kritische effect. In proeven met ratten is een geen-nadelig-effect-niveau voor longfibrose in geval van 2 jaar blootstelling aan slakkenwolvezels gevonden van  $30 \text{ mg/m}^3$ , wat overeenkomt met 209 respirabele vezels per ml. Rekening houdend met een veiligheidsfactor van 10 voor de extrapolatie van proefdiergegevens naar de mens, komt de commissie uit op een gezondheidskundige advieswaarde van 21 respirabele vezels per ml, gemiddeld over een 8-urige werkdag (tgg-8 uur).

---

## Superfijne glasvezels (SPF)

Op basis van de gegevens uit epidemiologisch en proefdieronderzoek concludeert de commissie dat blootstelling aan superfijne glasvezels de kans op longkanker niet vergroot.

De commissie beschouwt irritatie en ontsteking van de neusslijmvliezen als het kritische effect. De laagste concentratie (het minimale-nadelig-effect-niveau) waarbij bij ratten na een blootstelling van 2 jaar deze verschijnselen zijn waargenomen, bedraagt  $5 \text{ mg/m}^3$  oftewel 332 respirabele vezels per ml. De commissie hanteert een veiligheidsfactor van 50, het product van een factor 10 voor verschillen tussen mens en proefdier en een factor 5 omdat het hier een effect-niveau in plaats van een geen-effect-niveau betreft. Met behulp van die factor leidt ze een gezondheidskundige advieswaarde af van 6,6 respirabele vezels per ml, gemiddeld over een 8-urige werkdag (tgg-8 uur).

## Gemeenschappelijke advieswaarde

De commissie heeft zich gebogen over de vraag in hoeverre sommige van de aanbevolen advieswaarden zouden kunnen worden samengevoegd. Zo komen de kritische effecten van isolatiewolvezels en de dunnere glasvezels (SPF) met elkaar overeen. Daarnaast verschillen de afgeleide gezondheidskundige advieswaarden niet veel, zeker indien men rekening houdt met de aanzienlijke verschillen in opzet van de uitgevoerde dierproeven en de grote variatie in typen vezels waaraan de proefdieren in de diverse onderzoeken werden blootgesteld. Om die reden adviseert de commissie voor de isolatiewolvezels en de kleinere glasvezels (SPF) eenzelfde gezondheidskundige advieswaarde te hanteren. Ze beveelt daartoe een waarde aan van 3 respirabele vezels per ml, gemiddeld over een 8-urige werkdag (tgg-8 uur).

Niet-respirabele vezels van deze typen, dat wil zeggen vezels met een diameter groter dan  $4\text{-}5 \mu\text{m}$ , kunnen mechanische irritatie van de huid, ogen en bovenste luchtwegen veroorzaken. De commissie kan geen gezondheidskundige advieswaarde gebaseerd op deze effecten aangeven. Ze adviseert blootstelling aan deze vezels zo laag mogelijk te houden.

## Keramische vezels

Op grond van de uitkomsten van enkele onderzoeken met proefdieren beschouwt de commissie keramische vezels als mogelijk kankerverwekkend. Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor de carcinogeniteit is echter onduidelijk. De commissie werkt twee mogelijkheden uit:

---

- onder de veronderstelling dat het vermogen om kanker te bewerkstelligen veroorzaakt wordt door een niet-genotoxisch mechanisme, leidt de commissie een gezondheidskundige advieswaarde af van 1 respirabele vezel per ml , gemiddeld over een 8-urige werkdag (tgg-8 uur); deze waarde is afgeleid van een geen-nadelig-effect-niveau van 25 vezels per ml waarop de commissie een veiligheidsfactor van 25 heeft toegepast vanwege de ernst van het effect (kanker) dat optreedt boven het geen-nadelig effect-niveau;
- als het vermogen om kanker op te bewerkstelligen veroorzaakt wordt door een genotoxisch mechanisme gaat de commissie uit van een lineaire relatie tussen dosis en respons; bij een beroepsmatige blootstelling (8 uur per dag) gedurende 40 jaar aan 5,6 respirabele vezels per ml bestaat dan een extra risico op kanker van 4 op de 1000 en aan 0,056 respirabele vezels per ml een extra risico op kanker van 4 op de 100 000; bij toepassing van het lineaire extrapolatiemodel op beroepsmatige blootstelling aan 1 respirabele vezel per ml kan met die blootstelling een extra kans op kanker van 7 op de 10 000 berekend worden.

---

# 1,1,1-Trichloorethaan

Gezondheidsraad: Commissie WGD. 1,1,1-Trichloorethaan. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/03WGD. ISBN: 90-5549-084-9.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot de wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan 1,1,1-trichloorethaan en beveelt zij een gezondheidkundige advieswaarde voor die stof aan. Het advies is te beschouwen als een aanvulling op en een herziening van het advies dat de Werkgroep van Deskundigen in 1981 over deze stof vaststelde.

De conclusies van de commissie zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die voor mei 1993 zijn verschenen.

---

## Monitoring

Diverse nationale en internationale organisaties, waaronder het Nederlands Normalisatie Instituut, hebben methoden gepubliceerd voor het meten van 1,1,1-trichloorethaan in de lucht op de werkplek.

---

---

## Grenswaarden

In Nederland geldt, evenals in Duitsland en Groot-Brittannië, een grenswaarde van 1080 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm; als 8-uur, tijdgewogen gemiddelde). Zweden hanteert een norm van 300 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), terwijl de American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH) een limietwaarde van 1910 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm) aanbeveelt. Daarnaast stellen deze landen limieten voor piekblootstellingen.

In Duitsland gelden, gerelateerd aan de grenswaarde van 1080 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) de volgende biologische limietwaarden: 550 µg/l bloed en 110 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) in alveolaire lucht, gemeten 16 uur na het einde van een werkdag en voor aanvang van de volgende. Ook de ACGIH beveelt biologische limietwaarden aan, gerelateerd aan een blootstellingslimiet van 1910 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm).

---

## Effecten

In een neurotoxiciteitsonderzoek waarbij ratten werden blootgesteld aan 1110, 3490 of 11080 mg/m<sup>3</sup> (200, 630 of 2000 ppm) gedurende 13 weken (6 uren per dag, 5 dagen per week), werd bij de proefdieren van de 2000 ppm groep in een van de gedragstesten een effect geconstateerd waarvan de toxicologische betekenis niet kon worden vastgesteld. In de 200 en 630 ppm groep werden geen effecten op het zenuwstelsel gevonden. Uit chronische inhalatieproeven (24 maanden) werden noch bij ratten, noch bij muizen aanwijzingen verkregen voor carcinogeniteit. Ratten uit de hoogste doseringsgroep (8310 mg/m<sup>3</sup> of 1500 ppm) vertoonden effecten op het lichaamsgewicht (alleen vrouwtjes) en zeer geringe microscopische effecten op de lever; bij blootstelling aan 2770 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) werden geen effecten geconstateerd. Inademing van 1,1,1-trichloorethaan veroorzaakte geen teratogene of foetotoxische effecten bij ratten en konijnen.

1,1,1-Trichloorethaan reageerde meestal negatief in een groot aantal *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten. Hoewel de beoordeling van deze gegevens wordt bemoeilijkt door incorrecte uitvoering van verscheidene testen (onzuivere verbinding; geen rekening houden met hoge vluchtigheid en lage oplosbaarheid), acht de commissie genotoxische potentie van de stof gering.

Uit onderzoek met vrijwilligers naar effecten op het zenuwstelsel bij concentraties tussen 950 en 2190 mg/m<sup>3</sup> (175 en 400 ppm), kon de commissie geen geen-nadelig-effectniveau afleiden. Ook de informatie uit epidemiologisch onderzoek liet in dit verband geen conclusies toe.



---

### Gezondheidskundige advieswaarde

De commissie neemt voor het afleiden van de gezondheidskundige advieswaarde een chronische proef met ratten als uitgangspunt. In dit experiment werden bij blootstelling aan een concentratie van  $2770 \text{ mg/m}^3$  (500 ppm) geen effecten waargenomen. Op deze concentratie past ze een veiligheidsfactor van 5 toe om te compenseren voor het verschil tussen de dagelijkse blootstellingsduur in de proef en duur van de werkdag (6 vs 8 uur) en om rekening te houden met mogelijke verschillen in gevoeligheid tussen rat en mens en tussen werkers onderling. Op grond van deze redenering beveelt de commissie als gezondheidskundige advieswaarde voor 1,1,1-trichloorethaan aan een concentratie van  $555 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm), gemiddeld over een 8-urige werkdag. Zij verwacht dat mogelijke schadelijke effecten, in het bijzonder neurotoxiciteit, zich bij blootstelling beneden deze waarde niet voordoen. De aanbevolen advieswaarde is een factor 2 kleiner dan die uit het advies van 1981.

---

### Biologische limietwaarde

Uit modelmatige beschouwing trekt de commissie de voorzichtige conclusie dat de concentratie van 1,1,1-trichloorethaan in urine aan het einde van de werkdag de beste indicator is voor de concentratie in de hersenen. Slechts in één onderzoek is de relatie tussen de concentraties van 1,1,1-trichloroethaan in de uitademingslucht en die in de urine aan het einde van een 4-urige werkperiode bepaald. Op basis van die gegevens kan worden berekend, dat bij een concentratie in urine van  $235 \text{ } \mu\text{g/l}$  de kans dat betreffende werker is blootgesteld aan luchtconcentraties groter dan  $555 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm), maximaal 5% bedraagt. Omdat deze berekening stoelt op resultaten uit slechts één onderzoek, moet de uitkomst ervan met de nodige voorzichtigheid worden gehanteerd.



---

# Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/04WGD. ISBN: 90-5549-092-x.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid geeft de Commissie WGD van de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in lucht. Het opstellen van die aanbevelingen is de eerste fase van een drietrapsprocedure die uitmondt in de vastlegging van wettelijk voorgeschreven grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt genoemde commissie de gezondheidkundige gevolgen van beroepsmatige blootstelling aan cadmium en anorganische cadmiumverbindingen en geeft zij een gezondheidkundige advieswaarde. Het advies is een actualisering van een rapport over cadmium (RA 5/1980) dat in 1980 is gepubliceerd door de Werkgroep van Deskundigen, de voorloper van de commissie.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Het metaal cadmium is een grijs poeder dat door verhitting bij 80 °C verhardt tot een broze materie. Cadmiumoxyde is een bruin amorf poeder. Ook calciumsulfide en calciumhydroxyde zijn poedervormig, respectievelijk geel of bruin en wit van kleur. Calciumchloride doet zich voor als kleurloze, hygroscopische kristallen en ook calciumacetaat is kleurloos en kristallijn.

---

## Monitoring

In 1989 heeft het Nederlands Normalisatie-instituut een methode gepubliceerd voor de bepaling van het cadmiumgehalte van deeltjesvormige luchtverontreiniging. Deze berust op atoomabsorptie-spectrometrie na bemonstering van de lucht via filters (NVN 2944). Een gevalideerde methode voor biologische monitoring ontbreekt.

---

## Huidige grenswaarden

De in Nederland vigerende grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling aan cadmium of anorganische cadmiumverbindingen in lucht bedraagt 0,02 milligram per kubieke meter lucht, gemiddeld over een achturige werkdag. Voor cadmiumoxyde in rookvorm (fume) geldt daarbij een 'ceiling' (plafond-waarde) van 0,05 mg/m<sup>3</sup>. De huidige drempelwaarde (Threshold Limit Value) van de ACGIH in de VS voor cadmiumoxyde (in productiebedrijven) en voor cadmium-houdend stof en dito zouten is 0,05 mg/m<sup>3</sup>, gemiddeld over een werkdag van acht uur. Ook in de VS geldt voor cadmiumoxyde in de vorm van rook (fume) een ceiling van 0,05 mg/m<sup>3</sup>. Duitsland kent geen MAK-waarde voor cadmium omdat aldaar de cadmiumverbindingen als carcinogenen zijn geïdentificeerd.

---

## Toxicokinetiek

De gegevens over de toxicokinetiek zijn ontleend aan het al genoemde WGD-document RA 5/1980. Aan cadmium blootgestelde personen krijgen de stof binnen via inhalatie en via ingestie. Ongeveer 25 procent van de respirabele cadmiumdeeltjes (deeltjes met een diameter kleiner dan 5 µm) blijft na inademing achter in de luchtwegen. Voor cadmiumoxyde in de vorm van rook (fume) is het percentage vermoedelijk hoger. 50% van de hoeveelheid die in de luchtwegen achterblijft, wordt uiteindelijk in het lichaam opgenomen. Tekortschietende persoonlijke hygiëne kan de totale inname van cadmium doen toenemen.

De verspreiding in het lichaam vindt plaats via binding aan bloedplasma-eiwitten. De overdracht vanuit het bloed naar organen wordt verzorgd door het laag-moleculaire eiwit metallothioneïne. Er is stapeling in de nieren en de lever. De halfwaardetijd voor het verblijf van cadmium in organen is lang: ongeveer elf jaar in de nierschors en acht jaar in de lever.

Uitscheiding uit het lichaam geschiedt via urine en feces. Gemeten cadmiumconcentraties in bloed en urine zijn bruikbaar voor biologische monitoring. De concentratie in bloed is een indicatie voor recente blootstelling, die in urine geeft informatie

over de geaccumuleerde hoeveelheid in de nieren of over de totale hoeveelheid in het lichaam.

---

## Effecten

Zowel bij kortdurende als langdurige inademing van cadmium in deeltjes- of rookvorm is de long een doelwit-orgaan. Kortdurende hoge blootstelling leidt tot ontstekingsreacties in de longen die enkele uren na de blootstelling manifest kunnen worden. Langdurige blootstelling aan cadmium-stof kan leiden tot ontstekingsreacties in de longen die vergezeld gaan van emfysemateuze of fibrotische veranderingen. Er zijn aanwijzingen dat zich bij de mens al veranderingen in het longvolume voordoen bij een cumulatieve blootstelling aan cadmium van  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{jaar}^*$ .

Uit chronische carcinogeniteitstests bij proefdieren is gebleken dat ingeademd cadmium wel bij ratten maar niet bij hamsters en muizen longkanker teweegbrengt. De laagste concentratie cadmiumchloride-aerosol die primaire longtumoren bleek te veroorzaken, was  $12,5 \mu\text{g}$  per  $\text{m}^3$  lucht, toegediend 23 uur per etmaal, 7 dagen per week gedurende 18 maanden. In een aansluitend experiment zijn geen longtumoren waargenomen bij ratten die gedurende 18 maanden onafgebroken waren blootgesteld aan cadmium-rook in een concentratie van  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  lucht. Bij groepen van aan cadmium blootgestelde industiewerkers is een verhoogde longkanker-prevalentie waargenomen en zijn ook dosis-effectrelaties aangetoond tussen de cumulatieve blootstelling en het longkanker-risico. De beschikbare epidemiologische gegevens maken het niet mogelijk om ondubbelzinnig onderscheid te maken tussen het carcinogene effect van cadmium en dat van mogelijke andere carcinogenen op de werkplek of van niet-beroepsmatige factoren. Er is tekortschietende bewijskracht voor een mutagene of genotoxische werking van cadmium bij kortdurende blootstelling.

Bij langdurige blootstelling aan cadmium is ook de nier een doelwit-orgaan. Een nefrotoxische werking van cadmium is aan te tonen met behulp van verscheidene 'markers' in de urine of in het bloed. Verhogingen van de concentraties van hoog- en laagmoleculaire eiwitten in de urine duiden op storingen in het functioneren van de nieren. Daarvan is sprake als de urine naar schatting meer dan 4 tot 6  $\mu\text{g}$  cadmium per gram creatinine bevat, hetgeen overeenkomt met een cumulatieve blootstelling aan ongeveer  $1000 \mu\text{g}$  cadmium per  $\text{m}^3 \times \text{jaar}^{**}$ .

Cadmium veroorzaakt geen overgevoeligheid van de huid. De beschikbare gegevens over het effect van cadmium op hart en bloedvaten zijn tegenstrijdig. Resultaten van in vitro onderzoek met menselijke rode bloedcellen duiden er op dat cadmium het

---

\*  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{jaar}$  betekent bijvoorbeeld blootstelling aan  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gedurende 1 jaar of blootstelling aan  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gedurende 10 jaar.

\*\*  $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{jaar}$  komt overeen met een blootstelling van  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gedurende 40 jaar.

---

transport van Na<sup>+</sup>- en K<sup>+</sup>- ionen door celmembranen kan beïnvloeden. Er is melding gemaakt van effecten van cadmium op het neuropsychologisch functioneren, maar bij de interpretatie van dergelijke gegevens is voorzichtigheid geboden. Over het effect van cadmium op de mannelijke voortplantingsorganen bij de mens is slechts weinig bekend. Bij zwangere vrouwen is de placenta een selectieve barrière voor blootstelling van de vrucht aan cadmium. Er zijn geen gegevens over teratogene effecten van cadmium bij de mens.

---

### Risico-evaluatie en advieswaarde

Uit de beschikbare epidemiologische gegevens blijkt dat bij industrie-werkers die blootstaan aan cadmium, het longkanker-risico verhoogd is. Niettemin is het niet mogelijk om ondubbelzinnig onderscheid te maken tussen een carcinogeen effect van cadmium en een dito effect van andere agentia of van niet-beroepsmatige factoren. Blijkens de resultaten van chronische dierproeven zijn cadmiumverbindingen carcinogeen bij ratten maar niet bij muizen en hamsters. Bij ratten is geen verhoogde incidentie van longtumoren waargenomen na onafgebroken blootstelling gedurende 18 maanden aan 10 µg cadmium per m<sup>3</sup> lucht. De gegevens over een genotoxische werking van cadmium zijn ontoereikend voor een duidelijke conclusie. Het is zeer waarschijnlijk dat cadmium zich bij de rat gedraagt als een niet-genotoxisch carcinogeen. Uit zowel epidemiologisch onderzoek als proefdier-experimenten blijkt dat langdurige blootstelling ook kan leiden tot ontstekingen van longweefsel, longfibrose en emfyseem. Voor deze effecten op de long geldt als geen-nadelig-effect-niveau een concentratie van 10 µg cadmium (in deeltjes- of rookvorm) per m<sup>3</sup> lucht.

Met betrekking tot effecten op de nier ligt bij de mens de geschatte drempelwaarde voor een verhoging van de concentraties van hoog- en laag-moleculaire eiwitten in de urine tussen 4 en 6 µg cadmium per gram creatinine in de urine, ofwel bij een blootstelling gedurende 40 jaar aan 25 µg cadmium per m<sup>3</sup> lucht, acht uur per dag.

De commissie heeft besloten het uit proefdier-onderzoek gebleken geen-nadelig-effect-niveau van 10 µg cadmium (in deeltjes- of rookvorm) per m<sup>3</sup> lucht als uitgangspunt te nemen. Toepassing van een veiligheidsfactor 2, om rekening te houden met verschillen tussen soorten, resulteert dan, voor beroepsmatige blootstelling aan cadmium en anorganische cadmiumverbindingen, in een gezondheidskundige advieswaarde van 5 µg cadmium per m<sup>3</sup> lucht, gemiddeld over een werkdag van 8 uur. Uit epidemiologische gegevens blijkt dat beneden deze grenswaarde geen verhoogde incidentie van longkanker te verwachten is. In de meeste publicaties is geen aandacht besteed aan de precieze afmetingen van de deeltjes in stof of in rook. Daarom beveelt de commissie de genoemde grenswaarde aan voor inhaalbaar cadmium in deeltjes- of in rook-

vorm, als een 'worst-case' benadering. Deze waarde ligt duidelijk onder de blootstelling waarbij effecten zijn waargenomen bij mensen.

---

### Advieswaarden

De commissie adviseert voor cadmium en anorganische cadmiumverbindingen een gezondheidkundige waarde van  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (als cadmium) voor inhaleerbaar cadmium-stof als gemiddelde over een 8-urige werkdag.

Voor biologische monitoring beveelt de commissie  $4 \mu\text{g}$  cadmium per gram creatinine in de urine als bovengrens aan.





---

# Acetoncyaanhydrine

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Acetoncyaanhydrine. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995, publicatie nr 1995/05WGD. ISBN: 90-5549-093-8.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid geeft de Commissie WGD van de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in lucht. Het opstellen van die aanbevelingen is de eerste fase van een drietrapsprocedure die uitmondt in de vastlegging van wettelijk voorgeschreven grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gezondheidskundige gevolgen van beroepsmatige blootstelling aan acetoncyaanhydrine en geeft zij gezondheidskundige advieswaarden. De conclusies van de commissie berusten op vóór 1993 gepubliceerde wetenschappelijke gegevens.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Acetoncyaanhydrine (ACNH) is een kleurloze vloeistof die naar blauwzuur ruikt en volledig mengbaar is met water en met de meeste organische oplosmiddelen. Van nature komt ACNH voor als het O-glucoside linamarine, dat rijkelijk aanwezig is in sommige veelgebruikte levensmiddelen in de Derde Wereld, zoals lima-bonen en cassave-wortel.

---

---

## Monitoring

Het NIOSH in de VS heeft een methode beschreven voor de bepaling van de ACNH-concentraties in lucht op de werkplek. Deze methode berust op gas-chromatografische analyse. Er is geen gevalideerde methode voor biologische monitoring.

---

## Huidige grenswaarden

Het NIOSH heeft een concentratie van 4 milligram per kubieke meter lucht (1 ppm) vastgesteld als grenswaarde (ceiling) voor beroepsmatige blootstelling.

Omdat ACNH snel ontleedt in cyaanwaterstof (HCN: blauwzuur) en aceton, zijn de huidige beroepsmatige normen voor blootstelling aan beide genoemde stoffen ook van betekenis voor ACNH. In Nederland geldt voor cyaniden (CN) een maximaal aanvaarde concentratie (MAC-waarde) van 5 mg/m<sup>3</sup> lucht, terwijl voor HCN de MAC-waarde 11 mg/m<sup>3</sup> lucht (10 ppm) is. Laatstgenoemde grenswaarde heeft het karakter van een 'ceiling' (plafond). Voor cyaniden geldt een huid-indicatie.

---

## Toxicokinetiek

ACNH wordt gemakkelijk geabsorbeerd via het maagdarmkanaal, de luchtwegen en de huid. Zowel bij dieren als mensen dissocieert de stof snel en spontaan in HCN en aceton. De kinetiek en het metabolisme van ACNH verschillen niet noemenswaardig van die van HCN.

Er zijn voor cyaniden twee metabole en ontgiftingsmechanismen te onderscheiden.

- lage-doses metabolisme: dit treedt op wanneer cyaniden in 'fysiologische' concentraties aanwezig zijn
- hoge-doses metabolisme: hiervan is sprake als de cyanide-hoeveelheden veel groter zijn dan onder fysiologische omstandigheden het geval is.

---

## Effecten

ACNH in dampvorm irriteert de ogen en de neus. Na dermale toediening van ACNH-in-oplossing treedt huid-irritatie op.

ACNH is erg toxisch en veroorzaakt acute effecten bij inademing, orale inname en contact met de huid. Er zijn duidelijke aanwijzingen voor het bestaan van een steile dosis-responsrelatie met betrekking tot letaliteit. Bij sub-letale doseringen is weinig of geen toxiciteit gebleken. Van verscheidene gevallen van vergiftiging van mensen door

ACNH is melding gemaakt. De rapportages hierover bevestigen de nauwe overeenkomst met vergiftiging door cyaniden.

De commissie heeft geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit van ACNH. Er zijn geen gegevens over carcinogeniteit. De stof had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten na inhalatoire blootstelling. Bij een dagelijkse dosering van 10 mg per kg lichaamsgewicht, toegediend via een maagsonde, waren er geen teratogene effecten. De commissie ziet deze waarde (10 mg/kg per dag) als het geen-nadelig-effect-niveau (NOAEL) voor teratogeniteit. Voor maternale toxiciteit is, met vermindering van de toeneming van lichaamsgewicht als kritisch effect, een NOAEL van 1 mg/kg per dag vastgesteld.

Uit de resultaten van een drie maanden durend experiment is voor inhalatie een 'overall' NOAEL van 35 mg/m<sup>3</sup> lucht afgeleid.

Het is van belang om ook de toxiciteitsgegevens van de aan ACNH verwante stoffen linamarine en cyaniden te beschouwen. Consumptie van basisvoedsel, zoals cassave, is in verband gebracht met neurologische effecten en met effecten op het gezichtsvermogen en de schildklier. Deze effecten zijn alle toe te schrijven aan chronische blootstelling aan cyanide en ze zijn mogelijk ook geassocieerd met voedingspatronen waarin sprake is van tekorten aan, onder andere, zwavelhoudende aminozuren en cobalamines. De beschikbare gegevens over dergelijke, aan ACNH verwante chemische stoffen zijn echter veeleer kwalitatief dan kwantitatief.

---

#### Risico-evaluatie en advieswaarde

Gezien zijn toxische werkingsmechanismen moet ACNH op dezelfde manier beoordeeld worden als blauwzuur (HCN) en cyaniden.

De commissie baseert haar beoordeling op de resultaten van dierexperimenten en heeft ook de onderbouwingen van de huidige nationale en internationale normen voor HCN en cyaniden in aanmerking genomen. Er zijn voldoende gegevens voor de onderbouwing van een gezondheidkundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling aan HCN en cyaniden. Als het om chronische blootstelling aan deze stoffen gaat, schieten de gegevens echter tekort.

Voor kortdurende blootstelling aan ACNH stelt de commissie, de overeenkomst met HCN in aanmerking nemend, 35 mg/m<sup>3</sup> lucht (10 ppm), gemiddeld over 15 minuten, als gezondheidkundige advieswaarde voor.

Voor chronische blootstelling aan ACNH zijn gegevens beschikbaar uit drie toxicologische onderzoeken terwijl er betrekkelijk weinig bekend is over HCN en cyaniden. Een van deze drie onderzoeken richtte zich op teratogene effecten na orale inname. In dat onderzoek zijn geen teratogene effecten waargenomen. Het leidde tot de

---

vaststelling van een NOAEL van 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag, met verandering van het lichaamsgewicht van het moederdier als kritisch effect. Deze dagelijkse dosis is equivalent met beroepsmatige blootstelling aan een ACNH-concentratie van 7 mg per m<sup>3</sup> lucht (2 ppm). De beide andere onderzoeken hadden betrekking op inhalatie. Zij resulteerden in een NOAEL van 35 mg/m<sup>3</sup> lucht (10 ppm). Omdat op de werkplek inhalatie de belangrijkste blootstellingsroute is, verdient laatstgenoemde waarde een groter gewicht.

De commissie stelt een veiligheidsfactor 10 voor en komt aldus op een gezondheidskundige advieswaarde van 3,5 mg/m<sup>3</sup> lucht (1 ppm), gemiddeld over een acht-urige werkdag, voor beroepsmatige blootstelling aan ACNH. Zij wijst erop dat deze waarde ongeveer de helft is van de NOAEL die is afgeleid op basis van de resultaten van het genoemde teratogeniteitsexperiment. Ook is de nu voorgestelde advieswaarde een factor 10 lager dan de huidige MAC-waarde (10 ppm) voor HCN, de determinant van de toxiciteit van ACNH.

Omdat ACNH (evenals HCN en andere cyaniden) gemakkelijk wordt geabsorbeerd, dient men contact via andere routes (oraal, dermaal) te vermijden. De commissie beveelt daarom een huid-indicatie aan.

---

#### Gezondheidskundige advieswaarde

De Commissie WGD adviseert een gezondheidskundige waarde voor beroepsmatige blootstelling aan acetoncyaanhydrine van 3,5 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) als een gemiddelde over een werkdag van 8 uur. Daarnaast adviseert de commissie een waarde van 35 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) als gemiddelde over 15 minuten en een huid-indicatie.

---

# Chloordioxyde

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Chloordioxyde. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1995/07WGD. ISBN: 90-5549-099-7.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid leidt de Commissie WGD van de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden af voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in lucht. Die aanbevelingen vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende rapport bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan chloordioxyde en geeft zij een gezondheidskundige advieswaarde voor die blootstelling. De conclusies van de commissie zijn gebaseerd op wetenschappelijke publikaties die vóór 1993 zijn verschenen.

---

## Eigenschappen

Chloordioxyde is een zeer reactief rood-geel gas met een prikkelende ozon-achtige geur.

---

## Monitoring

De bepaling van chloordioxyde in lucht, beschreven door Björkholm e.a. (1988), is gebaseerd op absorptie in een impinger die een redox-indicator bevat, gevolgd door

---

spectrofotometrische analyse. De hierbij mogelijk storende chloorverbindingen zijn te verwijderen met sulfaminezuur en natriumhydroxyde.

Er is geen gevalideerde methode voor biologische monitoring.

---

### Grenswaarden

De huidige Nederlandse MAC-waarde voor chloordioxyde in de lucht op de werkplek is 0,1 ppm (0,3 mg/m<sup>3</sup>), gemiddeld over een acht-urige werkdag. In Duitsland, Groot-Brittannië, de Verenigde Staten en Zweden geldt eenzelfde grenswaarde.

---

### Toxicokinetiek

Chloordioxyde reageert gemakkelijk met tal van organische verbindingen en radicalen en veroorzaakt op die manier irritatie van de bovenste luchtwegen. Vermoedelijk dringt het gas niet door tot de onderste luchtwegen.

Chloordioxyde is goed in water oplosbaar en kan in het spijsverteringskanaal worden opgenomen. De verwijdering uit bloedplasma geschiedt met een halveringstijd van 44 uur. Er zijn geen gegevens over het metabolisme in de mens.

---

### Effecten

De geurdrempel voor chloordioxyde bedraagt 0,1 ppm (0,3 mg/m<sup>3</sup>). Bij beroepsmatige blootstelling vormen de luchtwegen het doelwitorgaan, in het bijzonder de bovenste luchtwegen wegens de goede oplosbaarheid in water. De longfunctie van werkers die betrokken zijn geweest bij incidenten met blootstelling aan het gas, blijkt slechter te zijn. Blootstelling aan chloordioxyde-concentraties in de lucht tussen 260 en 3400 ppm (728-9520 mg/m<sup>3</sup>) veroorzaakte bij ratten long-oedeem en verstoorte de bloedsomloop. Blootstelling aan een concentratie van 10 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) gedurende 4 uur leidde tot verschijnselen van benauwdheid, zoals een loopneus en een zware ademhaling. Het geen-nadelig-effect-niveau voor deze effecten bij ratten die gedurende 10 weken 5 uur per dag werden blootgesteld, is naar schatting 0,1 ppm (0,3 mg/m<sup>3</sup>).

Er is maar weinig proefdieronderzoek gedaan naar lange-termijneffecten van blootstelling aan chloordioxyde. Bij ratten is een verslechtering van de osmotische fragiliteit van rode bloedcellen waargenomen, evenals een verlaging van het aantal rode bloedcellen, van de volumefractie van deze cellen in het bloed en van het hemoglobine-gehalte. Gegevens over de carcinogeniteit van chloordioxyde ontbreken. De stof lijkt geen teratogene effecten te veroorzaken, maar wel is een dosis-afhankelijk verlaging van het aantal innestelingen en het aantal levende embryo's gevonden. Het

geen-nadelig-effect-niveau voor deze effecten bedraagt naar schatting 10 mg chloordioxyde per liter drinkwater.

Bij het afleiden van een gezondheidskundige advieswaarde gaat de commissie uit van een geen-nadelig-effect-niveau van 0,1 ppm; deze waarde is afkomstig van onderzoek met ratten die 10 weken lang 5 uur per dag aan chloordioxyde werden blootgesteld.

---

#### Gezondheidskundige advieswaarde

De commissie stelt de gezondheidskundige advieswaarde voor beroepsmatige blootstelling aan chloordioxyde op  $0,3 \text{ mg/m}^3$  (0,1 ppm). Omdat het gaat om een corrosieve werking adviseert de commissie deze waarde te hanteren als een gemiddelde over 15 minuten.





---

# Formamide en dimethylformamide

Gezondheidsraad: Commissie WGD. Formamide en dimethylformamide. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/08WGD. ISBN: 90-5549-098-9.

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolger van de zogeheten Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietrapsprocedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

In het voorliggende advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan formamide en dimethylformamide en beveelt zij gezondheidskundige advieswaarden voor die stoffen aan. De conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór december 1994 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Formamide is een kleurloze tot lichtgele, hygroscopische vloeistof met een kookpunt van 210 °C en met een geur van ammoniak. Formamide wordt gebruikt als tussenstof en als oplosmiddel in de chemische industrie.

Dimethylformamide (DMF) is een kleurloze, polaire vloeistof en met een kookpunt van 153 °C en een onaangename amine-geur. Onder normale omstandigheden is het een stabiele vloeistof, maar in contact met sterke oxidantia, alkylaluminium of gehalogeneerde verbindingen is DMF licht ontvlambaar en explosief. Vanwege de goede

---

oplosbaarheid in water en de zeer lage dampdruk bij 20 °C is DMF een universeel oplosmiddel in de industrie.

---

### Monitoring

Over monitoring van formamide zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn verschillende methoden beschreven voor het bepalen van de DMF-concentratie in de ademhalingslucht, onder andere door het Amerikaanse NIOSH. Een geaccepteerde methode voor biologische monitoring is het bepalen van *N*-methyl-formamide (NMF) in urine. Na percutane resorptie is bepaling van de DMF-metabooliet *N*-acetyl-*S*-(*N*-methyl-carbamoyl)cysteine (AMCC) de beste biologische merker voor blootstelling aan DMF.

---

### Grenswaarden

De huidige Nederlandse MAC-waarde voor de concentratie van formamide in lucht is 30 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm), gemiddeld over een 8-urige werkdag. De ACGIH in de VS adviseert een grenswaarde van 18 mg/m<sup>3</sup> met huidindicatie. In het Verenigd Koninkrijk is de grenswaarde voor formamide 30 mg/m<sup>3</sup> zonder huidindicatie.

De huidige Nederlandse MAC-waarde voor de concentratie van DMF in lucht is 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm), gemiddeld over een 8-urige werkdag, met huidindicatie. Deze waarde is indertijd overgenomen van de ACGIH. Ook in Duitsland en in het Verenigd Koninkrijk is de grenswaarde voor DMF 30 mg/m<sup>3</sup>. Duitsland geeft bij deze waarde een huidindicatie en geeft aan dat er een risico voor zwangere vrouwen is bij blootstelling aan de MAK. In het Verenigd Koninkrijk is er een '10-minutenlimiet' (STEL) van 60 mg/m<sup>3</sup>, met huidindicatie.

De ACGIH en de Duitse MAK-commissie geven de volgende biologische advieswaarden voor NMF in urine, verzameld aan het eind van de werkperiode: 40 g NMF per g creatinine respectievelijk 15 mg NMF per liter urine.

---

### Toxicokinetiek

Er zijn geen gegevens over de toxicokinetiek van formamide beschikbaar.

DMF wordt gemakkelijk opgenomen via huid, longen en maagdarmkanaal. De absorptiesnelheid van vloeibaar DMF via de huid bedraagt 9,4 mg/cm<sup>2</sup> per uur. DMF wordt snel gemetaboliseerd; metabolisering vindt vooral plaats in de lever. DMF en zijn metaboolieten worden voor het grootste deel via de urine uitgescheiden. De voornaamste metaboolieten zijn *N*-(hydroxymethyl)-*N*-methylformamide (HMMF), *N*-(hydroxymethyl)-formamide (HMF) en *N*-acetyl-*S*-(*N*-methyl-carbamoyl)cysteine

---

(AMCC); slechts een klein deel van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden als DMF. Bij knaagdieren komen bij overeenkomstige doseringen dezelfde metabolieten voor als bij de mens, zij het in onderling verschillende verhoudingen, vooral ten aanzien van de reactieve metaboliet van DMF, methyl isocyanate (MIC), waarvoor de hoeveelheid AMCC uitgescheiden in de urine indicatief is.

---

## Effecten

Formamide is weinig toxisch bij éénmalige orale of dermale blootstelling. De vloeistof is irriterend voor ogen en huid. Er zijn geen aanwijzingen dat formamide de huid sensibiliseert, maar experimentele gegevens zijn niet beschikbaar.

Na herhaalde orale, inhalatoire en dermale blootstelling zijn veranderingen in bloedparameters waargenomen.

Het GNEN\* na orale toediening van formamide bij ratten bleek 34 mg per kg lichaamsgewicht per dag te zijn ('4-wekenstudie'). Applicatie van de stof op de huid van ratten (90 dagen, 5 dagen per week, 6 uur per dag) leidde tot een GNEN van 100 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Het GNEN voor blootstelling aan formamide in de lucht (onderzoek van 2 weken met ratten) kwam overeen met een concentratie van 184 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm).

Formamide is teratogeen en embryoletaal; het GNEN voor effecten op de ontwikkeling bedroeg 23 mg per kg lichaamsgewicht volgens onderzoek met konijnen waaraan de stof oraal werd toegediend. Bij de laagste dosering waarbij in dit onderzoek effecten werden waargenomen (80 mg per kg lichaamsgewicht), werd een daling in het foetale gewicht en het aantal levendgeboren dieren gevonden.

Er is geen onderzoek naar chronische toxiciteit en carcinogeniteit verricht.

Voor de beoordeling van de genotoxische eigenschappen van formamide zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Formamide blijkt matig irriterend bij de mens te zijn, maar gegevens om dit verschijnsel kwantitatief te beoordelen ontbreken.

DMF is weinig toxisch bij kortdurende, éénmalige orale, dermale of inhalatoire blootstelling. De vloeistof is licht tot matig irriterend voor ogen en huid. Er zijn geen aanwijzingen dat DMF de huid sensibiliseert.

De lever is het voornaamste doelwitorgaan bij herhaalde orale, inhalatoire en dermale blootstelling van proefdieren.

Uit de resultaten van diverse '90-dagen' studies met verschillende soorten proefdieren kon geen GNEN afgeleid worden. In onderzoek met muizen werden bij de laag-

---

\* GNEN= Geen-Nadelig-Effect-Niveau

ste blootstellingsconcentratie van  $450 \text{ mg/m}^3$  nog microscopische effecten in de lever waargenomen. Andere effecten betroffen gedragsveranderingen en effecten op het centrale zenuwstelsel, het hart en de nieren. Honden die gedurende 4 weken aan een DMF-concentratie in de lucht van  $63 \text{ mg/m}^3$  (21 ppm) waren blootgesteld, vertoonden geen effecten. In eerder onderzoek met honden traden bij  $60 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) reversibele bloeddruk-veranderingen op.

Ook na chronische blootstelling van ratten en muizen aan DMF in de lucht bleek de lever het doelwitorgaan te zijn; leververanderingen werden waargenomen in muizen vanaf de laagste testconcentratie van  $75 \text{ mg/m}^3$  (25 ppm) en in ratten vanaf  $303 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm). DMF bleek in dit onderzoek noch bij de rat noch bij de muis kanker op te wekken.

DMF is teratogeen en waarschijnlijk embryotoxisch; het GNEN voor effecten op de ontwikkeling van konijnen bleek  $44 \text{ mg}$  per kg lichaamsgewicht bij orale toediening en  $150 \text{ mg/m}^3$  bij blootstelling via de lucht.

Uit mutageniteitstests is gebleken dat DMF niet genotoxisch is.

De voornaamste reversibele effecten bij beroepsmatige blootstelling, toegeschreven aan eenmalige of herhaalde blootstelling aan DMF, zijn buikpijn vergezeld van duizeligheid, misselijkheid, vermagering, overgeven, vermoeidheid, alcohol-intolerantie en huid- en oogirritatie. Veranderingen in de activiteit van serum-enzymen die indicatief zijn voor leverschade en morfologische leververanderingen, blijken voor te komen, evenals veranderingen in bloeddruk, een verhoogde hartslag en afwijkingen in het electrocardiogram. Veelal treedt binnen 2 tot 3 weken herstel op.

Er zijn onvoldoende blootstellingsgegevens bij mensen bekend voor het vaststellen van een concentratie-effect-relatie. In het algemeen zijn echter geen effecten van DMF op de lever gevonden, tenzij de blootstellingsconcentratie hoger was dan  $50 \text{ mg/m}^3$  (17 ppm). Een toename in incidentie en mate van alcohol-intolerantie wordt echter al bij lagere concentraties gevonden.

Uit gegevens over reproductietoxiciteit bij mensen valt geen betrouwbare conclusie te trekken.

In één epidemiologisch onderzoek is een positief verband gevonden tussen de DMF-blootstellingsconcentratie en de incidentie van testikeltumoren; in een ander onderzoek werd een verband gevonden tussen blootstelling aan DMF en de incidentie van mondholte- en pharynx tumoren, maar niet met testikeltumoren. Deze bevindingen beschouwt de commissie niet als een aanwijzing dat DMF bij de mens kanker veroorzaakt.

---

## Evaluatie en advieswaarde

De commissie stelt voor formamide een gezondheidkundige advieswaarde voor van  $16 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm), als gemiddelde over een 8-urige werkdag. Deze advieswaarde is gebaseerd op het GNEN van 23 mg per kg lichaamsgewicht dat is vastgesteld in onderzoek naar de gevolgen van orale toediening van formamide aan konijnen voor de ontwikkeling van nakomelingen. Deze waarde komt overeen met een concentratie van  $161 \text{ mg/m}^3$  (90 ppm) voor de werkende mens, uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg en inademing van  $10 \text{ m}^3$  lucht per 8-urige werkdag. Gezien het feit dat het teratogene effecten betreft en vanwege de beperkte hoeveelheid gegevens over effecten van inademing, past de commissie een veiligheidsfactor van 10 toe, hetgeen resulteert in een gezondheidkundige advieswaarde van  $16 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm).

De commissie stelt voor DMF een gezondheidkundige advieswaarde voor van  $15 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm), als gemiddelde over een 8-urige werkdag. Deze advieswaarde is gebaseerd op de volgende overwegingen: de voorgestelde advieswaarde is (1) een factor 10 lager dan het GNEN dat is vastgesteld in een onderzoek naar de gevolgen van inademing van DMF voor nakomelingen in een teratogeniteitsonderzoek met konijnen, (2) een factor 5 lager dan de laagste blootstellingsconcentratie waarbij nog microscopische veranderingen in de lever werden waargenomen (onderzoek met muizen, inhalatoire blootstelling gedurende 18 maanden), en (3) een factor 4 lager dan de laagste blootstellingsconcentratie waarbij nog reversibele effecten op de bloeddruk werden waargenomen (onderzoek met honden, inhalatoire blootstelling gedurende 4 weken). Verder zijn er geen aanwijzingen dat een blootstellingsconcentratie van  $15 \text{ mg/m}^3$  schadelijk is voor de mens (bij mensen zijn toxische effecten in levercellen waargenomen bij concentraties hoger dan  $50 \text{ mg/m}^3$ ).

Omdat opname via de huid substantieel kan bijdragen aan de totale lichaamsbelasting, adviseert de commissie een huidindicatie voor DMF.



---

Carbon disulphide

---

Methyl methacrylate

---

1-, 2- and t-Butanol

---

Ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate and isobutyl methacrylate

---

Methyl-t-butylether

---

1- and 2-Propanol

---

1,2,3-Trichloropropane

---

Methyl chloride

---

Man made mineral fibers (MMMF)

---

1,1,1-Trichloroethane

---

Cadmium and inorganic cadmium compounds

---

Acetone cyanohydrin

---

Chlorine dioxide

---

Formamide and dimethylformamide

---

## Executive summaries





---

# Carbon disulphide

---

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Carbon disulphide. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/08E.

---

## The problem

Upon request by the Minister of Welfare, Health and Culture and the Minister of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in the air at the workplace. These recommendations are made by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council. It constitutes the first step in a three-stage procedure that leads to legally binding limit values (MAC-values).

In the present report the committee discusses the effects of exposure to carbon disulphide and recommends a health based occupational exposure limit for this substance. The committee's conclusions are based on scientific publications from prior to 1992.

---

## Physical and chemical properties

Carbon disulphide is a colourless, almost odourless, volatile and extremely inflammable liquid.

---

---

## Monitoring

The Standardisation (Normalisatie) Institute of the Netherlands, the National Institute for Occupational Safety and Health of the US (NIOSH) and the Health and Safety Executive of Great Britain (HSE) have described methods for the measurement of carbon disulphide in the air of the workplace. These methods are based on adsorption on activated charcoal and on gas chromatography. Exposure to carbon disulphide can be evaluated by using individual sampling and passive dosimetry with calorimetric quantification. Biological monitoring can best be performed by HPLC measurement of the urinary concentration of 4-thiothiazolidine-4-carbonic acid (TTCA).

---

## Limit values

In The Netherlands the exposure limit for carbon disulphide is an average concentration of  $60 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) in the air over a period of 8 hours. A limit value of  $16 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) is used in Sweden and one of  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) in Germany, Great Britain and the U.S.

The American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH) has accepted as biological limit value 5 mg TTCA per g creatinine measured in urine collected at the end of the work day. In Germany the equivalent norm is 8 mg TTCA per litre urine collected at the end of the work day.

---

## Toxicokinetics

Upon exposure by inhalation 70 to 80 percent is retained by the body during the first two hours. This retention declines subsequently to 15 to 45 percent as equilibrium is approached.

Carbon disulphide can be absorbed as a liquid through the skin. Penetration velocities varying from  $0.23$  to  $0.79 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  were calculated for volunteers who had immersed their hands in dilute carbon disulphide. In experimental animals carbon disulphide is largely bound to erythrocytes and circulates in both free and bound form. The free form disappears rapidly, but the bound form is accumulated. Carbon disulphide and its metabolites have been demonstrated in several organs and tissues of experimental animals, but particularly in adipose tissue, liver and kidney. Carbon disulphide can be taken up by the embryo and the foetus via the placenta. One tenth to one third of the amount of carbon disulphide taken up is expired unchanged. Less than 10% is excreted via the urine. The remaining 70 to 90 percent is metabolised in the

---

liver or reacts with amino acids, glutathione or cysteine to form a variety of compounds, among them TTCA.

---

## Effects

Exposure of humans and experimental animals to carbon disulphide can lead to a wide variety of neurological, cardiovascular and endocrine effects, reproduction toxicity, effects on eyes and the respiratory system. Workers in a Dutch factory who were exposed to a concentration of approximately  $22 \text{ mg/m}^3$  (7 ppm) showed neurophysiological abnormalities. Another study in the same factory led to the conclusion that exposure to carbon disulphide increases mortality due to cardiovascular disease.

Mortality from cancer was not increased. Possible carcinogenic properties of carbon disulphide have not been investigated in experimental animals. Tests of mutagenesis did not yield results that permitted definite conclusions. No reproduction toxicity was found in rabbits exposed to concentrations up to  $930 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm). Results of investigations with rats are contradictory; due to methodological differences these experiments are difficult to compare and do not allow definitive conclusions. A study in women point to possible effects on menstruation and pregnancy; poor reporting of this study does not allow dose-effect relations or no-effect levels to be established.

---

## Health-based recommended occupational exposure limit

The Dutch Expert Committee on Occupational Standards recommends a health based occupational exposure limit of  $3 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm), as a 8 hour time weighted average (TWA) concentration of carbon disulphide in air. This value is based on the Dutch investigation that showed that long-term exposure to a concentration of approximately  $22 \text{ mg/m}^3$  (7 ppm) leads to undesirable effects on the nervous system and an increased risk of mortality of cardiovascular disease. Considering that carbon disulphide, as a liquid, by penetrating the skin can contribute to a great extent to the internal dose, the committee recommends an 'Skin-notation'.



---

# Methyl methacrylate

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Methyl Methacrylate. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/09E.

---

## The problem

Upon request by the Minister of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in workplace air. These recommendations are made by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS), a committee of the Health Council. It constitutes the first step in a three-stage procedure that leads to legally binding exposure limits (MAC values).

In the present report the committee discusses the effects of exposure to methyl methacrylate and recommends a health-based occupational exposure limit for this substance. The committee's conclusions are based on scientific publications from prior to December 1993.

---

## Physical and chemical properties

Methyl methacrylate (MMA) is a clear, colourless, inflammable liquid with a sharp odour. The compound can polymerise readily under the influence of light, heat, oxygen, ionising radiation and catalysts. Polymerisation is an exothermic reaction and can be accelerated by an initiator, e.g., hydrochloric acid. Addition of an inhibitor, e.g., hydroquinone or hydroquinone monomethyl ether can prevent polymerisation. The product of polymerisation, polymethylmethacrylate (polyMMA) is inert.

---

MMA is used mainly to produce polyMMA. Further uses of MMA are in the manufacture of paints, acrylate emulsions, polyvinyl additives, fibres and unsaturated polyester resins.

There are many applications of the polymer, e.g. as acrylate plastic (Plexiglass, Perspex), artificial nails, prostheses such as bone cement and dentures, and as coating of contact lenses.

---

### Monitoring

MMA concentrations in air are determined by gas chromatography. A validated analytical method is available.

---

### Limit values

The US, UK, Finland and Iceland use an occupational exposure limit of  $410 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm), while Germany and Sweden use  $210 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm). A short-term exposure limit of  $510 \text{ mg/m}^3$  (150 ppm) is in force in the UK and of  $600 \text{ mg/m}^3$  (150 ppm) in Sweden.

A notation for dermal absorption, sensitisation on and local irritation is given by some countries.

---

### Toxicokinetics

MMA is absorbed by the skin of laboratory animals and humans. The absorption velocity through the tail of the rat is approx.  $22 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ . The maximal absorption velocity *in vitro* through human skin is  $274 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  on occlusive exposure and  $107 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  on non-occlusive exposure.

MMA is distributed rapidly throughout the body, both after intravenous injection and after oral administration.

MMA is metabolised in the same way as the amino acid valine. The first step is hydrolysis. At low concentrations, the half life *in vitro* is 20 - 40 min (measured in human blood); that *in vivo* is 47 - 55 min (measured in surgical patients).

High doses of MMA saturate enzymatic hydrolysis. As a consequence, unchanged MMA is conjugated with glutathione (GSH). GSH reserves in the liver are mainly used up and to a lesser extent, those in the kidneys. Thioethers are excreted in urine. In cases of vitamin B12 deficiency methylmalonic acid is excreted in urine. MMA is eliminated mainly by expiration of carbon dioxide. In rats, some 65% of the dose administered is expired within 2 hours and about 88% within 10 days, both after intravenous injection and after oral administration. About one half of the remaining dose is

---

excreted via the urine and the rest is retained by tissues. Less than 1% of the dose of MMA is expired unchanged.

---

## Effects

MMA is moderately irritant for the skin of rabbits, rats and guinea pigs and for rabbit eyes. Sensitisation can occur in mice and guinea pigs, but has not been observed in rats.

Inhalation exposure to MMA for prolonged periods of time did not show carcinogenicity in rats, mice, Syrian golden hamsters and dogs. It was also not found in rats and dogs after oral dosing of MMA over long periods of time. Inhalation exposure induces lesions in the nose of the female rat. In one study the lowest concentration tested ( $1040 \text{ mg/m}^3 = 250 \text{ ppm}$ , 6 h/day, 5 days/week for 102 weeks) caused this effect. No other effects were found at this concentration. In another study the lowest concentration tested ( $104 \text{ mg/m}^3 = 25 \text{ ppm}$ , 6 h/day, 5 days/week for 24 months) caused no effects. After exposure for 6 months to  $482 \text{ mg/m}^3$  (116 ppm), 7 h/day, 5 days/week, cilia and microvilli in the tracheal mucous membranes of the rat disappear.

MMA can cause a reduction of the contractile force of various muscles *in vitro* (rat and rabbit ventricle, rat uterus) and *in vivo* (rat, dog and human gastric motor activity). MMA also affects cardiac output, blood pressure and leads to vascular changes in rabbits and in anaesthetised dogs and sheep.

In humans, MMA is irritating for skin, eyes and mucous membranes. MMA can induce sensitisation with an incidence varying from 2 to 15 percent.

MMA acts in various ways on the central and peripheral nervous system. After absorption, nerve conduction velocity is reduced and a feeling of cold and deafness may occur.

In epidemiological studies effects on the central nervous system, irritation of eyes and upper airways and changes in a few blood parameters were observed that were not dose-dependent. Exposure to concentrations of 77 to  $90 \text{ mg/m}^3$  (range 37 -  $133 \text{ mg/m}^3$  and 49.5 -  $160 \text{ mg/m}^3$ , respectively) induced a chronic cough in 20% of a group of 40 workers. The members of the group had had occupational exposure for at least five years. In the control group with 45 persons chronic cough occurred in less than 1%. As there are no additional data it must be assumed that the lower limit of the range,  $37 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm) is the upper limit for protection of workers against systemic effects (possible increased heartbeat) and local effects (cough).

---

### Health-based recommended occupational exposure limit

The Dutch Expert Committee on Occupational Standards bases its evaluation on human data, where the lowest concentration measured, 37 mg/m<sup>3</sup> (9 ppm), is considered as an upper limit for protection of workers. The Committee, recommends a health-based occupational exposure limit of 40 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) averaged over an 8 hour working day (8 h TWA). A skin notation is not required.



---

# 1-, 2- and t-Butanol

---

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). 1-, 2- and t-Butanol. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/10E.

---

## The problem

Upon request by the Minister of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in workplace air. These recommendations are made by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council. It constitutes the first step in a three-stage procedure that leads to legally binding exposure limits (MAC values).

In the present report the Committee discusses the effects of exposure to butanols and recommends a health based occupational exposure limit for one of these substances. The conclusions are based on scientific publications prior to 1991.

---

## Physical and chemical properties

Butanol exists as three isomers, 1-butanol, 2-butanol and t-butanol. 1-Butanol and 2-butanol are colourless, volatile liquids with a characteristic odour, t-butanol is a crystalline substance with a camphor-like odour.

---

## Monitoring

The US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) has described methods for measurement workplace of the concentration of butanols in workplace air

---

are based on gas chromatography. These methods can also be used for the measurement of various other alcohols. Personal sampling, by means of diffusion badges, should be considered as a method to establish exposure to butanols. The concentration of butanols can also be determined using infrared spectroscopy unless other components in the sample absorb at the same wavelength.

Validated methods for biological monitoring are lacking. Some procedures for the determination of butanol in blood, urine and expired air using gas chromatographic methods have been described, eg by the German Research Organisation, DFG.

---

### Exposure limits

Exposure limits for the concentration of 1-butanol in air are: in The Netherlands 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), in the United Kingdom 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) and in Sweden 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm), in all cases, as a value averaged over 8 hours (8-hour TWA). In the US there is a ceiling value of 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm). The equivalent exposure limits for 2-butanol and t-butanol are: The Netherlands 450 and 300 mg/m<sup>3</sup> (150 and 100 ppm), United Kingdom 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), Sweden 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), US 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm). Germany applies one limit value of 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) for all isomers.

In addition, the UK, US and Sweden have established exposure limits for short-term exposures (see chapter 4). These countries give 1-butanol an skin-notation while in Sweden, 2-butanol and t-butanol also have an skin-notation.

---

### Toxicokinetics

Work-related exposure to butanols mainly occurs through breathing of butanol vapour and absorption of liquid butanol through the skin.

When volunteers inhaled 1-butanol vapour 40% to 60% was retained in the body: exercise led to a greater uptake. The uptake velocity of liquid 1-butanol by the skin, measured in human skin *in vitro*, was 48 µg·cm<sup>2</sup>·h<sup>-1</sup> and, measured *in vivo* in dogs, 528 µg·cm<sup>2</sup>·h<sup>-1</sup>. No butanol could be detected in blood of volunteers exposed to 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) for one half hour. Exposure to higher concentrations yielded measurable quantities. One half hour after the end of exposure to butanol, its concentration in blood had decreased to below the detection limit.

1-Butanol administered orally to rats was almost completely resorbed: 80 % of the dose administered was excreted via the expired air as carbon dioxide, while about 4 percent was recovered in urine, mainly as conjugates.

There are no human data on toxicokinetics of 2-butanol. In rats, 97% of an oral dose was metabolised in the liver to 2-butanone and thereafter to 3-hydroxy-2-butanone and 2,3-butanediol.

In contrast to 1- and 2-butanol, t-butanol is not metabolised by hepatic alcohol dehydrogenase. In rats the substance was removed slowly from the blood after oral or i.p. dosing. In mice, i.p. administration led to somewhat faster removal. In an experiment using rats metabolites such as carbon dioxide (in expired air) and acetone (in urine) were demonstrated.

---

## Effects

There are no studies of the systemic effects of butanols after repeated inhalation or oral exposure, except for research into reproduction toxicity. Data on mutagenicity and carcinogenicity *in vivo* are also lacking, and there is insufficient information about the mutagenicity of 2-butanol *in vitro*.

Acute inhalation experiments and reproduction toxicity tests showed low toxicity of butanols. 1-Butanol was less toxic than 2-butanol and this compound was less toxic than t-butanol. Rats exposed to 10 500 mg/m<sup>3</sup> (3500 ppm), of 1- or 2-butanol in air showed no maternally toxic, teratogenic or foetotoxic effects. When exposed to 6000 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) t-butanol, the offspring showed reduced foetal weight: this form of foetotoxicity was possibly linked to a toxic effect on the mother.

1-Butanol irritated skin and eyes of rabbits; 2-butanol only irritated eyes; t-butanol was tested only on skin and had no irritating effect.

Neither 1-butanol nor t-butanol caused mutagenic effects when tested *in vitro*.

Human data on effects of exposure to 2-butanol and t-butanol are lacking and those for 1-butanol are from dated studies. In two studies dating from the 1940s eye irritation was reported in people exposed in the workplace. In one study no irritation was found for exposures to concentrations less than 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm) but workers exposed to concentrations varying between 60 and 195 mg/m<sup>3</sup> (20 and 65 ppm) did show irritation. In the other study there were no eye complaints at concentrations of approximately 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm).

---

## Health-based recommended occupational exposure limit

It is not possible to recommend health-based exposure limit for 2- and t-butanol based on the data available.

The Dutch Expert Committee on Occupational Standards regrets to have to base an advice about 1-butanol on older data. The committee recommends a health-based occupational exposure limit of 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm) as a 15 min time weighted average

---

concentration (TWA) based on the study showing that concentrations of less than 45 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm) led to no irritation, and concentrations of 60 - 195 mg/m<sup>3</sup> (20 - 65 ppm) did produce eye irritation. Furthermore, these data were based on short term exposure. The committee emphasises that the value is to be reconsidered as soon as better and more valid data become available.

As data on the systemic toxicity of 1-butanol are lacking, the committee cannot produce a statement about the need to assign a skin-notation to butanol.

---

# Ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate and isobutyl methacrylate

---

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate and isobutyl methacrylate. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/11E.

---

## The problem

Upon request by the Minister of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in air of the workplace. These recommendations are made by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council. It constitutes the first step in a three-stage (DECOS) procedure that leads to legally binding limit values (MAC values).

In the present report the Committee discusses the effects of exposure to ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate and isobutyl methacrylate and recommends health-based occupational exposure limits for these substances. The Committee's conclusions are based on scientific publications from prior to December 1993

---

## Physical and chemical properties

Ethyl methacrylate (eth-methacr), n-butyl methacrylate (n-but-methacr) and isobutyl methacrylate ((i-but-methacr) at room temperature are liquids with a strong odour. The compounds can polymerise violently and storage must therefore be in a stabilised form.

---

---

## Monitoring

There are no validated analytical method for these substances in air and biological materials.

---

## Limit values

No occupational exposure limits have been set in the US, Germany and the UK Sweden uses a limit value of 250 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) for ethyl-methacrylate, (50 ppm) 300 mg/m<sup>3</sup> for n-butyl-methacrylate and as STEL, 350 and 450 mg/m<sup>3</sup> (75 ppm) respectively. Both compounds have a "S" notation, ie they may cause sensitisation.

---

## Toxicokinetics

No information is available for any of the three compounds.

---

## Effects

Some skin irritation occurs after occluded exposure to ethyl methacrylate and n-butyl methacrylate. Iso-Butyl methacrylate is moderately skin-irritating under such circumstances. Contact sensitivity only occurs if the compounds are in close contact with skin (e.g., as solution in olive oil or as intradermal injection) and when evaporation is prevented.

After exposure for 4 months a threshold level of 3.5 mg/m<sup>3</sup> for n-butyl methacrylate was established for rats. Exposure of rats to 19.7 mg/m<sup>3</sup> of n-butyl methacrylate induces hypervolemia, emphysematous swelling, and small local haemorrhages in lung, and decrease lymphocyte levels. The effects disappear after two to four weeks. There are no data for chronic toxicity and carcinogenicity. The three compounds were teratogenic and embryotoxic after ip injection in rats.

There are few human data. The estimated lethal dose of eth-methacr is 5.4 g/kg body weight.

---

## Groups at extra risk

Persons with an allergic skin reaction will develop dermatitis earlier than others. Cross-sensitisation may occur.

---

---

### Health-based recommended occupational exposure limit

The three compounds have comparable mechanisms of action in mammals. Moreover, they resemble methyl methacrylate (MMA) that was described in another recommendation of the Committee (GR1994/09). The existence of vast amounts of data on MMA, together with a near absence of data for the methacrylates concerned has led to the decision to base the evaluation of these three substances on that of MMA. The basis for the evaluation of MMA was an investigation of workers with an occupational exposure of minimally 5 years to an average concentration of 77 or 90 mg/m<sup>3</sup>. The incidence of chronic cough and increased heartbeat in workers was significantly elevated as compared to a control group. As the three methacrylates to be evaluated here cause toxic effects at concentrations comparable to those of MMA in various in vitro studies, the committee recommends that the same health-based recommended occupational exposure limit be used for these three substances as for MMA:

- ethyl-methacrylate 48 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)
- n-butyl-methacrylate 59 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)
- isobutyl-methacrylate 59 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)

These values are averaged over an 8-hour working day (8 h TWA).





---

# Methyl-t-butylether

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Methyl-t-butylether. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no.1994/23E.

---

## The problem

Upon request of the Secretary of State of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in the air of the workplace. These recommendations are made by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council. It constitutes the first step in a three-stage procedure that leads to legally binding limit values.

In the present report the Committee discusses the effects of exposure to methyl-t-butylether and recommends a health-based occupational exposure limit. The Committee's conclusions are based on scientific publications from prior to 1993.

---

## Physical and chemical properties

Methyl-t-butylether (MTBE) is a colourless liquid with a typical odour. The vapour is heavier than air and may disperse along the ground; ignition from a distance is possible. The substance reacts with strong oxidants.

---

## Monitoring

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in the US has described a method for the measurement of MTBE in workplace air. This method is based on absorption on charcoal and gas chromatographic analysis.

Biological monitoring can be performed by determining MTBE or its metabolite tertiary butyl alcohol in blood using gas chromatography and mass spectrometry.

---

## Limit values

The Netherlands, USA, Germany, and Great Britain have no occupational exposure limits for MTBE. Sweden has a exposure limit of  $180 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm), as an 8-hour Time Weighted Average (TWA), and  $250 \text{ mg/m}^3$  (75 ppm) as a 15 minutes Short Term Exposure Limit (STEL). Recently (1993), the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) proposed a limit value of  $150 \text{ mg/m}^3$  (40 ppm) as an 8 hour TWA.

---

## Toxicokinetics

Exposure at work occurs through inhalation, but also through the skin and the digestive tract. Little data on MTBE-transport through the human body are available. In animal studies a relationship was found between MTBE-concentrations in air and concentrations of MTBE and its metabolite TBA in blood, brain and perirenal fat tissue.

A studie with rats, intraperitoneally injected with MTBE, showed that the largest part of the administered amount was exhaled in the form of volatile organic compounds and carbon dioxide. Only 3 percent was excreted via the urine within 48 hours, in the form of formic acid. The half-life time in blood was 50 to 60 minutes.

In a volunteer study, exposure during 1 hour to  $6 \text{ mg/m}^3$  resulted in a peak-concentration of MTBE in blood of 15 to  $20 \text{ }\mu\text{g/l}$ . The bloodconcentration was halved in 80 minutes. 90 minutes after exposure the TBA-concentration in blood ranged from 8 t  $13 \text{ }\mu\text{g/l}$ . From this study it was estimated the TBA-half life time to amount several hours to a few days.

---

## Effects

MTBE is mildly irritating to the eye. Exposure of rats to high concentrations caused inflammation of the nasal mucosa and the trachea. At concentrations lower than 1260

---

mg/m<sup>3</sup> (350 ppm) these effects were not seen. Long-term exposure of female mice caused a non-statistically significant increase in benign liver tumours at exposure levels that caused general adverse health effects. In male mice this effect was not seen. Exposure of male rats to MTBE-concentrations of 10 800 mg/m<sup>3</sup> (3000 ppm) and 28 800 mg/m<sup>3</sup> (8000 ppm), 6 hours per day, 5 days a week for 2 years caused an increase of chronic nephropathy. These lesions were probably caused by a mechanism which is specific for male rats.

Reproduction toxicology studies in rats and mice showed no reproductive effects at concentrations of MTBE in air below 10 800 mg/m<sup>3</sup> (3000 ppm). In pregnant rabbits exposed to concentrations of 14 600 mg/m<sup>3</sup> (4058 ppm) significant reduction of weight gain and food consumption was found. At the highest concentration an increase of relative liver weight was found. Based on this study it is estimated that 3675 mg/m<sup>3</sup> (1021 ppm) is a no adverse effect level for maternal toxicity in pregnant rabbits.

Very little data are available on effects of human exposure to MTBE. Anecdotal worker complaints of headache, nausea, eye and respiratory tract irritation were reported at concentrations around 360 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm).

---

#### Health-based recommended occupational exposure limit

The Committee recommends a health-based occupational exposure limit for MTBE of 180 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), to be averaged over an 8 hour working day (8-hour TWA).



---

# 1- and 2-Propanol

---

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). 1- and 2-Propanol. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/24E.

---

## The problem

Upon request of the Secretary of State of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in the air of the workplace. These recommendations are made by the Dutch Expert Committee on Occupational the Standards, a Committee of the Health Council. It constitutes the first step in a three-stage procedure that leads to legally binding limit values.

In the present report the Committee discusses the effects of exposure to 1-propanol and 2-propanol and recommends a health based occupational exposure limit for 2-propanol. The Committee's conclusions are based on scientific publications from prior to 1993.

---

## Physical and chemical properties

1-Propanol and 2-propanol are colourless, volatile liquids. They are very inflammable and their vapour is heavier than air.

---

## Monitoring

Gas chromatographic methods for the measurement of 1-propanol and 2-propanol in the air of the workplace have been described by the National Institute of Occupational

---

Safety and Health of the United States (NIOSH). Individual sampling can also be done, with diffusion badges. The concentrations can also be estimated by infrared spectroscopy.

Gas chromatographic methods have been published for determinations of both alcohols in blood and urine (a.o. by the Deutsche Forschungsgemeinschaft). There are no validated methods for biological monitoring of 1-propanol; suitable methods for 2-propanol could be estimates of acetone and 2-propanol in blood and urine.

---

### Limit values

In several countries the occupational exposure limit (OEL) for 1-propanol is 500 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm: as 8-hour, time-weighted average TWA); for 2-propanol 980 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm: as 8-hour TWA). Sweden has established an OEL of 350 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm: as 8-hour TWA) for both substances .

In addition, some countries have limit values for short-term exposure and skin notations are given in some countries.

For 2-propanol, Germany has established the following biological limit values: 50 mg acetone per liter blood and 50 mg acetone per liter urine (samples taken at the end of the work day). These values are related to a limit value of 980 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm).

---

### Toxicokinetics

Exposure to the propanols at work occurs mostly through inhalation of the vapour and through the skin (liquid). On inhalation, approximately 60% of the substances is retained in the body. The absorption velocity for liquid 1-propanol *in vitro* through human epidermis was 127 g·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>.

1-Propanol is rapidly metabolised to propanal and thereafter to propionic acid that is further metabolised via several routes (a.o. the citric acid cycle). Metabolism can be inhibited in the presence of ethanol.

2-Propanol is metabolised to acetone and carbon dioxide, a process that can be inhibited when ethanol is consumed. In rats, saturation of the metabolism can occur at high concentrations (4000 ppm) and high doses (3000 mg/kg). Regardless of the route of administration rats and mice excrete 80% of the dose absorbed via the expired air, mainly as acetone (about 50%) and as CO<sub>2</sub> (16 to 30%) and unchanged 2-propanol (0 to 16%). Urine and faeces are far less important as routes of excretion. These excreta contain as the most important fraction an unknown metabolite and almost no acetone or 2-propanol. 2-Propanol is distributed in the body over all organs and tissues, but is again removed quickly and almost completely; there are no indications of accumulation.

No 2-propanol could be demonstrated in blood or urine of a group of workers exposed to an average concentration of about 500 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) (detection limit 1 mg/l). Concentrations between 1.7 and 2.2 mg/l were measured in women exposed to 2-propanol concentrations ranging from 5 to 570 mg/m<sup>3</sup> (2 - 228 ppm).

Both 1-propanol and 2-propanol can be produced by the body itself under certain circumstances.

---

## Effects

Both propanols are irritants for the eyes, but not for skin of rabbits; they cause skin irritations in neither experimental animals nor humans. Exposure to 1-propanol caused no teratogenic or embryotoxic effects in rats. Exposure to high concentrations of 2-propanol (8750 mg/m<sup>3</sup> or 3500 ppm) resulted in lower foetal weights of rats.

There is a lack of data from valid long-term animal experiments for both substances. There are no data indicating that 2-propanol is mutagenic or genotoxic; there are insufficient data to allow the assessment of mutagenicity or genotoxicity of 1-propanol.

There are no valid data regarding the toxicity of inhaled 1-propanol or after repeated exposure to the substance via other routes.

Subchronic exposure (6 h daily, 5 days weekly, for 14 weeks) to 3750 mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm) of 2-propanol did not cause any effects in rats except formation of hyaline droplets in kidneys and nose irritation in males and eye irritation in females. The committee does not consider these effects relevant for humans. In the same study, exposure to 12 500 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm) affected the behaviour of female rats (increased motor activity measured 24 hours after finishing exposure at the end of weeks 9 and 13) and an increased relative liver weight. In a 6 hour experiment exposure to 3759 mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm) temporarily affected the behaviour of male rats (motor activity) measured immediately after the end of exposure; no effects were observed after exposure to 1925 mg/m<sup>3</sup> (770 ppm).

Epidemiological investigation of workers involved in the production of 2-propanol suggested no role of 2-propanol in the development of cancer in the upper airways. After long-term exposure of women to 2-propanol (median concentration during the investigation 3250 mg/m<sup>3</sup> or 100 ppm) no haematological, clinical chemistry or behavioural changes were found.

---

### Health-based recommended occupational exposure limit

The committee cannot recommend a health - based occupational exposure limit for 1-propanol based on the available data.

Based on an animal study in which no effects were observed at a concentration of 1925 mg/m<sup>3</sup> (770 ppm) the committee recommends a health based occupational exposure limit of 650 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) for 2-propanol, to be averaged over an 8-hour working day (8-hour TWA).



---

# 1,2,3-Trichloropropane

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). 1,2,3-Trichloropropane. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/25E.

---

## The problem

Upon request of the Secretary of State of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in the air of the workplace. These recommendations are made by the Dutch Expert Committee of the Council on Occupational Standards a Committee of the Council. It constitutes the first step in a three-stage procedure that leads to legally binding limit values.

In the present report the Committee discusses the consequences of exposure to 1,2,3-trichloropropane and presents a risk estimate of the chance of cancer on exposure to the substance. The conclusions reached are based on scientific publications from prior to December 1993.

---

## Physical and chemical properties

1,2,3-Trichloropropane (1,2,3-TriCP) is a colourless to straw-coloured, easily inflammable liquid with the same odour as chloroform or trichloroethene.

---

## Monitoring

The National Institute for Occupational Safety and Health of the United States (NIOSH) has described a method for the measurement of the concentration of

---

1,2,3-trichloropropane in air at the workplace that is based on gas chromatographic analysis. There is no validated method for biological monitoring.

---

#### Limit value

An occupational exposure limit of 60 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) was established in the Netherlands and in the United States as a time weighted average (TWA) value taken over 8 h. There is a skin notation in both countries. Germany and the United Kingdom use a limit value of 300 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) as an 8-hours TWA, without skin notation. Both countries have established a limit for peak exposures.

---

#### Toxicokinetics

After oral or intravenous administration, 1,2,3-TriCP is absorbed and distributed rapidly in the body (mouse and rat). The substance is also absorbed rapidly through the skin (rabbit), but no quantitative data are available. Studies with human tissue point to a rapid absorption of the substance by the lung. In laboratory animals, biotransformation is extensive and rapid. After oral as well as intravenous administration to rats and mice, the most important route of excretion is via the urine: 24 hours after an intravenous injection to rats 47% of the dose is excreted in urine; 60 hours after oral administration rats excreted 50% and mice excreted 65% of the dose. In rats the most important metabolite is N-acetyl-S-(3-chloro-2-hydroxypropyl) cysteine. In the mouse the most important metabolite is another, still unidentified compound. After oral administration about 20% of the dose is expired as carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) and after intravenous injection about 25% is expired as CO<sub>2</sub>. Two to five percent of an administered amount of 1,2,3-TriCP is expired unchanged. An initial and a terminal half-life have been calculated as 5.1 and 44 hours respectively after intravenous injection in rats.

---

#### Effects

The substance is irritating to skin and eyes tested in rabbits. 1,2,3-TriCP has a somewhat sensitising effect on guinea pigs.

After a single oral dose or a short-lasting inhalation exposure 1,2,3-TriCP is "harmful" (classification according to EU criteria). The most important effect after 9 inhalation exposures is degeneration of the olfactory epithelium of rats and mice. The No Adverse Effect Level (NAEL) is 9 mg/m<sup>3</sup> for rats and 18 mg/m<sup>3</sup> for mice. The most important effect in the rat after 13-weeks of exposure is hyperplasia of the bile duct after oral administration and of the lungs after inhalation exposure. Incidentally, five

other neoplastic and proliferative lesions were found after oral administration. Female rats had extramedullary haematopoiesis in the spleen.

After two years of oral administration 1,2,3-TriCP caused neoplasms in several organs of male and female rats and mice, with a dose-related increase. The neoplasm's occurred primarily in the gastro-intestinal tract and, in the rat, in pancreas, kidneys, thyroid, Zymbal gland, clitoral glands and mammary glands and, in the mouse, in liver, Harderian gland, uterus, pancreas, preputial gland and clitoral gland.

1,2,3-TriCP itself has little or no mutagenic or genotoxic activity. After metabolic activation it can induce mutations or genotoxicity in various test systems.

---

### Risk assessment

1,2,3-TriCP can cause cancer. Various types of genotoxicity tests have shown both negative and positive results. It is not certain that the positive results found in *in vitro* test systems will also occur *in vivo*. However, the committee feels that, based on the available data, the substance should be considered as genotoxic. This implies that there is a risk attached to each exposure.

The committee bases its evaluation of the health risk for those exposed at work on experimental animal data and uses linear extrapolation to calculate the additional risk of tumour development. It takes as starting point a study in which rats were exposed orally to 1,2,3-TriCP. Based on the tumour incidence in the lowest dose group and using linear extrapolation, a life-long risk for exposure at work was estimated (i.e. exposure for 40 years, 8 hours each working day, 5 days a week). An additional incidence of tumours can be expected:

- $4 \times 10^{-5}$  at a 1,2,3-TriCP concentration of  $1.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (0.18 ppb);
- $4 \times 10^{-3}$  at a 1,2,3-TriCP concentration of  $108 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (17.7 ppb).

The committee recommends a skin notation.



---

# Methyl chloride

---

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Methyl chloride. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1995/01WGD. ISBN: 90-5549-082-2

---

## The problem

When requested to do so by the Minister of Social Affairs and Employment, the Health Council recommends health-based occupational exposure limits for airborne toxic substances. The Council's advice is framed by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council. It is the first step in a three-stage procedure which leads to legally binding limit values.

The committee has worked closely with the Nordic Expert Group, a body which advises the governments of the Scandinavian countries. The joint report on the health implications of exposure to methyl chloride published in Sweden in 1992 is included in its entirety in Part 2 of this document. In Part 1, various other data is discussed and a health-based occupational exposure limit for methyl chloride is recommended. The committee's conclusions are based on scientific publications which appeared before 1993.

---

## Physical and chemical properties

At room temperature, methyl chloride is a colourless gas with an ether-like smell.

---

---

## Monitoring

The National Institute of Occupational Safety and Health in the United States (NIOSH) described a way of using gas chromatography to measure the concentration of methyl chloride in the air of a workplace. It is also possible to determine the atmospheric concentration of the gas by means of infrared spectroscopy. There is no validated biological monitoring method.

---

## Limit values

In most countries the occupational exposure limit is 105 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) as an eight-hour time-weighted average. Some countries also have a peak exposure limit.

The German MAK Committee classifies methyl chloride as a suspected carcinogen and possible teratogen.

---

## Toxicokinetics

In volunteers exposed to airborne concentrations of methyl chloride of 21 or 103 mg/m<sup>3</sup> (10 or 50 ppm), the concentration of the substance in the plasma reached a plateau within one hour. The same phenomenon was observed in rats and dogs exposed to 103 or 2060 mg/m<sup>3</sup> (50 or 1000 ppm). In rats which had inhaled methyl chloride marked with radioactive carbon, the largest quantities of radioactivity were detected in the liver and kidneys. By the end of another experiment, 20% of the total radioactivity was incorporated into tissue proteins, lipids and nucleic acids.

On the basis of various data, it is concluded that sixty per cent of the population shows enzymatic activity conjugating methyl chloride to glutathione, but forty per cent does not. Glutathione plays a role in the conversion of methyl chloride in the body. It is not known whether people who show this enzymatic activity are any more or less likely to be affected by exposure to methyl chloride than those who do not.

Experiments with rats indicate that methyl chloride is converted into S-methyl cysteine which in turn is converted into formate. The following metabolites were detected in the urine of the rats: S-methyl thioacetic sulphoxide, N-acetyl-S methyl cysteine and N-(methyl thioacetyl) glycine. Methyl chloride can also be oxidized to form formaldehyde.

---

## Effects

Methyl chloride does not irritate the skin or eyes, but if it comes into contact with the skin, the liquid can cause blisters by bringing about very rapid cooling (freezing).

*In vitro* experiments have shown methyl chloride to have slight alkylating properties. *In vivo*, however, alkylating effects were only detected following experiments in which laboratory animals were exposed to extremely high airborne concentrations or oral doses, at which toxic effects were seen.

No effects were detected in rats and mice exposed to airborne methyl chloride in concentrations of 106 or 464 mg/m<sup>3</sup> (51 or 224 ppm) for six hours a day, five days a week for two years; at 2064 mg/m<sup>3</sup>, however, effects were detected. Among the mice, the effects were kidney tumours (in the males only), changes in body weight and changes in the liver, spleen, testicles and nervous system; among the rats, the effects consisted only of changes in body weight and in the testicles. In a short experiment involving female mice, degenerative changes were found in certain brain cells after exposure to 828 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm), five and a half hours a day for eleven days. Following exposure to higher concentrations, the degeneration was accompanied by temporary behavioral changes. No brain cell changes were detected following exposure to 310 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm). However, effects were detected even among animals exposed to lower concentrations when the period of exposure was increased to twenty-two hours a day.

No teratogenic or other reproductive effects were generally found in rats exposed to methyl chloride. Male rats did, however, become infertile following exposure to concentrations of 980 mg/m<sup>3</sup> (475 ppm). In two experiments involving pregnant mice exposed to concentrations of 3100 mg/m<sup>3</sup>, (1500 ppm), heart defects were detected in the foetuses. The incidence rates were low, but were positively related to the levels of exposure. Foetal heart defects were significantly more common in the group exposed to concentrations of 1035 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) than in the control group.

There are indications that among humans too, the nervous system is the target organ.

---

## Health-based recommended occupational exposure limit

The committee believes that methyl chloride is only likely to be carcinogenic in extremely high concentrations, well above the limit suggested below.

The limit suggested by the committee is based on the results of the experiments involving chronic exposure (i.e. exposure continuing for two years) of rats and mice to methyl chloride. These experiments revealed no effects at a concentration of

---

464 mg/m<sup>3</sup> (224 ppm). In another study, reproductive effects (i.e. foetal heart defects) were observed in mice exposed to a slightly higher concentration.

From the various research data available, the committee has concluded that methyl chloride primarily affects the nervous system. It is assumed that chronic exposure to given concentrations of methyl chloride would be likely to affect humans in much the same way as laboratory animals. To allow for the variation in human sensitivity, the committee has applied a safety factor of about ten; this figure also takes account of the toxic effects on the reproductive system observed in mice. Applying the safety factor of ten to the data on the laboratory animals gives a health-based occupational exposure limit of 52 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm), averaged over an eight-hour working day (8-h TWA).



---

## Man made mineral fibers (MMMMF)

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS): Man made mineral fibers (MMMMF). The Hague: Health Council of the Netherlands, 1995; publication no. 1995/02WGD. ISBN: 90-5549-085-7.

---

### Scope

Upon request of the Minister of Social Affairs and Employment, the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of substances in workplace air. These limits are derived by the Council's Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). The recommended health-based limits are used as a basis for setting legally binding occupational exposure limits.

In the present report DECOS discusses the health effects of occupational exposure to man-made mineral fibers (MMMMF). The committee's conclusions are based on scientific publications from prior to February 1994.

---

### Physical and chemical properties

The committee distinguishes six groups of MMMF depending on composition:

- 1 continuous filament fiber glass
  - 2 glass wool fibers
  - 3 rock wool fibers
  - 4 slag wool fibers
  - 5 refractory ceramic fibers (RCF)
  - 6 special purpose glass fibers.
-

Glass wool, rock wool and slag wool fibers are also referred to as insulation wool fibers. The MMMF discussed in the report may be subject to transverse fracturing. Due to their vitreous nature they will not fracture longitudinally into finer fibrils, in contrast to asbestos and some other man-made fibers. Transverse fracturing results in a reduction of fiber length, leaving the original diameter of the fiber unchanged.

Fibers greater than 5  $\mu\text{m}$  in length, but shorter than 100 to 200  $\mu\text{m}$ , and less than 3  $\mu\text{m}$  in diameter, with a length/diameter ratio of at least 3 : 1 are considered respirable.

Most of the MMMF are composed of amorphous  $\text{SiO}_2$  with differing amounts of other components such as  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NiO}$ ,  $\text{TiO}_2$  and traces of B and Mg. The fibers can be considered to be chemically inert, especially after they have been heat-cured to polymerize the binder into a resin. General information on fiber composition is usually available, but detailed chemical analyses are often lacking.

---

### Analytical methods for environmental monitoring

In a WHO-publication of 1985 a method for measuring airborne MMMF is described. This method is restricted to measuring total mass concentrations and determining the number of airborne fiber levels by phase contrast optical microscopy. WHO recommends to count all fibers, also fibers in contact with particles or other fibers than MMMF, in contrast to the recommended asbestos fiber counting rules.

---

### Limit values

The current occupational exposure limit (MAC) for glass fibers or dust in the Netherlands is  $10 \text{ mg/m}^3$ , defined as an 8 hour time weighted average (TWA). No limits have been set for the other MMMF. The ACGIH in the USA recommends the same limit for fibrous glass dust and mineral wool fibers. NIOSH/USA has recommended a limit for fibrous glass and other man-made fibers of 3 respirable fibers per ml (f/ml), TWA-8 h, and for total fibrous glass of  $5 \text{ mg/m}^3$ , TWA-8 h. Germany has a TRK\*-Standard for MMMF of 0.5 f/ml. The occupational exposure limit for synthetic inorganic fibers in Sweden is 1 f/ml. Standards in the United Kingdom are: Maximum Exposure Limit for airborne respirable fibers 2 f/ml, for superfine fibers 1 f/ml and for inhalable dust  $5 \text{ mg/m}^3$ .

---

\* TRK = Technische Richtkonzentration

---

---

## Toxicokinetics

Fibers differ in general from particulates in their deposition behavior in the various regions of the respiratory tract. Retention times at the deposition sites and clearance pathways may also differ.

## Deposition

Like other fibrous materials, MMMF may be deposited in the respiratory airways by processes such as impaction, interception and sedimentation. These processes are governed by the aerodynamic diameter of the fibers. For MMMF the aerodynamic diameter is close to three times the nominal fiber diameter.

## Clearance and translocation

Within one day after deposition fibers in the tracheobronchial lung region are carried proximally along the surface of the mucous to the larynx, to be swallowed and passed into the gastrointestinal tract. Clearance of fibers deposited in the non-ciliated airspaces beyond the terminal bronchioles is slower. The half time of MMMF in the tracheobronchial part of the lung is estimated to be less than one day and in the alveolar region between 60 and 90 days. These figures do not apply to fibers longer than 20  $\mu\text{m}$ .

## Dissolution

The solubility of MMMF in the lungs of rats was found to depend on fiber size and composition. Glass fibers shorter than 10  $\mu\text{m}$  dissolve to a much lesser extent than fibers longer than 30  $\mu\text{m}$ . The dissolution of long fibers with a diameter of 1.5  $\mu\text{m}$  is quite variable. For rock wool fibers of 20  $\mu\text{m}$  in length, e.g., no change in fiber dimensions was observed during a period of six months following deposition. In general, MMMF deposited in lungs are better soluble than asbestos fibers.

---

## Effects

Human data show that skin conditions are the major problem of MMMF during handling. The fibers in themselves are not sensitizing, but contact with finishers such as uncured resins, hardeners and accelerators may induce sensitisation in workers involved in MMMF production. Inhalable but non-respirable MMMF (with diameters

---

larger than 4-5  $\mu\text{m}$ ) may induce transient irritation of the skin, eyes and upper respiratory tract.

The results from *in vitro* assays of *cytotoxicity* of insulation wools are contradictory. Cytotoxicity was shown to be a function of fiber size distribution. Refractory ceramic fibers displayed a somewhat lower degree of cytotoxicity than amosite asbestos. The cytotoxicity of special purpose glass fibers increases with fiber length and inversely increases with fiber diameter. In most of the assays fibrous glass with relatively large fiber diameters appeared to be less cytotoxic than chrysotile and crocidolite.

Studies on *fibrogenicity* of respirable insulation wool fibers and special purpose glass fibers show equivocal results. Respirable refractory ceramic fibers may cause mild lung fibrosis in rats. In cross-sectional epidemiological studies no substantial non-malignant effects of long-term exposure to MMMF on the respiratory tract were found.

Several reports with results from retrospective cohort mortality studies of workers occupationally exposed to MMMF are available. In none of these an excess mortality due to mesothelioma was reported.

With respect to lung cancer the three largest and most informative studies were carried out in the insulation wool production industry in Western Europe, the United States and Canada and produced the following results. Glass and rock wool production workers did not show a statistically significantly elevated lung cancer mortality as compared to the local population mortality rates in the European- and US-cohorts. In a Canadian study a statistically significant higher lung cancer mortality was seen in glass wool workers than in the local population. However, the mortality increase was not related to exposure duration or time since first exposure. Among mineral wool production workers, lung cancer mortality was slightly higher for workers with 20-29 years since first exposure than was expected from regional population mortality data. The use of a particular type of slag wool, containing arsenic, may have been responsible for the excess of respiratory cancer. A case-control study of lung cancer deaths in a cohort of workers potentially exposed to slag wool fibers in the US individually matched with controls selected from the remaining deaths in the cohort, showed no association between length of exposure or cumulative exposure to slag wool and lung cancer risk, after adjustment for smoking habits. A highly statistically significant association was found in this study between smoking habits and increased risk of lung cancer. All cases in this study were cigarette smokers.

Only one epidemiological study on the health risk of persons exposed to refractory ceramic fibers is available. Slight lung aberrations were seen in the exposed workers. This effect was associated with age and smoking habits but not with cumulative expo-

sure to RCF. There was some evidence of an association between the effect and time spent in industry.

The committee considers properly conducted inhalation studies with rats, using fibers of appropriate, i.e. rat-respirable size, useful for assessing human health hazards for lung cancer and interstitial fibrosis from inhaled fibers. In none of the inhalation studies conducted with experimental animals exposed to glass wool, rock wool or slag wool a significant excess of lung tumours was observed.

The significance of the results of animal studies in which fibers were not administered by inhalation but in other ways, like intratracheal, intrapleural and intraperitoneal injection, are difficult to interpret. The unnatural mode of administration, which bypasses the early defense mechanisms results in such a high local concentration of fibers, that a tissue response may be triggered. Furthermore, injected fibers may be deposited at sites that cannot be reached by inhaled fibers, resulting in responses not relevant for the quantitative evaluation of a lung cancer risk associated with the inhalation of MMMF.

In contrast to insulation wool fibers, refractory ceramic fibers do cause lung cancer and mesothelioma in some animal studies.

---

## Risk assessment

### Continuous filament fiber glass

Continuous filament fiber glass is considered to be non-respirable due to the large diameters of the fibers (far above 4-5  $\mu\text{m}$ ). Continuous filament fibers may cause mechanical irritation to the skin, eyes and respiratory tract; the potential for irritation is found to increase with fiber diameter. The committee cannot determine a health based recommended occupational exposure limit (HBR-OEL) based on this effect. It recommends to reduce exposure as far as possible.

### Glass wool fibers

Based on the currently available epidemiological data and animal studies the committee concludes that occupational exposure to glass wool fibers does not pose a carcinogenic hazard.

The committee has identified lung fibrosis to be the critical effect. The no observed adverse effect level (NOAEL) for this effect in rats is found to be 5  $\text{mg}/\text{m}^3$  (48 respirable fibers per ml). Using a safety factor of 10 for the extrapolation of animal data to man, this results in a health based recommended occupational exposure limit

(HBR-OEL) of 4.8 respirable fibers per ml, averaged over an 8 hour working day (TWA-8 hour).

#### Rock wool fibers

Based on the currently available epidemiological data and animal studies the committee concludes that occupational exposure to rock wool fibers does not pose a carcinogenic hazard.

The committee has identified lung fibrosis to be the critical effect. The NOAEL for this effect of rock wool in rats after two-years exposure, is 3 mg/m<sup>3</sup> (33 respirable fibers per ml). Using a safety factor of 10 for the extrapolation of animal data to man, this results in a HBR-OEL of 3.3 respirable fibers per ml, TWA-8 hour.

#### Slag wool fibers

Based on the currently available epidemiological data and animal studies the committee concludes that occupational exposure to slag wool fibers does not pose a carcinogenic hazard.

The committee has identified lung fibrosis to be the critical effect. The NOAEL for this effect of slag wool in rats after two-years exposure, was 30 mg/m<sup>3</sup> (209 respirable fibers/ml). Using a safety factor of 10 for extrapolation of animal data to man, this results in a HBR-OEL of 21 respirable fibers per ml, TWA-8 hour.

#### Special Purpose Glass Fibers

Based on the currently available epidemiological data and animal studies the committee concludes that occupational exposure to special purpose glass fibers does not pose a carcinogenic hazard.

The committee has identified irritation and infection of the nasal mucuous membrane to be the critical effects. The minimal observed adverse effect level (MOAEL) for these effects in rats after two-years exposure, is 5 mg/m<sup>3</sup> (332 respirable fibers per ml). Using a safety factor of 50 (10 for interspecies differences and 5 for applying the safety factor to a minimal effect level instead of to a no effect level), this results in a HBR-OEL of 6.6 respirable fibers per ml, TWA-8 hour.

#### Overall HBR-OEL

The critical effects of the MMMF wool types and special purpose glass fibers discussed above are very similar. Also, the difference in the derived HBR-OELs is not

---

large in view of the differences in design between the critical animal studies for each fiber type and the variation in fiber (sub)types used in these studies. Therefore, the committee recommends an identical occupational exposure limit for each type of Man Made Wool Fibers and Special Purpose Glass Fibers. Using the lowest figure obtained, viz. 3.3 respirable fibers per ml for rock wool, the committee recommends an overall HBR-OEL of 3 respirable fibers per ml, TWA-8 hour.

Non-respirable fibers (i.e. fibers with diameters greater than 4-5  $\mu\text{m}$ ) of these types of MMMF may cause mechanical irritation to the skin, eyes and respiratory tract. A health based recommended occupational exposure limit (HBR-OEL) cannot be determined for these effects. The committee recommends to reduce exposure to non-respirable fibers as far as possible.

### Refractory Ceramic Fibers

Based on some positive animal studies, refractory ceramic fibers are considered to be potentially carcinogenic. However, the mechanism underlying the carcinogenicity is unclear. The committee has considered two situations, that both lead to comparable results:

- if a *non-genotoxic* mechanism underlies the carcinogenic potential, the committee derives a HBR-OEL of 1 respirable fiber per ml, TWA-8 hour; this value is based on a NOAEL of 25 fibers/ml and a safety of 25 taking into account the seriousness of the critical effect (cancer);
- if a *genotoxic* mechanism underlies the carcinogenic potential, the committee assumes a linear relationship between dose and response. Based on 40 years of occupational exposure an excess cancer risk of  $4 \times 10^{-3}$  appears to be associated with an exposure to 5.6 respirable fibers per ml. A cancer risk of  $4 \times 10^{-5}$  is associated with an exposure to 0.056 respirable fibers per ml. Applying a linear extrapolation, daily (8 h) occupational exposure to 1 respirable fiber per ml for 40 years appears to be associated with a cancer risk of  $7 \times 10^{-4}$ .





---

# 1,1,1-Trichloroethane

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). 1,1,1-Trichloroethane. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1995; publication no. 1995/03WGD. ISBN: 90-5549-084-9.

---

## Scope

At the request of the Minister of Social Affairs and Employment, the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in air at the workplace. These recommendations are made by the Council's Dutch Expert Committee on Occupational Standards. They constitute the first step in a three-step procedure that leads to legally-binding limit values.

In the present report the committee discusses the consequences of occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane and recommends a health-based occupational exposure limit. The report is an update of the committee's report on the same substance that was published in 1981.

The committee's conclusions are based on scientific publications prior to May 1993.

---

## Monitoring

Various national and international organizations, including the Netherlands Normalization Institute, have published methods for measuring 1,1,1-trichloroethane in air at the workplace.

---

---

## Occupational exposure limits

The Netherlands, as well as in Germany and Great Britain, have an occupational exposure limit of 1080 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm as an eight-hour time-weighted average). Sweden has adopted a value of 300 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) and the American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH) recommends a limit value of 1910 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm). In addition, these countries impose limits on peak exposures.

In Germany, there are biological limit values which are linked to the limit value of 1080 mg/m<sup>3</sup>. They are 550 µg/l blood and 110 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) in alveolar air measured 16 hours after the end of one working day and before the start of the next. The ACGIH also recommends a number of biological limit values which are linked to an exposure limit of 1910 mg/m<sup>3</sup>.

---

## Effects

In a neurotoxicity study in which rats were exposed to 1110, 3490 or 11 080 mg/m<sup>3</sup> (200, 630 or 2000 ppm) for 13 weeks (6 hours per day, 5 days a week), an effect was noted in one of the behavior tests with the 2000 ppm group. The toxicological significance of this effect could not be established. In the 200 and 630 ppm group, no effects on the nervous system were observed. In chronic inhalation studies (24 months), no indications of carcinogenicity were found either in rats or mice. In the group of rats with the highest doses (8310 mg/m<sup>3</sup> or 1500 ppm), effects were observed on body weight (only females) and on the liver (very small microscopic effects). At exposure to 2770 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm), no effects were observed. In inhalation studies with rats and rabbits, 1,1,1-trichloroethane proved to have no teratogenic or foetotoxic properties.

1,1,1-Trichloroethane usually tested negative in a large number of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity tests. Although evaluation was complicated by flaws in the tests (impure compounds, protocols failed to allow for high volatility and low solubility), the committee judges the genotoxic potential of the compound to be low.

The committee could not establish a no adverse effect levels on the basis of volunteer studies in which the effects on the nervous system were studied at concentrations between 950 and 2190 mg/m<sup>3</sup> (175 and 400 ppm). Nor did the information from epidemiological studies allow any conclusions to be drawn in this respect.

---

## Health-based occupational exposure limit

The committee takes chronic rat studies in which no effects were observed at a concentration of 2770 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) as the basis for the derivation of the health-based

---

occupational exposure limit. It applies a safety factor of 5 to compensate for the difference between the daily exposure time in the experiments and the 8 hour working day (six hours as opposed to eight) and to allow for interspecies variation and inter-worker variations. Therefore the DECOS recommends a health-based recommended occupational exposure limit for 1,1,1-trichloroethane of 555 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm, eight-hour time-weighted average). It would not expect harmful effects - in particular neurotoxic effects - to occur at exposures below this level.

---

#### Biological limit value

In a model-based approach, the concentration of 1,1,1-trichloroethane in urine at the end of the working day would appear to be the best indicator with respect to concentrations in the brain. There is only one study in which a link has been established between the concentrations of 1,1,1-trichloroethane in exhaled air and those in urine (at the end of a four-hour working period). On the basis of this data, it can be calculated that the chance of individual workers being exposed to concentrations in air exceeding 555 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) if the urine concentration is 235 µg/l is no more than 5%. Because this calculation is based on the results of a single study, this value should be used with appropriate caution.



---

# Cadmium and inorganic cadmium compounds

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS): Cadmium and inorganic cadmium compounds. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1995; publication no. 1995/04WGD. ISBN: 90-5549-092-x.

---

## Scope

Upon request of the Minister of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in the air of the workplace. These recommendations are made by the Council's Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). The process of setting Health Based Recommended Occupational Exposure Limits constitutes the first step in a three-stage procedure that leads to legally binding limit values.

In the present report the committee discusses the consequences of occupational exposure to cadmium and its inorganic compounds. This assessment is an update of the criteria document on cadmium published by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (RA 5/1980).

---

## Physical and chemical properties

Cadmium metal is grey powder, it turns brittle on exposure to 80°C and it tarnishes on exposure to moist air. Cadmium oxide is a brown amorphous powder. Cadmium chloride appears as colourless hygroscopic crystals. Cadmium sulfide appears as a yellow or brown powder. Cadmium acetate appears as colourless crystals. Cadmium hydroxide appears as white powder.

---

---

## Monitoring

In 1989 the Normalization Institute of the Netherlands published a method for determination of the concentration of cadmium in particulate matter by atomic absorption spectrometry after active membrane filter sampling (NVN 2944). There is no validated method for biological monitoring.

---

## Current limit values

In the Netherlands the occupational exposure limit for cadmium and inorganic cadmium compounds is 0.02 mg/m<sup>3</sup>, TWA - 8 hour. For cadmium oxide fume 0.05 mg/m<sup>3</sup> is a Ceiling. The current Threshold Limit Value of the ACGIH in the US for cadmium oxide (in the production) and for cadmium dusts and salts is 0.05 mg/m<sup>3</sup>, TWA - 8 hour. Cadmium oxide fume has a Ceiling of 0.05 mg/m<sup>3</sup>. Germany has no MAK value for cadmium because cadmium compounds are classified as carcinogenic agents.

---

## Toxicokinetics

Information on the toxicokinetics is attained from the previous DECOS document (RA5/1980). Exposure to cadmium can take place by inhalation and ingestion. The uptake through the respiratory tract is estimated to be about 50%. About 25% of the respirable cadmium particles (<5 µm in diameter) inhaled are deposited in the respiratory tract. For cadmium oxide fume the percentage of deposition is expected to be higher. Inadequate personal hygiene may increase the total intake of cadmium. Cadmium is distributed by the circulatory system, bound to proteins in blood plasma. Cadmium is transported from blood into organs by the low molecular weight protein metallothionein. Accumulation of cadmium takes place in kidney and liver. The half-life of cadmium in the organs is long: about 11 years in the kidney cortex and 8 years in the liver. Cadmium is excreted through the urine and faeces. Cadmium levels in blood and urine can be used for biological monitoring purposes. The concentration of cadmium in blood is an indicator for recent cadmium exposure. The concentration of cadmium in urine gives information on the accumulated cadmium level in the kidney cortex or the body burden.

---

## Effects

The lung is a target organ after short-term and long-term inhalation exposure to cadmium dust or fume. Short-term high exposure induces pneumonitis, which may not be

---

come manifest until a few hours after exposure. Long-term exposure to cadmium dust resulted in pulmonary inflammatory reactions accompanied by emphysematous and fibrotic changes. Human data indicate that changes in the residual volume of the lung occur even with a cumulative exposure of  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ Cd} \times \text{years}^*$ . Long-term carcinogenicity studies in experimental animals have shown that inhaled cadmium induces lung cancer in rats, but not in mice and hamsters. The lowest concentration of  $\text{CdCl}_2$  aerosols that induce primary lung carcinomas was  $12.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ Cd}$ , administered during 23 hours per day, 7 days per week for 18 months. In a succeeding experiment, no lung tumours were found when the rats were exposed to  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ Cd}$  as cadmium fume continuously for 18 months. Excess of lung cancer has been observed in groups of cadmium exposed workers. In these groups dose-response relations were found between cumulative exposure to cadmium and the lung cancer risk. The available epidemiological data do not unambiguously allow to discriminate between a true carcinogenic effect of the metal and an excess cancer due to other occupational carcinogens or non-occupational factors. There is inadequate evidence for mutagenic and genotoxic activity of cadmium in short-term tests.

The kidney is another target organ after long-term exposure to cadmium. The nephrotoxic action of cadmium can be detected based on several urinary and blood borne markers. The threshold for a significant elevation of high and low molecular weight protein levels in urine, as signs of kidney dysfunction, is estimated at 4 to  $6 \mu\text{g Cd/g. creatinine}$  in urine or around  $1000 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3 \times \text{years}^{**}$  cumulative exposure.

Cadmium does not induce skin hypersensitivity. The data on the effects of cadmium on the cardiovascular system are inconclusive. *In vitro* experiments with human erythrocytes indicate that cadmium may influence the transport of  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  through the cellular membrane. Effects of cadmium on neuropsychological functioning have been reported, but these findings should be interpreted with caution. There is little information on the effect of cadmium on human male reproductive organs. In pregnant women, the placenta provides a selective barrier to fetal exposure to cadmium. There are no data available on the teratogenicity of cadmium to humans.

---

### Hazard assessment

From the epidemiological data it can be concluded that industrial workers exposed to cadmium are at higher risk of lung cancer, but the available information does not make it possible to discriminate unambiguously between a true carcinogenic effect of the metal and excess cancer due to other occupational carcinogens or non-occupational

---

\*  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{years}$  is equivalent to e.g. an exposure of  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  during 10 years or an exposure to  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$  during one year.

\*\*  $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{years}$  is equivalent to an exposure of  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  during 40 years.

---

factors. Long-term animal studies showed that cadmium compounds are carcinogenic in rats, but not in mice and hamsters. In rats continuously exposed to  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (as Cd) for 18 months no increased incidence of long tumours was found. There is inadequate evidence for mutagenic and genotoxic activity of cadmium. Most likely cadmium acts as an epigenetic carcinogen in rats. Other effects after long-term exposure are pneumonitis, fibrosis of the lung and emphysema, shown in epidemiological studies as well as experimental animal studies. A NOAEL for these effects on the lung is  $10 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$  respirable dusts or fume.

The kidney is another target organ after long-term exposure to cadmium. From human data it is estimated that the threshold level for significant enhancement of high and low molecular weight proteins in urine is between 4 and  $6 \mu\text{g Cd}/\text{g creatinine}$  in urine or exposure to  $25 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$ , 8 hours/day for 40 years.

The committee decided to take  $10 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$  respirable dusts or fume from animal data as a starting point. Using a safety factor of 2 to account for the interspecies variation, a Health-Based Recommended Occupational Exposure Limit of  $5 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$ , TWA - 8 hours, and its inorganic compounds is obtained. Epidemiological data show that below this level no increased lung tumour incidence is to be expected. In most studies the exact dimensions of the dust or fume particles were not reported. Therefore, the committee recommends this value for inhalable cadmium dusts and fume, as a worst case approach. This level is well below the threshold level for kidney effects found in humans.

For biological monitoring purposes, the DECOS recommends to use a concentration of  $4 \mu\text{g Cd}/\text{g creatinine}$  in urine as an upper limit.



---

## Acetone cyanohydrin

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Acetone cyanohydrin. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1995; publication no. 1995/05WGD. ISBN: 90-5549-093-8.

---

### Scope

Upon request of the Minister of Social Affairs and Employment the Health Council of The Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for toxic substances in the air of the workplace. These recommendations are made by the Council's Dutch Expert Committee on Occupational Standards. The process of setting Health-Based Recommended Occupational Exposure Limits (HBR-OEL's) constitutes the first step in a three-step procedure that ultimately leads to legally binding limit values.

In the present report the committee discusses the health effects of exposure to acetone cyanohydrin and recommends a health based occupational exposure limit for this substance. The conclusions reached are based on scientific publications prior to 1993.

---

### Occurrence, physical and chemical properties

Acetone cyanohydrin (ACNH) is a colourless liquid with a strong cyanide odour and is completely miscible with water and most organic solvents. ACNH occurs naturally as its O-glucoside linamarin, which is abundantly present in some of the most used foods of the developing nations, like lima beans and cassava root.

---

## Monitoring

The National Institute for Occupational Safety and Health of the United States (NIOSH) has described a method for the measurement of the concentration of ACNH in air at the workplace that is based on gas-chromatographic analysis. There is no validated method for biological monitoring.

---

## Current limit values

An occupational exposure limit of 4 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) was established by NIOSH as a time-weighted average (TWA) value over 8 h (type of limit: ceiling).

As ACNH decomposes rapidly into hydrogen cyanide (HCN) and acetone, the current occupational standards for HCN and cyanide are also relevant for ACNH. In the Netherlands for cyanides (as CN) a Maximum Accepted Concentration (MAC-value) has been set at 5 mg/m<sup>3</sup> and for HCN at 11 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm); for HCN the MAC is a ceiling-value. For cyanides and HCN a skin-notation is given.

---

## Toxicokinetics

ACNH is readily absorbed via gastro-intestinal, respiratory and dermal routes. In animals and man ACNH readily and spontaneously dissociates to yield acetone and HCN. The kinetics and metabolism of ACNH are similar to those of HCN.

Two mechanisms of cyanide metabolism and detoxification can be distinguished:

- *low-dose cyanide metabolism*, which occurs under circumstances in which cyanide is present in 'physiological' concentrations
- *high-dose cyanide detoxification*, in which amounts of cyanide far in excess of those present under physiological conditions are involved.

---

## Effects

ACNH vapour is irritating to the eyes and the nose. After dermal application ACNH in solution is irritating to the skin.

ACNH is highly toxic and induces acute effects after inhalation, ingestion and dermal contact. There is good evidence for a steep dose-response curve for acute lethality. Little or no signs of toxicity have been observed at sub-lethal doses. Several cases of human intoxication by ACNH have been reported. These reports confirm the close similarity with intoxication by cyanides.

The committee concludes that there is no evidence for genotoxicity of ACNH. No data were available on the carcinogenic action of the compound. ACNH did not affect fertility when administered via inhalation to male or female rats. The substance did not have a teratogenic effect when administered by gavage at daily dose levels up to 10 mg/kg. The committee considers the latter value to be the NOAEL for teratogenicity. A NOAEL for maternal toxicity was established at 1 mg/kg per day, the critical effect being reduction in body weight gain.

The overall NOAEL after inhalation is 35 mg/m<sup>3</sup> (10.1 ppm). This value was obtained from a three-month toxicity study.

It is relevant also to consider data on the toxicity of the ACNH-related chemicals linamarin and cyanide. Consumption of staple foods as cassava has been associated with neurological, ophthalmological and goitrogenic effects; these effects are all attributable to chronic exposure to cyanide and are possibly also associated with diets deficient in compounds as sulphur-containing amino acids and cobalamins. Data on these ACNH-related chemicals are however more of a qualitative than a quantitative nature.

---

### Hazard assessment

Given its toxicological modes of action ACNH should be evaluated like HCN and cyanide.

The committee bases its evaluation on data from animal experiments with ACNH, and has also taken the underpinning of the current national and international standards for HCN and cyanide into account. There are sufficient data to underpin the derivation of a HBR-OEL for acute exposure to HCN and cyanide; but not for the underpinning of a HBR-OEL for chronic exposure to HCN and cyanide.

For short-term exposure to ACNH the committee has derived a HBR-OEL taking into account the similarity to HCN. It recommends a Short-Term-Exposure-Limit (TWA-15 min) of 35 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm).

In the case of chronic exposure data from three relevant toxicological studies on ACNH are available, whereas the toxicity data on HCN and cyanide are rather poor. One of those three studies is an oral teratogenicity study, in which no teratogenic effects were found, and in which the NOAEL for the daily dose of 1 mg/kg was derived with reduction in maternal body weight gain as the critical effect; such a daily dose is equivalent to occupational exposure to a concentration of ACNH in air of 7 mg/m<sup>3</sup> or 2 ppm. The other two studies were inhalation toxicity studies from which a NOAEL of 35 mg/m<sup>3</sup> (10.1 ppm) was obtained. Because the primary occupational exposure route is inhalation, more weight is given to the latter NOAEL.

The committee proposes to apply a safety factor of 10 to the NOAEL obtained from the inhalation animal studies, and recommends a HBR-OEL for chronic exposure to ACNH of 3.5 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) as an 8 hour time weighted average concentration (TWA-8h). It notes that this value is about a factor of 2 lower than the NOAEL derived from the oral teragenicity study mentioned. Also, the proposed HBR-OEL is a factor of 10 below the current MAC-value of HCN of 10 ppm, the determinant of the toxicity of ACNH.

Because ACNH (and HCN and other cyanides) can easily be absorbed, the contact via other routes (dermal, oral) should be avoided. Therefore, the committee recommends a skin notation.

---

#### Recommended occupational exposure limit

The Dutch Expert Committee on Occupational Standards recommends a health-based occupational exposure limit for acetocyanohydrin of 3.5 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) as an eight-hour TWA.

For short-term exposure a fifteen minute health-based occupational exposure limit of 35 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) is recommended. A skin-notation is recommended.

---

# Chlorine dioxide

---

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Chlorine dioxide. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1996; publication no. 1995/07WGD. ISBN: 90-5549-099-7.

---

## Scope

At the request of the Minister of Social Affairs and Employment, the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for ambient air concentrations of toxic substances at the workplace. These recommendations are made by the Council's Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). They constitute the first stage in a three-stage procedure that leads to legally binding limit values.

In the present report the committee discusses the health effects of exposure to chlorine dioxide and recommends a health-based occupational exposure limit. The committee's conclusions are based on scientific publications prior to 1993.

---

## Physical and chemical properties

Chlorine dioxide is a highly reactive reddish-yellow gas with an unpleasant, ozone-like odour.

---

## Monitoring

A method for determining the atmospheric concentration of chlorine dioxide is described by Björkholm *et al.* (1988). The method is based on absorption in an air impinger containing a form of redox indicator, followed by spectrophotometric analysis.

---

Chlorine compounds that interfere with the analysis of chlorine dioxide can be removed with sulphanilic acid and sodium hydroxide.

There is no validated method for biological monitoring.

---

### Current limit values

The current occupational exposure limit for chlorine dioxide in the Netherlands is 0.1 ppm (0.3 mg/m<sup>3</sup>), as an eight-hour time-weighted average. Germany, Sweden, the United Kingdom and the United States have the same limit value.

---

### Toxicokinetics

Chlorine dioxide is a highly reactive gas which combines readily with a variety of organic compounds and radicals, causing upper respiratory tract irritation. Due to its high reactivity it probably does not reach the lower respiratory tract.

Chlorine dioxide is soluble in water and can be absorbed through the digestive tract. The plasma elimination half-life is 44 hours. There is no data on its metabolic fate in humans.

---

### Effects

Chlorine dioxide is a highly irritant gas with an unpleasant ozone-like odour. The odour threshold is 0.1 ppm (0.3 mg/m<sup>3</sup>). Because the gas dissolves so easily in water, the part of the body most likely to be affected in the event of occupational exposure is the respiratory tract, especially the upper section of the tract. A survey of workers who had suffered acute gas exposure in the past showed decline in lung function, expressed in lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratios and MMFRs, as well as increased chest symptoms. In rats exposed to between 260 and 3400 ppm (728 - 9520 mg/m<sup>3</sup>), chlorine dioxide caused pulmonary oedema and circulatory engorgement. Exposure to 10 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) chlorine dioxide for four hours induced marked distress in the form of rhinorrhea and laboured breathing. The NOAEL for these effects in rats that were exposed for five hours per day for ten weeks is estimated to be 0.1 ppm (0.3 mg/m<sup>3</sup>).

Very few long-term animal studies have been carried out. A decrease in the osmotic fragility of red blood cells as well as decreases in the number of red blood cells and in haematocrit and hemoglobin levels have been reported in rats. There is no data on the carcinogenicity of chlorine dioxide. Studies into the gas's effect on reproduction found no evidence of teratogenism. However, dose-related decreases in the numbers of implants and live fetuses were observed in one study. The NOAEL for these effects is estimated to be 10 mg/l chlorine dioxide in drinking water.

---

### Recommended occupational exposure limit

The committee recommends a health-based occupational exposure limit of 0.3 mg/m<sup>3</sup> (0.1 ppm) chlorine dioxide. Since the gas's critical effects are related to its locally corrosive characteristics, the committee recommends that this limit be applied to the concentration averaged over a fifteen-minute period.





---

# Formamide and dimethylformamide

Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Formamide and dimethylformamide. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1995; publication no. 1995/08WGD. ISBN: 90-5549-098-9.

---

## Scope

At the request of the Minister of Social Affairs and Employment the Health Council of the Netherlands recommends health-based occupational exposure limits for the concentration of toxic substances in workplace air. These recommendations are made by the Council's Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). It constitutes the first step in a three-stage procedure that results in legally binding exposure limits (MAC-values).

In the present report the committee discusses the effects of dimethylformamide and formamide and recommends health-based occupational exposure limits for these substances. The committee's conclusions are based on scientific publications from prior to December 1994.

---

## Physical and chemical properties

Formamide is a clear, hygroscopic liquid with a boiling point of 210 °C and with a faint odour of ammonia. Formamide has a wide variety of applications as an intermediate and as solvent in the chemical industry.

Dimethylformamide (DMF) is a colourless, polar liquid with a boiling point of 153 °C and with an unpleasant slight amine odour. As an aprotic liquid with a high dielectric constant, DMF is an excellent solvent. Normally, it is stable, but, in contact with strong oxidizers, alkylaluminium, and halogenated chemicals, it may cause fires

---

and explosions. DMF is an universal industrial solvent because of its water solubility and very low vapour pressure at 20 °C.

---

### Monitoring

No data on monitoring of formamide were available to the committee.

Different methods are described to measure DMF in expired air (e.g. by NIOSH). Determination of *N*-methyl-formamide (NMF) in 24-h urine or in post-shift urine samples is an appropriate biological index for workers exposed to DMF vapour. After percutaneous absorption of liquid DMF, the most suitable biomarker for DMF exposure, is the DMF metabolite *N*-acetyl-*S*-(*N*-methyl-carbamoyl)cysteine (AMCC).

---

### Limit values

The present MAC-value for formamide in the Netherlands is 30 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm), 8-hr TWA. The ACGIH uses an exposure limit of 18 mg/m<sup>3</sup>, with a skin notation. An exposure limit of 30 mg/m<sup>3</sup> is in force in the United Kingdom, without a skin notation.

The present MAC-value for DMF is 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm), as an 8-hr TWA, with a skin notation. In the past the Netherlands has adopted this value from the ACGIH. In Germany and in the United Kingdom (STEL 10-min 60 mg/m<sup>3</sup>, skin notation) the occupational exposure limit for DMF is also 30 mg/m<sup>3</sup>. Germany gives a skin notation and notes that there is a risk for pregnant women at exposure to this value.

The ACGIH and the German MAK-committee have established biological limit values for NMF in post-shift urine samples: ACGIH 40 g NMF per g creatinine and the German MAK-committee 15 mg NMF per litre urine.

---

### Toxicokinetics

No data on the toxicokinetics of formamide were available to the committee.

DMF is readily absorbed through the skin, through the lungs or after oral exposure. The absorption rate of liquid DMF through the skin amounts to 9.4 mg per cm<sup>2</sup> per hour. DMF is rapidly metabolized, the main biotransformation site is the liver and excretion occurs for the larger part via the urine. The main metabolites in rat, mice, hamster and man are *N*-(hydroxymethyl)-*N*-methylformamide (HMMF), *N*-(hydroxymethyl)-formamide (HMF) and *N*-acetyl-*S*-(*N*-methyl-carbamoyl)cysteine (AMCC); unchanged DMF is excreted into urine as a small fraction of the dose. The limited data available indicate that a significant amount of the dose remains unexcreted and/or is excreted as unidentified compounds. There are indications that at comparable dose levels the metabolite patterns in rodents and humans differ quantitatively

---

from each other with respect to the reactive metabolite formed out of DMF, methyl isocyanate (MIC) for which the amount of AMCC excreted into urine is indicative.

---

## Effects

Formamide has low acute oral and dermal toxicity. It is a skin and eye irritant with no indication of skin sensitizing properties. However, no experimental data were available for evaluation of sensitizing properties.

Main effects found in oral, dermal and inhalation animal exposure studies include changes in blood parameters.

In a 4-week oral study in rats a NOAEL\* of 34 mg per kg body weight was found. In a 90-day dermal study with rats the NOAEL appeared to be 100 mg per kg body weight (application under occlusion, 6 hours/day, 5 days/week) and in a 2-week inhalation study with rats the NOAEL amounted to 184 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm).

On the basis of various studies (oral, subcutaneous, intraperitoneal, percutaneous) it is concluded that formamide is embryo-lethal and teratogenic. The NOAEL for developmental effects amounted to 23 mg/kg bw in rabbits in an oral teratogenicity study, the next higher dose level in this study (80 mg) induced a depression in foetal weight and in the number of live-born animals.

No studies on long-term toxicity or carcinogenicity of exposure to formamide were available.

Due to limited mutagenicity/genotoxicity data evaluation of the mutagenic properties is not possible.

Formamide is reported to be a moderate irritant in humans, but for evaluation no data are available. No further human data are available.

DMF has low acute dermal, oral and inhalation toxicity. DMF is considered to be a mild to moderate skin and eye irritant, and readily penetrates the skin. There are no indications that DMF has skin sensitizing properties. Main target organ of DMF toxicity is the liver after repeated oral, dermal or inhalation exposure.

A NOAEL could not be established in several 90-day studies with different animals species. The lowest exposure level, 450 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) in a 12-week inhalation study with mice still caused clear effects i.e. microscopic liver changes. Other effects included changes in behavior, and effects on the central nervous system, myocardium or kidneys. In a 28-day inhalation study in dogs no effects were found at 63 mg/m<sup>3</sup> (21 ppm), the only concentration examined. In another study with dogs reversible cardiovascular effects were found at 60 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm).

---

\* NOAEL = No-Adverse-Observed-Effect-Level

In a long-term inhalation study liver changes were seen in mice from the lowest dose level  $75 \text{ mg/m}^3$  (25 ppm) and in rats from  $303 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) onwards. DMF was not oncogenic in either rat or mouse.

DMF is teratogenic and probably embryo-lethal; the NOAEL for developmental effects amounted to  $44 \text{ mg/kg}$  in an oral study with rabbits and to  $150 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) in an inhalation study with rabbits.

DMF is not a mutagen as has been shown in a wide range of mutagenicity tests.

Major reversible symptoms attributed to human acute or repeated occupational exposure to DMF are epigastric and abdominal pain accompanied by dizziness, nausea, anorexia, vomiting, fatigue, alcohol intolerance and skin and eye irritation. Changes in serum enzyme activities indicative of liver damage and morphological liver changes may occur, as well as changes in blood pressure, tachycardia and ECG abnormalities. Recovery generally takes place within 2 to 3 weeks.

Although for a number of studies the exposure concentrations and/or urinary NMF levels are reported, the relationship between exposure levels and the appearance of symptoms can not be established. Generally symptoms of hepatotoxicity are not apparent unless the exposure concentrations exceed  $50 \text{ mg DMF per m}^3$  (17 ppm). An increased incidence and degree of alcohol intolerance is apparent already at lower concentrations.

Human data with respect to reproduction toxicity of DMF are too limited to draw valid conclusions.

An excess incidence of testicular tumours upon exposure to DMF was reported in one epidemiological study, whereas another study showed an excess incidence of tumours of the buccal cavity and pharynx, but not of the testes after DMF-exposures.

For the present, these findings are not seen by the Committee as an indication of carcinogenicity of DMF in humans.

---

#### Health-based recommended occupational exposure limit

The Committee recommends a health-based occupational exposure limit for formamide of  $16 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm) as an 8-hr TWA concentration. This exposure limit is based on the NOAEL of  $23 \text{ mg/kg bw}$  found in the oral teratogenicity study with rabbits. Under workplace exposure conditions this value is equivalent with  $161 \text{ mg/m}^3$  (90 ppm) assuming an average body weight of 70 kg and a breathing rate of  $10 \text{ m}^3$  for an 8-h working day. In view of the teratogenic properties of formamide and the limited inhalation toxicity data a safety factor of 10 seems to be appropriate resulting in a HBROEL of  $16 \text{ mg/m}^3$  (9 ppm).

---

The Committee recommends a health-based occupational exposure limit for DMF of 15 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) as a 8-hr TWA concentration. This exposure limit is based on the following considerations: a concentration of 5 ppm is (1) a factor 10 lower than the NOAEL for developmental effects, (2) a factor 5 lower than the concentration resulting in slight microscopic liver changes in mice in a 18-month inhalation study, and (3) a factor 4 below the concentration reported to result in reversible blood pressure changes in dogs upon inhalation. Moreover there are no indications for compound related adverse effects in humans at exposure concentrations of 15 mg/m<sup>3</sup> and lower.

Since skin absorption can contribute substantially to total body burden, a skin notation is recommended.