
**FOLLOW-UP STUDIE VAN DE TOXISCHE EFFECTEN VAN
KOOLSTOFDISULFIDE IN HET ARBEIDSMILIEU**

Prof. M. Vanhoorne

Vakgroep Maatschappelijke Gezondheidskunde,
Afdeling Arbeids-, Verzekerings- en Milieu gezondheidskunde -RUG-

INHOUDSTAFEL

I. INLEIDING.....	1
I.1 Algemene context van het onderzoek	
I.2 Doelstellingen van het onderzoek	
II. THEORISCHE CONTEXT.....	2
III. METHODOLOGIE	3
III.1 Arbeidshygiënisch luik	
III.1.1 Steekproef	
III.1.1.1 Personal monitoring	
III.1.1.2 Biologische monitoring	
III.1.2 Metingen	
III.1.2.1 Personal monitoring	
III.1.2.2 Biologische monitoring	
III.1.3 Analyse procedure	
III.1.3.1 Personal monitoring	
III.1.3.2 Biologische monitoring	
III.1.4 Kwaliteitscontrole	
III.1.4.1 Personal monitoring	
III.1.5.2 Biologische monitoring	
III.2 Epidemiologische luik	
III.2.1 Steekproef	
III.2.1.1 Longitudinale studie	
III.2.1.2 Cross-sectionele studie	
III.2.1.3 Controlepopulatie	
III.2.1.4 Respons	
III.2.2 Metingen	
III.2.2.1 Zelfbevragsingslijst	
III.2.2.2 Medische onderzoeken	
III.2.3 Analyseprocedure	
III.2.3.1 Dataverwerking	
III.2.3.2 Data analyse	
IV. RESULTATEN	14
IV.1 Arbeidshygiënisch luik	
IV.1.1 Personal monitoring	

- IV.1.1.1 Blootstellingsmetingen per job functie
- IV.1.1.2 Kwaliteitscontrole

IV.1.2 Biologische monitoring

- IV.1.2.1 TTCA metingen
- IV.1.2.2 Kwaliteitscontrole

IV.2 Epidemiologisch luik

V. BESPREKING	20
V.1 Arbeidshygiënisch luik	
V.1.1 Personal monitoring	
V.1.1.1 Blootstellingsmetingen	
V.1.1.2 Kwaliteitscontrole	
V.1.2 Biologische monitoring	
V.1.2.1 Urinaire TTCA metingen	
V.1.2.2 Kwaliteitscontrole	
V.2 Epidemiologisch luik	
VI. BIJLAGEN	27
VII. BIBLIOGRAFIE	37

I. Inleiding.

I.1 Algemene context van het onderzoek

Koolstofdissulfide is een vluchtig organisch solvent dat tegenwoordig enkel in grote hoeveelheden gebruikt wordt bij de productie van viscose. In bijlage 1 wordt het viscose procédé bondig beschreven. Reeds sinds het midden van vorige eeuw zijn door het gebruik in de rubberindustrie de toxische capaciteiten van koolstofdissulfide onderkend (Delpech, 1856). De negatieve invloed van koolstofdissulfide op neurologische, cardio-vasculaire, oftalmologische, endocrinologische, nefrologische, gastrointestinale en reproductieve functies zijn inmiddels uitvoerig beschreven (NIOSH, 1977; WHO, 1979; Vanhoorne et al., 1992; 1993; 1994; 1995; 1996). Ondanks de enorme literatuur terzake blijven er echter talrijke tegenstrijdigheden onopgelost en is de dosis-effekt relatie nog niet grondig gekwantificeerd. De voornaamste reden hiervoor lijkt het tekort aan goede blootstellingsgegevens (Vanhoorne & Grosjean, 1985). Tevens is koolstofdissulfide van groot belang als model voor toxiciteit van organische solventen. Zo werden vele gevoelige methodes om centraal nerveuze en oftalmologische effecten te bestuderen het eerst bij arbeiders blootgesteld aan koolstofdissulfide toegepast. Dit is te wijten aan het feit dat koolstofdissulfide in de viscose-industrie als enig solvent wordt gebruikt, terwijl andere solventen meestal in mengsels voorkomen.

Onze onderzoeksgroep is sinds 1978 betrokken bij multidisciplinair onderzoek naar de chronische toxische effecten van koolstofdissulfide in een Belgisch viscose bedrijf. In dit bedrijf werden in het kader van een transversale epidemiologische studie zeer uiteenlopende persoonlijke blootstellingen aan koolstofdissulfide gemeten en tevens zeer uiteenlopende gezondheidseffecten vastgesteld. De meeste functies in het bedrijf waarvan persoonlijke blootstelling werd gemeten, vertoonden TWA (Time Weighted Average) -waarden die boven de TLV (Threshold Limit Value) van 31mg/m^3 liggen, met geometrische gemiddelden van 3 tot 147mg/m^3 (Vanhoorne et al., 1991). Spinners, eerste spinners en regelaars van de spinkoeken vertoonden de hoogste gemiddelde blootstellingsconcentraties. Stationaire metingen in de spinnerij gaven zeer hoge piekconcentraties tot 420mg/m^3 . Van de 177 arbeiders die aan een grondig medisch onderzoek werden onderworpen, werd in 109 gevallen (61.1%) de diagnose gesteld van mogelijke chronische koolstofdissulfide intoxicatie. Significante verschillen tussen blootgestelden en controles werden vastgesteld voor wat betreft een hele reeks gezondheidsparameters:

- meer oogirritatieklachten en microaneurismen, slechtere kleurdiscriminatie
- gemiddeld hogere bloeddruk en concentratie sommige bloedlipiden
- renaal waren er meer rode bloedcellen in het urinesediment en verhoogde β -2- microglobulines in het plasma
- gastrointestinaal was er een hogere prevalentie van anorexie, nausea en braken, een gemiddeld grotere lever en hogere γ -GT waarden
- er was significant meer impotentie en vermindering van de libido
- neurologisch was er een gedaalde motorische geleidingssnelheid en meer klachten in de benen, consistent met neuropathie

De gezondheidkundige betekenis op lange termijn van deze subklinische veranderingen was echter niet duidelijk. Uit een post-enquête bij 269 overlevende ex-arbeiders bleek dat 60% het bedrijf verlaten had wegens gezondheidsklachten. Dit wees er op dat de bevindingen in de transversale studie voor bepaalde aspecten een onderschatting kunnen zijn van het voorkomen van gezondheidsafwijkingen door blootstelling aan koolstofdissulfide.

Sinds het beëindigen van de studie zijn er in het viscosebedrijf grondige technische aanpassingen doorgevoerd om de blootstelling aan koolstofdissulfide aanzienlijk te verminderen. In de spinnerij werden de spinmachines afgeschermd en voorzien van een afzuiginstallatie, bij het lichten van de spinmolens of het uitvoeren van reparaties aan de spinmolens dienden de arbeiders een frisse lucht scherm met perslucht of een halfgelaatsmasker te dragen, de spinkoeken blijven gedurende een viertal uren op de centrale tafel liggen, welke eveneens afgeschermd is en voorzien van een afzuiginstallatie. De tuimelaars waar de viscose in wordt bereid werden voorzien van een betere afzuiging en de sulfureurs dienden voortaan een frisse lucht scherm te gebruiken. Het frisse lucht scherm werd tevens verplicht voor werknemers in de bleek-overslag zone. Deze

arbeidshygiënische maatregelen voorzagen in een sterke daling van de persoonlijke blootstelling aan koolstofdissulfide. Een vervolgonderzoek was aangewezen om na te gaan of vermindering in blootstelling resulteert in een verbetering of stabilisatie van de gezondheidsparameters bij de vroeger aan hoge concentraties blootgestelde werknemers.

I.2 Doelstellingen van het onderzoek

Deze studie beoogt een verderzetting en uitbreiding te vormen van de multidisciplinaire transversale studie verricht door onze onderzoeksgroep in een Belgisch viscositeitsbedrijf, aangaande de toxische effecten van blootstelling van werknemers aan koolstofdissulfide in hun werkomgeving.

De doelstelling van het onderzoek is vierledig:

1. Er zal worden nagegaan welke de prognostische waarde is van een aantal, vaak discrete, veranderingen in gezondheidsparameters bij aan koolstofdissulfide blootgestelde arbeiders. De vraag stelt zich of deze veranderingen progressief zijn en eventuele voorbode van klinisch belangrijke ziekten: in hoeverre resulteren bijvoorbeeld de eerder gevonden wijzigingen van de bloedlipiden en lichte bloeddrukstijging in manifeste hypertensie en/of coronair lijden en zijn discrete neuropsychologische wijzigingen de voorloper van dementie?
2. Er zal worden nagegaan of vermindering van blootstelling aan koolstofdissulfide resulteert in een verbetering van de gezondheid van de werknemers, dit zowel voor de vroeger aan hoge concentraties blootgestelde werknemers, als de bij nieuwe, uitsluitend aan lagere concentraties blootgestelde werknemers.
3. De relatie tussen biologische monitoring gegevens en gezondheidsparameters zal bepaald worden. De biologische expositielimiet voor koolstofdissulfide is vooralsnog gebaseerd op de relatie tussen gegevens van luchtmonstername en deze van biologische monitoring. De rechtstreekse relatie tussen biologische monitoring en gezondheidsparameters biedt een meer solide basis voor de biologische expositielimiet. Biologische monitoring zal gebeuren aan de hand van de concentratiebepaling van de metabool 2-thiothiazolidine-4-carboxylzuur (TTCA) in de urine van werknemers.
4. De effectiviteit van de aangebrachte technische veranderingen op de blootstelling van de werknemers zal nagegaan worden. Gemiddelde dagelijkse blootstelling van een aantal functies zal grondig gedetermineerd worden aan de hand van uitgebreide metingen van persoonlijke blootstelling. Deze dienen tevens een betrouwbare basis voor de dosis te vormen, om zodoende aangewend te kunnen worden in het bepalen van dosis-effect relaties.
5. De directie en het comité voor veiligheid zullen geadviseerd worden over eventueel te nemen maatregelen voor de verdere terugdringing van de blootstelling.

II. Theoretische context

Het bepalen van dosis-effect relaties is een belangrijk aspect van arbeidsgeneeskundige epidemiologie. Er dient nagegaan te worden in hoeverre blootstelling aan bepaalde xenobiotische stoffen in de werkomgeving aanleiding geeft tot gezondheidsrisico's. De hoeveelheid substantie die wordt opgenomen door de werknemer en die in het lichaam in bepaalde organen en weefsels een negatieve invloed uitoefent op biochemische en/of fysiologische processen wordt bepaald door de concentratie van de substantie in de lucht van de werkomgeving en van de fysicochemische eigenschappen en de toxicokinetiek van de chemische stof. De correlatie tussen luchtconcentratie in de werkomgeving en irreversibele gezondheidseffecten is afhankelijk van de stappen die worden doorlopen vanaf de absorptie van de stof langs de longen of de huid, over de distributie doorheen

het lichaam via de bloedsomloop, de biotransformatie van de stof naar al dan niet actieve metabolieten, het binden van actieve metabolieten (of eventueel de substantie zelf) op kritische plaatsen (enzymes, DNA), naar vroege negatieve (omkeerbare) effecten en uiteindelijk niet-reversibele gezondheidseffecten (Andrews & Snyder, 1991; Droz, 1993). Effecten van een dosis kunnen geschat worden aan de hand van de toestand van specifieke gezondheidsparameters. Om dit verband tussen dosis en effect te kunnen schatten dient eerst en vooral de dosis kwantitatief gedefinieerd te worden.

De dosis kan op verschillende manieren geschat worden. Bij personal monitoring wordt de gemiddelde concentratie van een xenobiotische stof in de lucht die een werknemer over een periode van een werkdag inademt, gemeten. Hiertoe wordt gedurende een representatieve tijdspanne, in de praktijk gaande van één tot twee uren, lucht in de ademzone van een werknemer bemonsterd. Uit de hoeveelheid geadsorbeerde stof en het totaal bemonsterde volume lucht kan de gemiddelde concentratie van koolstofdioxide per kubieke meter bepaald worden (Time Weighted Average - TWA). Biologische monitoring van blootstelling, gaat na in hoeverre bepaalde metabolieten van een xenobiotische stof, of de stof zelf, kunnen gedetecteerd worden in urine of bloed. Het detecteren van binding van de metabolieten, of de stof zelf, op niet-kritische plaatsen, bijgevolg zonder het teweegbrengen van nadelige effecten, valt eveneens onder biologische monitoring van blootstelling (Hoet & Haufroid, 1997). Biologische monitoring van blootstelling wordt gewoonlijk aanzien als een betere manier om interne dosis te schatten dan personal monitoring, alhoewel de twee manieren in belangrijke mate complementair zijn (Lauwerys & Hoet, 1993).

2-thiothiazolidine-4-carboxylzuur (TTCA) is een metaboliet van koolstofdioxide geïsoleerd door Van Doorn et al. (1981) en algemeen gebruikt in biologische monitoring van koolstofdioxide blootstelling. Gemiddeld wordt 3% van de koolstofdioxide die wordt ingeademd omgezet in TTCA. Deze proportie blijkt constant te zijn over verschillende luchtconcentraties van koolstofdioxide (Riihimaki et al., 1992), met een significante correlatie tussen personal monitoring en TTCA concentratie in de urine (Rosier et al., 1987; Meuling et al., 1990; Drexler et al., 1995). Tevens maakt het feit dat de renale excretiesnelheid onafhankelijk is van de luchtconcentratie van koolstofdioxide, met weinig interindividuele variatie (Riihimaki et al., 1992), de urinaire TTCA concentratie uitgedrukt per gram creatinine een geschikte referentie voor interne blootstelling. Een vergelijking van de correlatie van beide methodes met effecten op gezondheidsparameters zou een fundamentele bijdrage leveren tot het kwantificeren van dosis-effect relaties van blootstelling aan koolstofdioxide. Een discrepantie tussen gemiddelde blootstelling en urinaire TTCA concentratie als schatting van dosis, bij vergelijking tussen verschillende werknemers, kan wijzen op enerzijds de mogelijkheid tot individuele verschillen in koolstofdioxide metabolisme en anderzijds een verkeerde schatting van de TWA door het gebruik van niet-representatieve bemonsteringsperiodes (Rappaport, 1991). Personal monitoring geeft gemiddelde luchtconcentraties en houdt derhalve geen rekening met de distributie van concentraties in de tijd en met fysieke inspanningen die worden geleverd. Biologische monitoring is in dit verband een betere schatter van interne dosis, daar het een integratie betreft van blootstelling gedurende een werkdag, niet enkel langs de longen en rekening houdend met de fysieke belasting van de verrichte arbeid (Hoet & Haufroid, 1997). Langs de andere kant kunnen individuele genetische verschillen in het metabolisme leiden tot verschillende concentraties van biomerkers in de urine bij individuen die desondanks eenzelfde blootstelling hebben gehad. De mogelijkheid dat er etnische verschillen bestaan in gevoeligheid aan bepaalde xenobiotische stoffen, mogelijk tengevolge van genetische polymorfismen ter hoogte van detoxificatie-enzymes in de lever, werd reeds aangetoond voor een aantal organische solventen (Jang et al., 1997). Biologische monitoring is derhalve beter om een individuele dosis-effect relatie op te stellen, maar kan problemen geven indien de veralgemening van een dosis-effect relatie beoogt wordt. Het oplossen van deze problematiek is een studie op zich en vereist grondig experimenteel en epidemiologisch onderzoek. Het is evenwel duidelijk dat een arbeidsgeneeskundige epidemiologische studie die, met de huidige beperkte kennis van effecten van de distributie van blootstellingsconcentraties en individuele verschillen in gevoeligheid, een kwantificatie van dosis-effect relaties wil bekomen, zowel biologische monitoring als personal monitoring in het onderzoek dient op te nemen.

III. Methodologie

De studie kan in twee onderdelen worden onderverdeeld:

1. arbeidshygiënisch luik

- a. personal monitoring
- b. biologische monitoring

2. epidemiologisch luik met:

- a. longitudinale studie (follow-up studie)
- b. transversale studie

In de verdere bespreking van de methodologie zal deze indeling aangehouden worden, met voor elk luik een bespreking van steekproeven die werden genomen, hoe de metingen werden uitgevoerd en de analyseprocedures. In dit verband is het belangrijk reeds te vermelden dat de biologische monitoring d.m.v. de bepaling van urinaire TTCA concentraties door de bedrijfsarts van het viscosebedrijf werd georganiseerd.

III.1 Arbeidshygiënisch luik

III.1.1. Steekproef

III.1.1.1 Personal monitoring

In het arbeidshygiënisch luik werden alle functies binnen de drie afdelingen met blootstelling aan CS₂ van de viscosefabriek (viscose-bereiding, spinnerij, blekerij) bemonsterd voor personal monitoring. Voor elke functie werd een compromis nagestreefd tussen een maximaal aantal gemeten personen per functie en een maximaal aantal metingen per persoon. Praktische haalbaarheid is van doorslaggevend belang geweest voor het totaal aantal geldige metingen. Volgende metingen werden verricht in het kader van personal monitoring:

Tabel 1: Functies, aantal metingen en aantal werknemers waarvan stalen genomen zijn voor personal monitoring.

Afdeling & Functie	# metingen	# personen	# dagen waarop stalen genomen
Blekerij	7	3	3
Viscose bereiding			
Sulfureurs	19	6	7
Spinnerij			
Spinners	66	32	16
Eerste spinner	3	1	2
Dagploeg	13	4	6
Onderhoud	16	9	3
Totaal	124	55	16

In totaal werden dus 6 functies bemonsterd in drie afdelingen. Met uitzondering van de dagploeg spinnerij, hebben de meeste functies een sterk repetitief karakter. Dit is in sterke mate het geval voor de spinners en voor de sulfureurs. Hierdoor kunnen deze functies als homogene blootstellingsgroepen beschouwd te worden. We verwachten dus dat alle spinners en sulfureurs een gemiddelde blootstelling hebben, gegenereerd door eenzelfde onderliggende distributie. De taken die de werknemers van de dagploeg spinnerij moeten verrichten zijn van sterk uiteenlopende aard en vertonen grote verschillen van dag tot dag en van persoon tot persoon. Deze functie kan derhalve bezwaarlijk als een homogene blootstellingsgroep benaderd worden. Gemiddeld bevinden zij zich slechts gedurende korte periodes per dag in de spinnerij. Gedurende deze periodes verwachtten we wel hoge blootstelling. Deze blootstelling is min of meer te vergelijken met deze van de spinners, met het verschil dat zij een halfgelaatsmasker dragen (tot voor kort) en geen frisse lucht scherm met perslucht zoals de spinners. De monsternames zullen voor deze functie dan ook gebeuren volgens de logboek methode (zie metingen). Een gedetailleerde beschrijving van de taken van de verschillende functies en een schematische voorstelling van een opstelling voor staalname voor personal monitoring in en buiten een halfgelaatsmasker worden gegeven in respectievelijk bijlage 2 en bijlage 3.

III.1.1.2 Biologische monitoring

In totaal werden van 781 urinestalen van 88 werknemers blootgesteld aan CS₂ de TTCA-concentraties bepaald.

III.1.2 Metingen

III.1.2.1 Personal monitoring

Personal monitoring van koolstofdioxide gebeurde volgens de NIOSH-1600 methode. Draagbare pompen (Dupont P125A, Gilian Gilair-3 en -5, Ametek MG4) werden aan de gordel van de werknemer bevestigd. De pomp werd door middel van een flexibele darm verbonden met een actieve koolstofpatroon (SKC nr 226-01, 100mg/50mg), welke op de schouder of in het aangezicht van de werknemer werd bevestigd. Voor het actieve koolstofpatroon werd een droogbuisje (SKC, 270 mg Na₂SO₄) bevestigd. Dit laatste was noodzakelijk omdat de relatieve luchtvochtigheid doorgaans hoog is in de viscose fabriek (80 à 90%). De pompen werden voor elke staalname gecalibreerd op een capaciteit van ongeveer 100ml/min (Gilian Gilibrator-2). Gedurende het pompen werd het koolstofdioxide in de aangezogen lucht op de actieve kool van het patroon geadsorbeerd. Elke staalname duurde ongeveer twee uur, uitgezonderd voor de dagploeg spinnerij. Er werd voor gezorgd dat het totaal volume lucht dat werd bemonsterd niet hoger was dan 25L. Na de staalname werden de patronen afgesloten en gekoeld naar het labo gebracht, waar ze onmiddellijk ingevroren werden (-70°C) en bewaard tot verdere analyse. Eveneens werden onmiddellijk na de staalname de pompen nogmaals gecalibreerd. Indien de gemiddelden van de metingen van de debiet voor en na de staalnames meer dan 10% verschil vertoonden, werd de staalname verworpen.

De tijdspanne van twee uur voor elke staalname werd als representatief beschouwd voor de gemiddelde dagelijkse blootstelling van de verschillende functies wegens het sterk repetitief karakter van hun handelingen en de verwachte homogeniteit van de blootstellingspatronen binnen elke functie. Tevens werd gedurende een staalname van twee uren de capaciteit van het droogbuisje en van het actieve koolstofpatroon niet overschreden. Arbeiders van de dagploeg spinnerij werden doorgaans voor kortere periodes bemonsterd, gedurende de tijd dat ze taken uitvoerden in de spinnerij aan het spinbad en de spinmolens. Deze bemonstering volgens de logboek methode was noodzakelijk omdat de taken van deze functie zo veelvuldig en onregelmatig zijn, dat het onmogelijk is ze als een homogene blootstellingsgroep te behandelen. De gemiddelde waarden die voor deze functie bekomen worden, kunnen dan ook niet als een TWA aanzien worden, maar als gemiddelde blootstelling voor hun specifieke taken in de spinnerij. Door een schatting te maken

van de gemiddelde tijd die aan interventies in de spinnerij per dag wordt gespendeerd, kan alsnog een ruwe schatting van de TWA gedaan worden.

Om TWA concentraties te bepalen voor functies die frisse lucht schermen of halfgelaatsmaskers dragen bij interventies met hoge koolstofdioxide blootstelling, was het noodzakelijk om de luchtconcentratie in het masker te meten. In het geval van de frisse lucht scherm werd het koolstofbuisje en het droogbuisje op het aangezicht gekleefd. Het halfgelaatsmasker werd voorzien van een flexibel buisje, verbonden met het binnenste van het scherm, waarop het koolstofbuisje en droogbuisje konden bevestigd worden. In geval het scherm bij de spinners, sulfureurs of arbeiders in de bleekzone werd omhoog gezet of afgekoppeld van de perslucht, werd verder lucht bemonsterd uit de ademzone, zodat deze manier van staalname geschikt is om externe dosis te schatten. Arbeiders van de dagploeg spinnerij en het onderhoud laten bij niet-interventie in de spinnerij het halfgelaatsmasker doorgaans op de bovenborst hangen. De lucht die bemonsterd wordt in een afhangend halfgelaatsmasker is eveneens afkomstig van de ademzone, zodat we ook hier een representatief staal krijgen om externe dosis te schatten. Om de performantie van de maskers na te gaan, werden er voor een aantal staalnames parallele metingen uitgevoerd in en buiten het scherm of masker. De performantie werd berekend als de verhouding van de gemeten gemiddelde luchtconcentratie in en buiten het scherm of masker.

Tussentijdse analyses van staalnames brachten aan het licht dat in meerdere gevallen de hoeveelheid koolstofdioxide geadsorbeerd op de backup sectie (50mg) van de actieve koolpatronen meer dan 10% bedroeg van de hoeveelheid koolstofdioxide op de voorste sectie (100mg). In bepaalde gevallen zat er zelfs meer koolstofdioxide op de backup sectie dan op de voorste sectie. Om deze doorbraak verder te vermijden werd naar het einde van de staalnames toe additioneel een actieve koolpatroon van 200mg (SKC nr 226-25) tussen het droogbuisje en het 100mg/50mg buisje geplaatst.

III.1.2.2 Biologische monitoring

Urinstalen werden door de bedrijfsarts na de shift genomen en onmiddellijk ingevroren, tot verzending naar het labo waar de analyses zouden gebeuren.

III.1.3 Analyse procedure

III.1.3.1 Personal monitoring

De analyse van de koolstofpatronen werd uitbesteed aan het labo van analytische chemie van het Centrum voor Technologisch Onderzoek (CTO), Hogeschool Gent. Vanwege het CTO is er bij ons op aangedrongen het uitgebreide protocol van de analyse van koolstofdioxide strikt intern te houden. Hieronder volgt daarom een bondige beschrijving van procedures.

De analyse volgt essentieel de NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) 1600 methode.

De voorste sectie en de backup sectie van de actieve koolpatronen worden verwijderd en in afzonderlijke vials gedaan. De verdere analyse gebeurt voor iedere sectie op dezelfde manier. De analyse van de backup sectie dient enkel om na te gaan in hoeverre doorbraak is opgetreden. Na toevoeging van een interne standaard (hexaan), wordt 2ml eluens toegevoegd (tolueen). Onder regelmatig schudden vindt gedurende 30 minuten desorptie plaats. Van de uiteindelijke oplossing wordt 1 µl in de gaschromatograaf (Tracor 9000 series) geïnjecteerd. Detectie gebeurt door middel van een massaspectrometer.

Bij elke analyse wordt een calibratiecurve opgesteld door middel van 9 standaardoplossingen van koolstofdioxide. Van deze standaardoplossingen wordt 2 ml toegevoegd aan de voorste sectie van een actieve koolpatroon en gedesorbeerd zoals hierboven beschreven. Tevens worden blanco's meegenomen in elke analyse. Deze worden aangemaakt door niet gebruikte actieve koolpatronen op een identieke manier te desorberen als patronen die beladen zijn met koolstofdioxide na staalnames. Voor de blanco's wordt zowel de voorste sectie als de backup sectie van de patronen gebruikt.

De uiteindelijke bepaling van de concentratie van koolstofdioxide in de bemonsterde lucht gebeurt volgens volgende formule:

$$C = \frac{(W_f + W_b + B_f + B_b) \times 2}{V} \text{ mg/m}^3$$

De factor 2 houdt rekening met de verdunning van het monster

V = bemonsterd volume lucht in liter

W = de absolute hoeveelheid koolstofdioxide in µg uit de werkcurve afgeleid

De hoeveelheid W is gelijk aan de som van de voorste sectie (W_f) en de backup sectie (W_b). Wanneer W_b > W_f/10 heeft doorbraak plaatsgevonden, wat mogelijk verlies van de te bepalen verbinding kan betekenen.

B_f = blanco van voorste sectie

B_b = blanco van achterste sectie

III.1.3.2 Biologische monitoring

De urinestalen werden geanalyseerd door Labo Nuytinck (Evergem). De methodiek is analoog aan Thienpont et al., 1990. Voor calibratie werd aan 1 ml blanco urine respectievelijk 0; 1.011; 2.2527 en 5.054 µg TTCA toegevoegd, samen met 4.043 µg interne standaard (5-carboxythioiuracil). Extractie van de urinestalen gebeurt met methyl-*tert*-butylether, na aanzuren en toevoegen van 4.043 µg interne standaard aan 1 ml analysemonster. Het extract wordt drooggedampt, heropgelost in 2 ml 50 mM acetaatbuffer pH 4.3 en opgezuiverd op Affigel 501 (Biorad). Daarna wordt er gewassen met 50 mM acetaatbuffer en geëluëerd met 20 mM cysteine oplossing. Meting gebeurt door middel van hoge druk vloeistofchromatografie op 25cm Lichrosorb RP18, 5µm kolom met 1% HCOOH als eluens. Detectie gebeurt met UV-monitoring (dual UV-detector van TSP) bij 272 nm voor TTCA en bij 315 nm voor de interne standaard. Voor de berekening van de concentratie wordt gebruik gemaakt van de relatieve responscoëfficiënt uit de calibratielijn van 4 punten, waarbij elk punt 2 maal wordt gemeten.

III.1.4 Kwaliteitscontrole

III.1.4.1 Personal monitoring

Om de juistheid van koolstofdioxide analyse te bepalen werd een beperkte kwaliteitscontrole opgezet. In het kader van deze externe kwaliteitscontrole werden vijf labo's bereid gevonden om een beperkt aantal koolstofdioxide concentratie bepalingen te doen. Aan de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek (VITO) te Mol werd de opdracht gegeven om een aantal actieve koolpatronen te beladen met gekende hoeveelheden koolstofdioxide vanuit de gasfase. Er werd uitgegaan van vijf richtwaarden: 720µg, 360µg, 180µg, 90µg en 20µg koolstofdioxide. Elk labo diende voor elke hoeveelheid één analyse te doen. In totaal verrichtte elk labo dus vijf analyses. De exacte hoeveelheid koolstofdioxide op de actieve koolpatronen die dienden geanalyseerd te worden, weken lichtjes af van de richtwaarde, met een juistheid van ±3% voor de eerste drie reeksen en ±5% voor de reeksen van 90 en 20µg. De luchtvochtigheid gedurende de beladingen schommelden tussen 85.9 en 87.2% RV. Na analyse werden de resultaten centraal verzameld en geanalyseerd. Afwijkingen van verwachte waarden werden berekend.

Tabel 2: Hoeveelheden van koolstofdioxide beladen op actieve koolpatronen, aangeboden aan 5 labo's (1-5). Elk labo diende 5 verschillende concentraties te analyseren.

LABO	REEKSEN				
	720µg	360µg	180µg	90µg	20µg
1	724µg	351µg	180µg	91µg	20µg
2	720µg	349µg	181µg	91µg	20µg
3	730µg	354µg	179µg	90µg	20µg
4	731µg	355µg	180µg	91µg	20µg
5	730µg	354µg	180µg	91µg	20µg

III.1.5.2 Biologische monitoring

De vier labo's die TTCA analyses verrichten in België werden bereid gevonden deel te nemen aan een externe kwaliteitscontrole. De bedoeling hiervan was de precisie en de juistheid van TTCA analyses van de verschillende labo's te bepalen, waarbij juistheid wordt gedefinieerd als afwijking t.o.v. een verwachte waarde en precisie als de spreiding van verschillende metingen van een zelfde staal. Ieder labo diende van dertien verschillende urinestalen de TTCA- en de creatinineconcentratie te bepalen. Creatinine werd in de kwaliteitscontrole betrokken omdat TTCA concentratie uitgedrukt wordt per gram urinaire creatinine.

De aanmaak en de distributie van de urinestalen werd verzorgd door Bioanalytical Research Corporation (BARC, Zwijnaarde, België). Dertien verschillende stalen werden aangemaakt. De stalen onmiddellijk ingevroren op -70°C. De verdeling naar de vier labo's gebeurde op CO₂ -ijs.

De creatinine concentraties van de stalen waren niet exact gekend, zodat hiervoor enkel precisie kon bepaald worden voor die stalen die meermaals werden geanalyseerd. Van de dertien stalen waren er twee blanco's (urine zonder TTCA), één staal was een mengsel van de urine van vijf werknemers van het viscosebedrijf (pool staal, TTCA concentratie niet gekend). De tien andere stalen hadden gekende TTCA concentraties en waren afgeleid van de twee blanco's. De twee blanco urine stalen (U1BI en U2BI) waren afkomstig van twee verschillende personen die geen enkele blootstelling hadden aan koolstofdioxide. Aan deze twee stalen werden exact gekende hoeveelheden TTCA toegevoegd om zodoende de U1 reeks en de U2 reeks te krijgen, respectievelijk afgeleid van U1BI en U2BI. De U1 reeks had creatinine concentraties van ±1.6g/L en U2 reeks ±1.2g/L. Drie richtconcentraties van TTCA werden aangemaakt: 4g/L, 0.4g/L en 0.1g/L. Deze vertegenwoordigen respectievelijk zeer hoge concentratie, lage concentratie en concentratie nabij de detectielimiet. De laatste concentratie werd toegevoegd om de gevoeligheid van de analyses van de verschillende labo's na te gaan. In totaal kreeg elk labo 22 stalen met gekende TTCA concentraties, 5 replica stalen van het urinemengsel (pool) en 3 blanco's ter analyse aangeboden, verdeeld over 3 verschillende zendingen. De resultaten van de TTCA analyses dienden zowel uitgedrukt in mg/L als mg/g creatinine.

Tabel 3: De dertien urinestalen die door de vier labo's werden geanalyseerd met de gekende TTCA concentratie, de creatinine concentratie (bij benadering) en het aantal keer dat het staal door de labo's werd geanalyseerd.

Staal	TTCA concentratie (mg/L)	Creatinine concentratie*	Aantal maal geanalyseerd
U101	4.0240	H	5
U102	3.8228	H	1
U103	0.4426	H	1
U104	0.3983	H	1
U105	0.1006	H	3
U201	4.0600	L	1
U202	3.8570	L	1
U203	0.4466	L	1
U204	0.4019	L	4
U205	0.1015	L	4
Pooled	---	-	5
U1BI	0.0000	H	1
U2BI	0.0000	L	2

*Creatinine concentraties zijn niet exact gekend: H (hoog) komt overeen met ± 1.6 g/L and L (lage) met ± 1.2 g/L.

III.2 Epidemiologisch luik

III.2.1 Steekproef

III.2.1.1 Longitudinale studie

Een lijst van de namen van alle werknemers die aan de vorige studie hadden deelgenomen werd aan de personeelsdirecteur van het viscosebedrijf overhandigd. Van de werknemers die nog op het bedrijf werken, werden indien nodig de persoonlijke gegevens aangepast alsmede de functies beschreven die nu door deze personen in het bedrijf worden vervuld. Voor de werknemers die het bedrijf verlaten hebben werd bij de dienst Bevolking van de laatste woonplaats geïnformeerd naar hun huidige woonplaats en naar hun vitale status. In geval van overlijden werd de naam van de geneesheer die het overlijdenscertificaat had getekend opgevraagd. Er werd een brief gericht aan alle werknemers en ex-werknemers met de achtergrond en de doelstellingen van de nieuwe studie en gevraagd om hun vrijwillige medewerking. Zij vormden de basispopulatie voor de follow-up studie.

III.2.1.2 Cross-sectionele studie

Tevens werd aan de directie van het bedrijf een lijst gevraagd van recent in dienst genomen werknemers (minstens één jaar), welke voorheen geen blootstelling aan CS₂ hadden gehad, samen met de noodzakelijke persoonlijke gegevens en de taken die ze in het bedrijf vervullen. Zij werden eveneens per brief gecontacteerd en gevraagd om hun vrijwillige medewerking. Deze werknemers vormden de basispopulatie voor de cross-sectionele studie.

III.2.1.3 Controlepopulatie

Voor de controlepopulatie van de follow-up studie werd een lijst van werknemers die aan de vorige studie mee hadden gewerkt aan de directie van hun bedrijf verstuurd. Er werd gevraagd indien nodig aanpassingen aan te brengen aan de persoonlijke gegevens en te vermelden welke personen nog in het betreffende bedrijf werkzaam waren. Voor personen die hun bedrijf verlaten hadden werd naar de gemeentelijke instanties van hun laatste verblijfplaats geschreven om inlichtingen over hun huidige verblijfplaats en hun vitale status. Bij overlijden werd eveneens de identiteit van de geneesheer die het overlijdenscertificaat tekende gevraagd. Er werd een brief gericht aan werknemers en ex-werknemers met de achtergrond en doelstellingen van de nieuwe studie en gevraagd om hun vrijwillige medewerking. Voor de cross-sectionele studie werden de verschillende bedrijven aangeschreven en gevraagd om hun medewerking in de studie.

III.2.1.4 Respons

Drieënnegentig werknemers van de viscosefabriek waren bereid mee te werken aan de medische onderzoeken (60% respons), waaronder 38 buitenlanders (40%) en 55 Belgen (60%). Van deze 93 werknemers zijn er 28 die reeds tijdens de vorige studie blootgesteld waren aan CS₂. Zij maken samen met 34 ex-werknemers van de viscosefabriek deel uit van de longitudinale (follow-up) studie, waarbij het effect op gezondheidsparameters wordt bestudeerd van een vermindering of stopzetting van blootstelling aan CS₂, na jaren van hoge blootstelling. De rest van de studiepopulatie bestaat uit werknemers die gedurende minstens één jaar werken onder kleinere blootstelling en voorheen nooit aan hoge CS₂-concentraties zijn blootgesteld. Zij zijn het onderwerp van de nieuwe transversale (cross-sectionele) studie van blootstelling aan lagere CS₂-concentraties.

De controlepopulatie bestaat uit 81 werknemers van een aantal bedrijven waar er geen blootstelling is aan organische solventen. De groep omvat 67 autochtonen en 14 allochtonen.

III.2.2 Metingen

III.2.2.1 Zelfbevragsingslijst

De werknemers die bereid waren om deel te nemen aan de medische onderzoeken dienden een zelfbevragsingslijst in te vullen. De vragenlijst in deze follow-up studie is dezelfde als in de vorige cross-sectionele studie, behalve een paar additionele vragen. In het kader van de Europese Geconcerteerde Actie 'Euneutox' werden een aantal vragenlijsten toegevoegd: NCS-60 (Neurotoxicity Symptoms Checklist), Q16, EPQ-R en NEO-FFI. De vragenlijsten werden vertaald in het Frans en het Turks, teneinde de allochtone werknemers voldoende te kunnen bereiken. De vertalingen werden terugvertaald in het Nederlands ter controle. Zij werden in deze context eveneens aangepast aan speciale sociale omstandigheden van de allochtone werknemer. De vragenlijsten werden verstuurd of uitgedeeld via de medische dienst van het bedrijf één tot twee weken voor de medische onderzoeken. Op de dag van het onderzoek dienden de vragenlijsten ingevuld meegebracht te worden en werden met de geneesheer overlopen en gecontroleerd op hun volledigheid vooraleer de onderzoeken werden gestart.

III.2.3 Medische onderzoeken

De onderzoeken vonden plaats in het UZ Gent, op één dag en namen een ganse dag in beslag. Het tijdsschema is gegeven in bijlage 4.

Hieronder volgt een lijst van de verschillende onderzoeken.

1. **Medische geschiedenis**
 - a. vragenlijsten (zie III.2.1)
 - b. interview

cardiotonische machine en gecodeerd volgens de Minnesota code.
(Rose et al., 1982; Prineas et al., 1982)

6. Oftalmologisch onderzoek

- a. visus en kleurenvisus test
- b. fundoscopie en fundus fotografie
- c. fluorangiografie bij vermoede retinale anomalie
- d. visuele 'evoked' potentialen (cross-sectioneel)

7. Neuropsychologisch onderzoek

De neuropsychologische testen worden uitgevoerd in een stille kamer, met kamertemperatuur tussen 18 en 22°C. De onderzoeken moeten voor alle patiënten op hetzelfde tijdstip van de dag uitgevoerd worden. Verlichting moet voldoende zijn, zonder reflecties in de monitor.

- a. NES batterij Simpele Reactie Tijd
 Hand-Oog Coördinatie
 Finger Tapping
 Digit Span Backwards (Euro-Nest Version)
 Kleuren-Visus Test (TNO)
 (Letz, 1991)

- b. Santa Ana-test

8. Onderzoek van sperma (facultatief)

- het staal wordt genomen na 2 tot 5 dagen sexuele onthouding
- stalen zouden in het ideale geval tot 1 uur na collectie in het labo moeten worden afgeleverd (stalen kunnen tot 3 uur na ejaculatie nog gebruikt worden)
- tijdens transport mag het staal niet aan lage (onder 20°C) en hoge (boven 40°C) worden blootgesteld

9. Vasculair onderzoek intima-media dikte (cross-sectioneel)

III.2.3 Analyseprocedure

III.2.3.1 Dataverwerking

Vragenlijsten, formulieren en stalen werden voorzien van het desbetreffende identificatienummer.

Data worden ingegeven gebaseerd op een codeboek. Data zullen nagekeken worden op mogelijke fouten en hun consistentie werd nagegaan en werden ingevoerd en verwerkt met SAS (SAS Institute Inc., 1988). Bij invoering van de data werden de onderzochte personen in één van volgende categorieën ingedeeld:

- Blootgestelden:
1. nog altijd blootgesteld
 2. nog in het bedrijf, niet meer blootgesteld
 3. in een ander bedrijf, niet blootgesteld toxische agentia
 4. in een ander bedrijf, blootgesteld aan toxische agentia
 5. werkloos
 6. gepensioneerd
 7. overleden
 8. ongeldig
 9. geen informatie voorhanden
- Na grondig verder onderzoek door het Departement
10. niet weerhouden na uitvoerig onderzoek
 11. andere

- Niet-blootgestelden:
1. nog altijd in zelfde bedrijf
 2. in een ander bedrijf, niet blootgesteld aan toxische agentia
 3. in een ander bedrijf, blootgesteld aan toxische agentia
 4. werkloos
 5. gepensioneerd
 6. overleden
 7. ongeldig
 8. geen informatie voorhanden
- Na grondig verder onderzoek door het Departement
9. niet weerhouden na uitvoerig onderzoek
 10. andere

III.2.3.2 Data analyse

Afhankelijk van het type van analyse zullen huidige en cumulatieve expositie op drie verschillende manieren worden gekarakteriseerd. In een eerste stap wordt een dichotomisatie gebruikt om blootgestelden van niet-blootgestelden te scheiden. In een tweede stap zal een verdere classificatie gemaakt worden, rekening houdend met de graad van blootstelling, resulterend in klassen gegroepeerd volgens toenemende blootstelling. Tenslotte zullen de huidige en de cumulatieve blootstelling gebruikt worden als continue variabelen, met als doel de relatie tot verschillende gezondheidsparameters, als resultaten van de verschillende medische onderzoeken, te kwantificeren en statistisch te evalueren.

Univariate relaties van gezondheidsparameters met mate van blootstelling worden geanalyseerd door hun distributies over de blootstellingsgroepen te vergelijken. Fisher's Exact test zal gebruikt worden om proporties te vergelijken tussen twee of meer blootstellingscategorieën. Om na te gaan of de distributies van continue variabelen (gezondheidsparameters) tussen twee blootstellingsklassen dezelfde is, zal de Wilcoxon rank test gebruikt worden. Vergelijking tussen drie blootstellingklassen wordt gedaan door middel van een Kruskal-Wallis test. Omdat de meeste variabelen niet normaal verdeeld zijn, zullen niet-parametrische testen gebruikt worden.

De relatie tussen de gezondheidsparameters als variabelen en blootstelling op een continue schaal gemeten, wordt geanalyseerd door middel van regressie methodes. In deze modellen wordt de mogelijks interfererende werking van andere risicofactoren dan blootstelling, gecorrigeerd door multivariate aanpassing. Voor continue variabelen wordt multiple lineaire normale regressie toegepast. De significantie van het onafhankelijk effect van elke variabele in het model zal worden gemeten volgens de t-statistiek voor de test van gelijkheid van de regressiecoëfficiënt aan nul, resulterend in de berekening van p-waarden. Assumpties van normale regressie zoals onafhankelijkheid en homoscedasticiteit van de fouten worden geschat door grafische inspectie van de residuen.

Voor dichotome variabelen als uitkomst van gezondheidsparameters, worden multiple logistische regressie modellen getest, om na te gaan of en in welke mate de waarschijnlijkheid van een

negatief resultaat geassocieerd is met toenemende continue blootstelling. Het significantieniveau van iedere variabele in het model zal getest worden met de Wald chi-kwadraat statistiek. De goodness-of-fit van deze logistische regressie modellen zal worden nagegaan aan de hand van de Pearson chi-kwadraat en door de Pearson residuen te onderzoeken.

IV. RESULTATEN

IV.1 Arbeidshygiënisch luik

IV.1.1 Personal monitoring

IV.1.1.1 Blootstellingsmetingen per job functie

De resultaten van het totaal aantal geldige metingen die werden verricht per functie zijn gegeven in bijlage 2. In tabellen 10 - 13 worden de geometrische gemiddelden van de blootstellingsmetingen per bemonsterde functie weergegeven.

IV.1.1.2 Kwaliteitscontrole

In tabel 4 worden de gemeten waarden gegeven voor de vijf CS₂-stalen die elk van de vijf labo's diende te analyseren.

Tabel 4:

µg CS ₂ (±)	1	2	3	4	5
20	12.2	-	26	14	29.2
90	72.9	57	62	100	70.6
180	160.4	130	145	215	140.5
360	369.2	280	310	355	326.7
720	813.6	700	617	931	868.2

Tabel 5 geeft de procentuele afwijking weer van de verwachte waarden (tabel x).

Tabel 5:

± verwachte waarde	1	2	3	4	5
20	-39%	-	30%	-30%	46%
90	-19%	-37%	-31%	11%	-22%
180	-11%	-28%	-19%	19%	-22%
360	3%	-22%	-14%	-1%	-9%
720	13%	-3%	-14%	29%	21%

IV.1.2 Biologische monitoring

IV.1.2.1 TTCA metingen

Gedetailleerde gegevens over post-shift urinaire TTCA concentraties per functie waren op het moment van het neerschrijven van dit verslag nog niet voorhanden. Van de 781 TTCA-analyses zijn er 90 metingen met meer dan 5.0 mg/g creatinine en 38 metingen met meer dan 3.0 mg/g creatinine. De bedrijfsarts heeft toegezegd deze meetresultaten tot onzer beschikking te stelling. Er is echter wel een indeling van de verschillende functies in blootstellingsklassen aan de hand van TTCA-waarden, opgesteld door de bedrijfsarts. Een aantal functies die niet in het kader van dit project zijn bemonsterd voor personal monitoring, zijn eveneens opgenomen in deze indeling. De vier klassen geven functies weer gaande van lage naar hogere blootstelling. Functies die in deze studie bemonsterd zijn voor personal monitoring, worden vetjes weergegeven.

- I. pottenbakkers
TWP
- II. loodgieter Technisch Onderhoud Spinnerij (TOS)
plasticbewerkers TOS
spinmotoren TOS
brigadier bleek
meestergast bleek
- III. laden/lossen bleek
meestergast spinnerij
dagploeg spinnerij
ploegmechaniekers TOS, smeerder TOS
- IV. **sulfureurs**, reserve sulfureurs
spinner
eerste spinner

IV.1.2.2 Kwaliteitscontrole

Tabel 6 geeft de gemiddelde creatinine concentraties van de dertien stalen bepaald door de verschillende labo's. Volgens de variantie analyse van herhaalde metingen zijn de gevonden waarden significant verschillend tussen de vier labo's ($p < 0.0001$). Labo D vertoont lagere waarden dan de andere drie labo's. In een paarsgewijze vergelijking van de gevonden creatinine concentraties zijn alle combinaties van labo's, uitgezonderd de combinaties A/B en A/C, significant verschillend. De variatiecoëfficiënt van gerepliceerde metingen (CV_R) geeft ons een maat van precisie of reproduceerbaarheid. De CV_R van labo A en B is ongeveer drie keer groter dan van het labo met de beste reproduceerbaarheid (labo C). Desondanks zijn de variatiecoëfficiënten klein, wat wijst op een goede precisie of reproduceerbaarheid.

Tabel 6: Gemiddelde creatinine concentratie voor de verschillende labo's en de gemiddelde variatiecoëfficiënt tussen gerepliceerde stalen per labo.

Labo	gemiddelde creatinine concentratie (g/L) (SD)	gemiddeld eCV _R
A	1.44 (0.21)	2.9%
B	1.43 (0.22)	3.1%
C	1.47 (0.21)	0.9%
D	1.35 (0.19)	2.0%

SD: Standaard Deviation

CV_R: variatiecoëfficiënt tussen replica's van eenzelfde staal

Tabel 7 geeft de gemiddelde deviatie van de verwachte concentratie van de geanalyseerde stalen per labo, de gemiddelde procentuele deviatie, de standaarddeviatie van de gemiddelde procentuele deviatie en het 95% confidentie interval van de gemiddelde procentuele deviatie van verwachte waarden. Geen enkele van de labo's geeft een significante deviatie van de verwachte waarden (p-waarden). De gemiddelde procentuele afwijkingen vertonen een lichte negatieve bias. Deze gemiddelde procentuele afwijking is een maat voor de juistheid van de analyses. Labo A en B geven desgevolg de hoogste juistheid. De precisie of reproduceerbaarheid wordt weergegeven door de standaarddeviatie van de gemiddelde procentuele afwijkingen en de grootte van het 95% confidentie interval van de gemiddelde procentuele deviatie. Hieruit blijkt dat labo B de slechtste precisie vertoont, ondanks de hoge juistheid. Labo A en C geven de beste precisie.

Tabel 7: Gemiddelde afwijking van de verwachte TTCA concentratie (mg/L), de standaarddeviatie van de relatieve deviatie van de verwachte concentratie en het 95% confidentie interval van de gemiddelde afwijking van de verwachte concentratie.

Labo	N	gemiddelde deviatie (mg/L)	gemiddelde % deviatie	SD % deviatie	95% % deviatie	CI p-waarde*
A	22	-0.081	-1.36%	24.3	-12.1% to 9.4%	0.80
B	22	0.245	-0.76%	64.5	-29.3% to 7.8%	0.96
C	22	0.008	-5.23%	19.2	-13.7% to 3.3%	0.21
D	22	-0.259	-5.13%	33.8	-20.1% to 9.9%	0.48

significante test met null hypothesen H₀: gemiddelde % deviatie met verwachte TTCA concentratie is nul

N: aantal stalen

SD: Standaard Deviation

95% CI: 95% Confidentie Interval

De gemiddelde variatiecoëfficiënt tussen gerepliceerde metingen van eenzelfde staal (CV_R) geeft ons een maat van precisie per labo, zonder echter rekening te houden met de gemiddelde procentuele afwijking. In tabel 8 zien we dat de CV_R's van de vier labo's een zelfde volgorde geven als de standaarddeviatie en het 95% confidentie interval van tabel 3. Gaande van kleine naar grote CV_R vinden we in volgorde respectievelijk labo C, labo A, labo C en labo B. Ook hier vertoont labo

B dus een gebrek aan precisie. Algemeen gesproken kunnen al deze variatiecoëfficiënten als zeer hoog aanzien worden.

Tabel 8: Gemiddelde TTCA concentratie en de gemiddelde variatiecoëfficiënt tussen gerepliceerde metingen

Labo	gemiddelde concentratie (SD) (mg/L)	TTCA gemiddeld e CV _R
A	1.37 (1.7)	20.1%
B	1.73 (2.2)	48.9%
C	1.41 (1.7)	17.1%
D	1.33 (1.6)	31.5%

CV_R: variatiecoëfficiënt tussen gerepliceerde metingen van stalen U101, U204, U205 and het pool staal

De variatiecoëfficiënt van gemeten TTCA concentraties tussen de labo's per staal (CV_L) is gegeven in tabel 9. Voor de stalen die meerdere malen zijn geanalyseerd, werd het gemiddelde per labo genomen in de berekening van CV_L. Deze variatiecoëfficiënt geeft de mate van spreiding tussen de labo's. Het geeft ons een idee in hoeverre de stalen zelf een invloed hebben op de variatie tussen verschillende metingen. Ook hier vinden we doorgaans hoge variatiecoëfficiënten, uitgezonderd voor staal U202 en het gepoolde staal. Er is blijkbaar een tendens tot hogere waarden voor stalen met een concentratie van ± 0.4 mg/L. In de tabel zien we eveneens dat de gevoeligheid van labo B zeer beperkt is, daar geen enkel geval TTCA kon worden gedetecteerd in de stalen met een concentratie ± 0.1 mg/L. Zelfs in twee van de vier stalen van ± 0.4 mg/L kon geen TTCA gedetecteerd worden. De concentraties die in tabel gegeven zijn voor labo B indien TTCA niet detecteerbaar was (0.07 mg/L) is afgeleid van de detectielimiet die door het labo werd opgegeven (0.05 mg/g creatinine). Labo D was het enige labo dat een vals positief resultaat indiende: 0.010 mg/L TTCA werd gedetecteerd in blanco staal U1B1 (resultaat niet weergegeven in tabel).

Tabel 9: Gemiddelde TTCA concentratie per staal per labo en de variatiecoëfficiënt tussen de labo's per staal.

Staal	gemiddelde TTCA concentratie per labo (mg/L)				CV _L
	A	B	C	D	
U105	0.126	0.070†	0.103	0.143	28.7%
U205	0.108	0.070†	0.082	0.094‡	18.4%
U104	0.340	0.070†	0.340	0.460	54.5%
U204	0.322	0.487	0.375	0.317	21.0%
U103	0.380	1.240	0.490	0.400	65.5%
U203	0.470	0.070†	0.420	0.500	54.6%
U102	3.440	4.910	3.480	3.740	17.8%
U202	3.920	4.310	3.740	3.850	6.3%
U101	3.805	4.565	4.265	2.672	21.8%
U201	3.780	5.570	3.960	4.040	19.1%
Pooled	0.978	0.968	1.022	0.896	5.4%

† geen TTCA werd gedetecteerd door labo B in geen enkele van deze stalen

‡ voor drie van de vijf replica's werd geen TTCA gedetecteerd

CV_L variatiecoëfficiënt tussen de labo's per staal

IV.2 Epidemiologisch luik

Er zijn nog geen geïntegreerde resultaten voorhanden van de verschillende medische onderzoeken die zijn verricht, zodat op dit moment nog niets gezegd kan worden over mogelijke dosis-effect relaties. Er wordt verwacht dat op redelijk korte termijn de resultaten van de verschillende deelonderzoeken kunnen geïntegreerd worden in de dataset van blootstellingsmetingen en biologische monitoring gegevens. De verwerking en interpretatie van de cardio-vasculaire gegevens zal gebeuren door een postdoctoraal beursstudent uit Bulgarije, welke binnenkort op onze afdeling komt werken gedurende zes maanden, met financiële steun van het onderzoeksfonds van de Universiteit Gent. De gegevens van de overige medische onderzoeken zullen in samenwerking met de betrokken diensten verwerkt worden. De uiteindelijke statistische verwerking gebeurt op onze afdeling.

Enkele algemene klinische gegevens zijn echter reeds beschikbaar. Van de 93 blootgestelde werknemers die werden onderzocht (60% respons) zijn er 26 die werden doorverwezen voor een aanvraag bij het Fonds van Beroepsziekten wegens polyneuropathie. Onder deze 26 zijn er 2 die een aanvraag doen voor een herziening. Hun gezondheidstoestand is dus verergerd. Van de 26 zijn er 16 allochtonen (60%) en 10 Belgen (40%). Onder de 93 onderzochte werknemers zijn er 6 met reeds erkende beroepsziekte. Bij de nieuwe aanvragen zijn er 15 spinners, onder wie 11 Turken, en 5 werknemers van de onderhoudsploeg en mechaniekers van de spinnerij. Het hoge aandeel van allochtonen onder de spinners verklaart waarschijnlijk het hogere percentage allochtonen bij de nieuwe aanvragers bij het Fonds van Beroepsziekten, alhoewel een verschil in gevoeligheid voor CS₂-intoxicatie tussen verschillende bevolkingsgroepen niet kan worden uitgesloten. Van de 93 onderzochte werknemers zijn er 28 die reeds blootgesteld waren aan CS₂

bij de vorige studie. Bij deze 28 zijn er echter slechts 4 nieuwe aanvragen bij het Fonds voor Beroepsziekten. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het 'healthy worker' effect. Diegenen die gevoelig zijn aan intoxicatie vertonen relatief snel deze verschijnselen en verlaten veelal het bedrijf, terwijl diegenen die niet of minder gevoelig zijn weinig of nooit intoxicatieverschijnselen zullen vertonen en op het bedrijf blijven werken. Dertig onderzochte werknemers werden doorverwezen naar hun huisarts, terwijl er zesentwintig werden doorverwezen naar de bedrijfsarts. Zeven werknemers werden zowel naar de huisarts als naar de bedrijfsarts doorverwezen. Twee-entertig van de onderzochte werknemers vertoonden geen klinische afwijkingen. Vijf van hen zijn reeds erkend door het Fonds voor Beroepsziekten, maar werden niet doorverwezen voor een nieuwe aanvraag. Van de eenentachtig controlepersonen werden der 21 doorverwezen naar de huisarts en geen enkele naar de bedrijfsarts.

V. Bespreking

V.1 Arbeidshygiënisch luik

V.1.1 Personal monitoring

V.1.1.1 Blootstellingsmetingen

Personal monitoring werd in dit project in eerste instantie aangewend om een idee te krijgen van het niveau van blootstelling aan CS₂ door ingeademde lucht voor een aantal functies in het viscose bedrijf. Het was met name onze intentie om de luchtconcentraties in de verschillende werkplaatsen te vergelijken met luchtconcentraties gemeten tijdens de vorige studie in de tachtiger jaren. Zoals reeds vermeld in de algemene inleiding van dit verslag zijn er naar aanleiding van deze laatste studie een groot aantal technische maatregelen genomen om de concentratie aan CS₂ in de werkatmosfeer drastisch te verminderen. Er werd in de aanvang van het project vanuit gegaan dat de externe blootstelling aan CS₂ in ieder geval verminderd was in vergelijking met de omstandigheden vóór de introductie van technische veranderingen. Deze veronderstelde vermindering diende echter bevestigd te worden door gedetailleerde metingen van de functies die voorheen de grootste blootstelling vertoonden. De effectiviteit van de getroffen technische maatregelen kan op deze manier geverifieerd worden. De concentratiemetingen van CS₂ vormen de basis van deze studie. Om uiteindelijk mogelijke dosis-effect relaties te bepalen zal als schatter van interne dosis biologische monitoring gebruikt worden. Dit neemt niet weg dat in de multivariaatanalyse om dosis-effect relaties te bepalen gegevens van personal monitoring kunnen ingebracht worden. Het hoofddoel van personal monitoring was echter in sterke mate arbeidshygiënisch, maar vormde tevens een onontbeerlijke basis voor de verdere epidemiologische analyses.

Zes functies zijn min of meer uitvoerig bemonsterd. Er werd vanuit gegaan dat, zoals de meeste arbeidshygiënische variabelen, externe blootstelling aan CS₂ lognormaal verdeeld is (Rappaport, 1991). Hierdoor werd het geometrisch gemiddelde gebruikt om de distributies van de verschillende functies te karakteriseren. Deze geometrische gemiddelden konden dan vergeleken worden met de geometrische gemiddelden bekomen in de studie van de tachtiger jaren (Vanhoorne et al., 1991).

Een aantal problemen werpen zich hierbij echter op. In eerste instantie is de methodiek van de metingen van beide studies verschillend op een aantal punten. Het is onmogelijk om te stellen dat deze verschillen een grote rol hebben gespeeld bij waargenomen verschillen in gemeten concentraties aan CS₂ tussen de huidige en de vorige studie voor dezelfde functie, maar deze mogelijkheid dient wel in overweging gehouden te worden. Zo werden in de vorige studie bijvoorbeeld geen droogbuisjes gemonteerd voor het eigenlijke staalnamebuisje met actieve koolstof. De hoge luchtvochtigheid kan ervoor gezorgd dat er andere adsorptie-evenwichten waren in de vorige studie dan in de huidige, waar wel droogbuisjes werden gemonteerd in serie met de actieve koolpatronen. Tevens lag de productiecapaciteit gedurende van het viscosebedrijf gedurende deze studie slechts op 60%, terwijl tijdens de vorige studie op maximale capaciteit werd gedraaid. Er werden ook geen on-line metingen met gaschromatograaf gedaan, waardoor we geen idee hebben van blootstelling aan mogelijke piekconcentraties van CS₂. Dit alles laat enkel toe om werkelijk grote verschillen van blootstelling van specifieke functies tussen de vorige en de huidige studie als betrouwbaar te beschouwen om de effectiviteit van de technische maatregelen te objectiveren. Een ander probleem vormt het feit dat een aantal functies die bemonsterd zijn in de vorige studie niet meer bestaan als dusdanig of waarvan de taken overgenomen zijn door andere functies. Een mooi voorbeeld hiervan is de badman. Deze functie omvatte het nazicht van het zwavelzuurbad in de spinnerij, maar tevens het brengen van wagentjes beladen met spinkoeken naar de cakeroom. De tweede taak is door automatisatie geheel verdwenen, terwijl de eerste taak nu door werknemers van de dagploeg spinnerij wordt verricht. De functie van badman is dus verdwenen. De enige functies die rechtstreeks kunnen vergeleken worden tussen de huidige studie en de vorige studie zijn de eerste spinners, spinners en sulfureurs. In de blekerij zijn de taken sterk gereduceerd door automatisatie. De verschillende functies van regelaar spinkoeken, kuiser, regelaar bij stilstand en controle van spindoppen zijn nu ondergebracht onder de dagploeg spinnerij. De dagploeg spinnerij omhelst al deze functies, maar de blootstelling van deze functie kan niet vergeleken worden met de de blootstellingen van de afzonderlijke functies van de vorige studie. Hetzelfde geldt voor de functie van 'onderhoud'. De ploegmechanieker, mechanieker, dagman klein onderhoud en controle op spilmotoren horen nu onder de algemene titel 'onderhoud'.

Voor al deze functies kan dus geen specifieke vergelijking gedaan worden, maar dienen we ons te beperken tot algemene beschouwingen van al dan niet lagere blootstelling in de huidige studie.

In tabel 10 worden de geometrische gemiddelden van eerste spinner, spinner en sulfureur vergeleken tussen de twee studies. De metingen voor spinner en eerste spinner gebeurden in de huidige studie in de frisse luchtschermen. Ten tijde van de vorige studie werden deze nog niet gedragen. Het effect van deze schermen is duidelijk. De blootstelling is grosso modo 20 maal kleiner geworden. Alhoewel we rekening dienen te houden met eventuele beïnvloeding door een licht verschillende methodiek, kunnen we deze verschillen bij eerste spinner en spinner tussen de twee studies toeschrijven aan de effectiviteit van het frisse luchtscherm. De sulfureurs droegen tijdens de vorige studie reeds maskers met perslucht. Deze oude maskers zijn nu vervangen door dezelfde frisse luchtschermen die de spinners dragen. Desondanks is er weinig verschil in gemiddelde blootstelling voor de sulfureurs tussen de huidige en de vorige studie.

Tabel 10: Geometrische gemiddelden van de luchtconcentratie van CS₂ (mg/m³) tijdens de vorige cross-sectionele studie en de huidige follow-up studie.

Functie	Vanhoorne et al., 1991	Huidige studie
Eerste spinner	100.9	6.5*
Spinner	111.5	4.5*
Sulfureur	14.7†	12.6*

* metingen gebeurden in het frisse lucht masker

† metingen gebeurden in frisse lucht masker (oud model)

In tabel 11 wordt de blootstelling tussen de dagploeg spinnerij in de huidige studie vergeleken met de blootstelling van de functies waarvan de taken nu door werknemers van de dagploeg spinnerij worden verricht. Ondanks het feit dat er geen rechtstreekse vergelijking mogelijk is, kunnen we toch algemeen besluiten dat voor de taken die verricht worden door werknemers van de dagploeg spinnerij de blootstelling substantieel verlaagd is t.o.v. de situatie vóór de invoering van technische verbeteringen. In de vorige studie zaten alle functies boven de TLV-TWA van 31mg/m³. Tijdens interventies in de spinnerij dragen werknemers van de dagploeg spinnerij een halfgelaatsmasker met actieve koolpatronen. We hebben waargenomen dat in vele gevallen de efficiëntie van het masker sterk verlaagt door het verkeerdelijk dragen van het masker of andere factoren, zoals sterke transpiratie of het dragen van een baard. Ondanks dit blijkt de bescherming gemiddeld gezien effectief te zijn. Toch kan de blootstelling voor bepaalde personen hoog liggen door bijvoorbeeld overmatige transpiratie. Recentelijk is voor de werknemers van de dagploeg ook het frisse luchtscherm in gebruik genomen.

Tabel 11: Vergelijking van blootstelling aan CS₂ van werknemers van de dagploeg spinnerij van de huidige studie met blootstelling van functies van de vorige studie waarvan de taken nu verricht worden door de dagploeg spinnerij.

Functie	GM CS ₂ concentratie (mg/m ³)
Huidige studie: dagploeg spinnerij	10.7
Vanhoorne et al., 1991	
regelaar spinkoeken	147.2
kuiser	39.5
regelaar bij stilstand	51.5
controle van spindoppen	39.8

GM: geometrisch gemiddelde

Voor de functie van 'onderhoud' geldt hetzelfde zoals beschreven voor de dagploeg spinnerij. Ook hier zien we een substantiële vermindering t.o.v. functies wiens taken nu door 'onderhoud' zijn opgenomen. Tijdens interventies in de spinnerij dragen werknemers van onderhoud nu ook een halfgelaatsmasker met actieve koolpatronen. Hierdoor is de blootstelling tot een lage gemiddelde waarde van 2.4 mg/m³ teruggebracht kunnen worden (tabel 12).

Tabel 12: Vergelijking van blootstelling aan CS₂ van werknemers van onderhoud van de huidige studie met blootstelling van functies van de vorige studie waarvan de taken nu verricht worden door deonderhoudsploeg.

Functie	GM CS ₂ concentratie (mg/m ³)
Huidige studie: onderhoud	2.4
Vanhoorne et al., 1991	
ploegmechanieker	53.1
mechanieker	35.6
dagman klein onderhoud	41.4
controle spilmotoren	27.9

GM: geometrisch gemiddelde

Voor de blekerij is een vergelijking zeer moeilijk te bekomen, daar in deze afdeling sterk geautomatiseerd wordt. We kunnen enkel stellen dat de waarden ook in de huidige studie ver beneden de TLV-TWA blijven.

Tabel 13: Vergelijking van blootstelling aan CS₂ in de blekerij in de huidige studie met blootstelling in de blekerij in de vorige studie. Functies zijn moeilijk te vergelijken.

Functie	GM CS ₂ concentratie (mg/m ³)
Huidige studie: blekerij	3.2
Vanhoorne et al., 1991 waterman	7.2
centrifuge operator	3.7

GM: geometrisch gemiddelde

We kunnen stellen dat metingen van personal monitoring van de huidige studie een sterke reductie van blootstelling aan CS₂ laat zien, voor zover vergelijking met de vorige studie mogelijk is. De gemiddelde waarde van geen enkele functie overschrijdt de TLV-TWA van 31 mg/m³. De hoogste waarden werden gemeten voor de sulfureurs (12.6 mg/m³), gevolgd door de dagploeg spinnerij (10.6 mg/m³). Deze twee functies zijn ook de enige waarvoor individuele metingen (staalnames van 30 minuten tot 2 uur) boven de TLV-TWA zitten (maximum: 66.9 mg/m³ voor sulfureur). Eén sulfureur geeft voor twee opeenvolgende staalnames (zelfde dag) van ongeveer twee uren blootstellingswaarden van respectievelijk 0.5 en 57.6 mg/m³. Deze zeer grote variatie kan moeilijk verklaard worden door variatie gegenereerd door de onderliggende distributie van het blootstellingspatroon voor deze specifieke functie. Hoogstwaarschijnlijk ligt de oorzaak van de variatie in het minder efficiënt werken van het frisse luchtscherm, door welke oorzaak dan ook. Bij de dagploeg spinnerij vinden we hetzelfde verschijnsel. Dit benadrukt dat het niet voldoende is om technische maatregelen te treffen om blootstelling te verminderen, maar dat het tevens noodzakelijk is om na te gaan of de technische hulpmiddelen voor bescherming goed gebruikt worden. Bij optimaal gebruik van de beschermingsmiddelen zouden de blootstellingen hoogstwaarschijnlijk nog veel lager liggen. Dit geldt dan vooral voor functies waarvoor het enkel mogelijk is om blootstelling te verminderen door gebruik te maken van persoonlijke beschermingsapparatuur. Er dient vermeld te worden dat er door het ontbreken van on-line metingen geen informatie voorhanden is over het voorkomen van piekconcentraties aan CS₂. Tijdens de vorige studie werden zeer hoge piekconcentraties gemeten (Vanhoorne & Grosjean, 1985). Het is niet duidelijk in hoeverre de grote variatie in persoonlijke blootstelling bij dagploeg spinnerij, onderhoudsploeg en sulfureurs in verband te brengen zijn met het onregelmatig voorkomen van piekblootstellingen, eventueel in combinatie met gebrekkige efficiëntie van de ademhalingsbescherming.

V.1.1.1 Kwaliteitscontrole

De beperkte omvang van de kwaliteitscontrole laat ons niet toe om eenduidige conclusies te trekken. Het kan ons echter wel een beeld geven van de algemene kwaliteit van CS₂-bepalingen bij vergelijking tussen verschillende labo's. We moeten er evenwel van bewust zijn dat voor elk concentratieniveau slechts één staal werd geanalyseerd per labo. Dit impliceert dat er geen uitspraak kan gedaan worden over de precisie van de labo's. Een eenmalige meting om de juistheid te bepalen is eveneens te beperkt om gegronde conclusies hieromtrent te trekken. De gegevens die voorliggen laten dus niet echt toe om conclusies te trekken per labo. Enerzijds geeft het feit dat labo 2 geen CS₂ kon detecteren bij het staal dat beladen was met ± 20µg CS₂, vermoedens dat de gevoeligheid voor dit labo wel eens beperkt zou kunnen zijn, anderzijds kan dit ook te puur te wijten zijn aan toeval. De afwijkingen van de verwachte waarden liggen bij lab 2 voor de andere

stalen doorgaans hoger dan bij de 4 andere labo's. Voor het staal met de hoogste verwachte CS₂ hoeveelheid geeft dit labo dan weer een zeer goede precisie. De grootste procentuele afwijking ligt voor ieder labo bij de laagste verwachte concentratie. Labo 1 en 4 vertonen de laagste afwijkingen bij de gemiddelde waarden (90, 180, 360).

Algemeen kunnen we concluderen dat alle labo's problemen hebben met juistheid bij zeer lage hoeveelheden CS₂. De kleinste afwijkingen vinden we gemiddelde waarden, alhoewel hier grote verschillen zijn tussen de labo's. Over de verschillen tussen de labo's kunnen we ons echter moeilijk uitspreken wegens het ontbreken van gerepliceerde metingen en bijgevolg geen mogelijkheid om precisie te bepalen. Bij de hoogste hoeveelheid CS₂ blijken labo 4 en labo 5 grote afwijkingen te vertonen.

De resultaten van deze preliminaire kwaliteitscontrole zijn echter niet representatief. Naast het reeds vermelde probleem van het aantal stalen, kan ook de manier waarop de actieve koolstofbuisjes met CS₂ werden beladen een belangrijke invloed hebben gehad op de gemiddeld gezien toch slechte resultaten van de meeste labo's. Normaal worden de buisjes onder droge atmosfeer beladen. Dit houdt in dat er geen waterdamp wordt geadsorbeerd op de actieve koolstof. De aanwezigheid van water op de actieve koolstof heeft invloed op het adsorptie-evenwicht en op de desorptie-efficiëntie. De buisjes die aan de labo's werden aangeboden werden beladen onder hoge luchtvochtigheid (zie Methodologie). Mogelijk zijn de methodes van de labo's gecalibreerd op analyses van buisjes die onder optimale omstandigheden zijn beladen. De bedoeling van deze kwaliteitscontrole was in de eerste instantie een beeld te krijgen van de betrouwbaarheid van CS₂-metingen, genomen onder min of meer identieke omstandigheden als in de viscosefabriek. Het labo dat de analyses doet van de stalen die in de viscosefabriek worden genomen, was dan ook vertegenwoordigd in deze kwaliteitscontrole. In de fabriek heerst een hoge luchtvochtigheid. Dit is de reden waarom de stalen voor deze kwaliteitscontrole eveneens onder omstandigheden van hoge luchtvochtigheid werden beladen.

V.1.2 Biologische monitoring

V.1.2.1 Urinaire TTCA metingen

Alhoewel het niet als doelstelling van het project werd gedefinieerd kunnen we de blootstellingsklassen bepaald aan de hand van voorlopige TTCA gegevens trachten te vergelijken met de gemiddelde blootstelling van de verschillende functies via personal monitoring metingen. Het meest opvallend is de plaats van de spinners. Voor TTCA worden ze geklasseerd bij de groep met de hoogste blootstelling. Personal monitoring geeft echter hogere gemiddelde blootstelling voor de dagploeg spinnerij en de sulfureurs. Een mogelijke verklaring hiervoor is een gebrek aan representativiteit van de tijdspanne gedurende welke personal monitoring plaatsvond. Werknemers van de dagploeg spinnerij werden in vele gevallen slechts bemonsterd gedurende interventies in de spinnerij, gedurende dewelke zij blootstaan aan hoge CS₂-concentraties. In normale omstandigheden zijn deze interventies echter sterk beperkt in de tijd. De resultaten van personal monitoring geeft dus slechts een beeld van de korte periode van hoge blootstelling, terwijl de biologische monitoring een integratie geven van de ganse werkdag. Het verschil in blootstelling gemeten via personal monitoring tussen spinners en sulfureurs is niet aanwezig in de indeling op basis van biologische monitoring, waar ze in dezelfde klasse worden gezet. Deze discrepantie is op dit moment niet verklaarbaar.

Er blijkt tevens een correlatie te bestaan tussen doorverwijzing naar het Fonds voor Beroepsziekten en urinaire TTCA-concentratie (aantal onderzochte stalen met TTCA-concentratie > 5.0 en > 3.0 mg/g creatinine). Deze relatie moet echter verder in detail onderzocht worden vooraleer gefundeerde conclusies kunnen getrokken worden.

V.1.2.2 Kwaliteitscontrole

De resultaten van deze preliminaire externe kwaliteitscontrole voor de bepaling van de concentratie van TTCA in urinestalen stellen ons in staat om een idee te vormen over de juistheid en de precisie van deze bepalingen voor de verschillende deelnemende labo's. Tevens werd creatininebepaling in de kwaliteitscontrole opgenomen, omdat voor arbeidshygiënische metingen de TTCA concentratie steeds bepaald wordt per gram urinaire creatinine. Zoals reeds vermeld kon voor creatinine enkel de precisie bepaald worden.

De gemiddelde variantiecoëfficiënt van gerepliceerde metingen (CV_R) voor creatinine ligt voor alle labo's laag, wijzend op een goede precisie. Kubasik et al. (1984) rapporteren een CV van 25.1% voor gerepliceerde creatininebepalingen van serumstalen met een concentratie van 4.2 mg/L. De CV's liggen in onze studie dus veel lager. Ondanks de goede precisie zijn er toch significante verschillen tussen de gemeten creatinineconcentratie van de verschillende labo's. Dit zou wijzen op het voorkomen van een systematische bias. We zien bijvoorbeeld dat het gemiddelde van alle metingen van labo D lager ligt dan dit van de andere labo's.

Geen enkel van de labo's heeft een gemiddelde afwijking van de verwachte TTCA concentratie over alle stalen significant verschillend van nul. Deze gemiddelde afwijking is een maat voor juistheid. Labo B vertoont de hoogste juistheid. Er is blijkbaar voor alle labo's een bias naar lagere waarden dan de verwachte waarden. De standaarddeviatie van de procentuele afwijking en het 95% confidentie-interval van de procentuele afwijking zijn een maat voor de precisie. Het is opvallend dat labo B de laagste precisie vertoont. Het grote confidentie-interval en de kleine gemiddelde afwijking zou er op wijzen dat de fouten volledig random zijn, zonder de aanwezigheid van een systematische bias. De positieve en de negatieve afwijkingen heffen elkaar op en zorgen voor een kleine gemiddelde afwijking, terwijl de spreiding rond de verwachte waarde toch zeer groot is. Labo C gaf de kleinste juistheid, maar geeft tevens de beste precisie. Dit wijst op de aanwezigheid van een licht negatieve bias. Dit geldt eveneens voor labo D, alhoewel de bias hier kleiner is. Er is geen duidelijk verschil in gemiddelde procentuele afwijking van de verwachte waarde tussen hoge, gemiddelde en lage TTCA concentratie voor de verschillende labo's. Alhoewel over alle stalen er een lichte bias is naar negatieve waarden, blijkt dit niet hetzelfde te zijn voor alle drie de concentratieniveaus. Geen enkel labo vertoont een negatieve

bias voor elk concentratieniveau. Evenmin vinden we een zelfde bias binnen elk concentratieniveau over alle labo's. Dit zou erop wijzen dat er geen bias voorkomt en dat de negatieve waarden voor de gemiddelde afwijking voor alle labo's gewoon een random effect zijn. De lage standaarddeviatie voor labo B voor de lage TTCA concentratie is te wijten aan het feit dat dit labo in geen enkele van deze stalen TTCA kon detecteren. Voor niet-detecteerbare metingen werd een gemeten concentratie toegewezen die gelijk is aan het quotiënt van de detectielimiet van het labo in kwestie en de vierkantswortel van 3. Niet-detecteerbare metingen kregen dus allen dezelfde concentratie toegewezen, wat de lage standaarddeviatie verklaart. Deze standaarddeviatie kan dus niet gebruikt worden als maat van precisie.

De gemiddelde variantiecoëfficiënt van gerepliceerde metingen van de verschillende labo's kan gebruikt worden als een maat voor precisie zonder een verwachte waarde in rekening te brengen. Labo B geeft ook hier de hoogste waarde (48.9%) en labo C de kleinste (17.1%). De precisie voor TTCA analyse blijkt dus doorgaans klein te zijn.

De variatiecoëfficiënt tussen de labo's per staal (CV_L) is blijkbaar het grootst voor stalen met een concentratie van ± 0.4 mg/L. De hoge CV_L is blijkbaar grotendeels te wijten aan de slechte precisie van labo B. De andere labo's hebben gemiddelde TTCA concentraties min of meer dezelfde zijn. Labo B was zelfs niet in staat om TTCA te detecteren in 2 van de 4 stalen met een concentratie van ± 0.4 mg/L. Er is dus geen echte tendens te bespeuren binnen de verschillen in CV_L tussen de verschillende stalen.

We kunnen concluderen dat de precisie voor de bepaling van urinaire creatinineconcentratie goed is voor alle labo's, maar dat significante verschillen tussen de labo's duiden op het mogelijk voorkomen van een bias. Juistheid is goed voor alle labo's, maar de precisie is slecht.

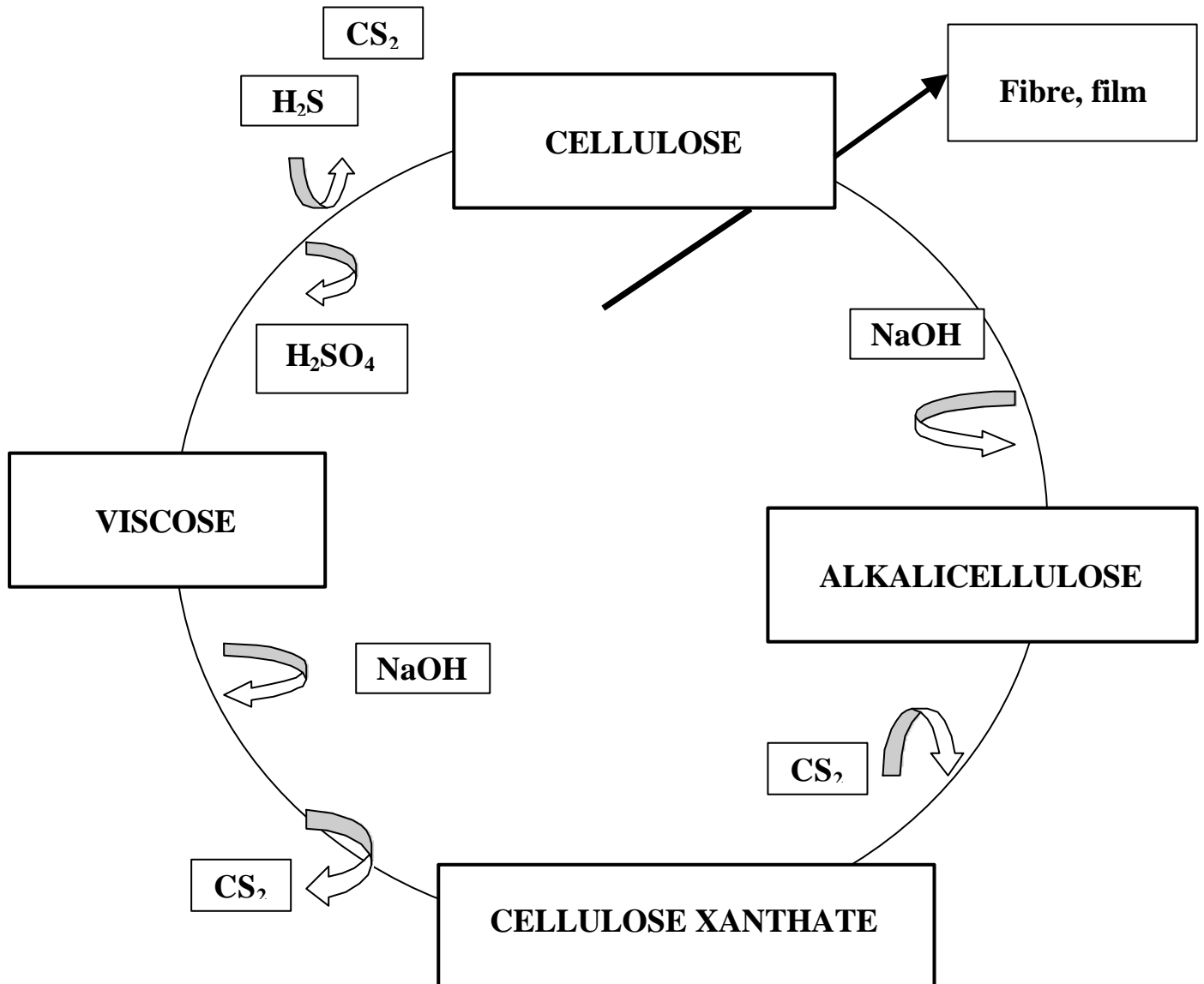
V.2 Epidemiologisch luik

Zoals reeds vermeld zijn de resultaten van de medische onderzoeken nog niet verwerkt en kunnen we vooralsnog geen uitspraak doen over eventuele dosis-effekt relaties. Wel kunnen we enkele bedenkingen plaatsen bij het aantal en de aard van de aanvragen bij het Fonds voor Beroepsziekten. Van de 26 aanvragen, waarvan twee voor herziening, zijn er 16 allochtonen (60%) en 10 Belgen (40%). Het aantal allochtonen en Belgen die werden onderzocht bedraagt respectievelijk 40% en 60%. We zien eveneens dat bij de nieuwe aanvragen 15 spinners zijn, waarvan 11 van Turkse origine. Het zijn dus de spinners die een grote proportie van de nieuwe aanvragen uitmaken. Wetende dat het merendeel van de spinnerspopulatie van buitenlandse origine is, verklaart dit waarom allochtonen 60% van de nieuwe aanvragen uitmaken, terwijl ze slechts 40% van de totale onderzochte populatie representeren. Er is echter nog geen directe verklaring voorhanden waarom de spinners het merendeel uitmaken van de nieuwe aanvragen bij het Fonds voor Beroepsziekten. Het geometrisch gemiddelde van de persoonlijke blootstellingsmetingen aan koolstofdioxide die werden verricht werd bepaald op 4.49 mg/m³. Deze waarde ligt lager dan van sulfureurs en van werknemers van de dagploeg van de spinnerij. De blootstelling aan koolstofdioxide is door de technische maatregelen die werden genomen sinds de vorige transversale studie sterk vermindert. Vanhoorne et al. (1991) vermelden een geometrisch gemiddelde van 111.5 mg/m³. Deze waarde zit ver boven de huidige TWA-TLV van 31 mg/m³, terwijl de gemeten waarde van de huidige studie hier ver beneden blijft. Er blijkt dus geen direct verband te leggen tussen TWA waarde en doorverwijzingen naar het Fonds van Beroepsziekten. Er wordt vanuit gegaan dat de TWA waarden die geschat zijn voor de spinners representatief zijn voor de dagelijkse gemiddelde blootstelling aan koolstofdioxide. Het werk van de spinners is sterk repetitief en gedurende de twee uur durende staalnames werden dan ook alle jobs die de spinners moeten uitvoeren, uitgevoerd. Het aantal staalnames van spinners (66) is van die omvang dat de TWA waarden met een precisie van 10% tot 20% kunnen bepaald worden, zodat de staalnamegrootte niet de oorzaak kan zijn van grote discrepanties tussen gemeten TWA waarden en de werkelijke blootstelling van de werknemers. Een mogelijke verklaring voor het grote aandeel spinners in de aanvragen bij het Fonds voor Beroepsziekten zou kunnen liggen bij verschillen in gevoeligheid bij verschillende bevolkingsgroepen. De spinnerspopulatie in de viscosefabriek bestaat voor het merendeel uit allochtonen. Van de 33 spinners die werden bemonsterd waren er 26 van vreemde origine. Het aandeel van allochtonen in de andere functies

die werden bemonsterd is beperkt. Het hoge aandeel van spinners in de aanvragen bij het Fonds voor Beroepsziekten zou dus samenvallen met hoge aandeel van allochtonen in deze functie. De mogelijkheid bestaat dus dat niet-caucasische bevolkingsgroepen een hogere gevoeligheid vertonen voor CS₂-intoxicatie. Deze verklaring is momenteel echter sterk speculatief.

VI. BIJLAGEN

Bijlage 1 : Viscose proces



Figuur : Viscose productieschema. Koolstofdissulfide (CS₂) wordt toegevoegd aan de alkalischcellulose en komt later in het proces terug vrij: niet-gereageerd CS₂ komt vrij van het gevormde cellulose-xanthaat, terwijl tijdens het spinnen van de viscose de gereageerde CS₂ bij de vorming van cellulose-xanthaat terug vrij komt.

Bijlage 2 : Beschrijving van de bemonsterde functies in het viscose bedrijf

SPINNER

Taakomschrijving: uitvoeren van activiteiten aan de spinmachines

Taakinhoud: -nieuw gevormd viscosefilament op de spoelen van de spinmolens aanbrengen
-spinkoeken lichten
-inpakken van spinkoeken
-spinkoeken op de wagentjes laden
-herstellen van filamentdraden als ze gebroken zijn
-slecht werkende spoelen bijregelen
-bakken met viscoseafval leegmaken
-zijn verplicht steeds een frisse luchtscherm te dragen als ze aan de spinmachines

EERSTE SPINNER

Taakomschrijving: organiseert het het lichten van de spinkoeken aan de verschillende spinmolens

Taakinhoud: -volgt het tijdschema op van de lichting van de spinkoeken
-verzameld spinners voor de lichting
-geeft startsignaal voor het lichten
-geeft sein om spinmachines te vertragen tijdens het lichten
-controle van de spinkoeken
-controleert bepaalde spinmachines
-controleert het werk van de spinners
-signaleert defecten aan de ploegmechanieker
-draagt steeds een frisse luchtmasker bij interventies in de spinnerij

SULFUREUR

Taakomschrijving: volgt het sulfureringsproces

Taakinhoud: -volgt het tijdschema van de verschillende baratten
-ledigt de baratten wanneer de sulfurering gedaan is
-rapporteert ongeregeldheden inzake kwaliteit van de viscose
-verantwoordelijk voor het kuisen van de barattenzaal
-draagt steeds een frisse luchtscherm bij ledigen van de baratten

DAGPLOEG SPINNERIJ

Taakomschrijving: voert verschillende taken uit in de spinnerij op de continuïteit van het spinproces te ondersteunen

- Taakinhoud:
- controleert en past de spintrechters aan
 - vervangt de viscosefilter
 - schoonmaken
 - steekt de nieuw gevormde filamentdraad op de spinmolens na onderhoud
 - leegmaken van de vuilnisbakken
 - afval naar de container dragen
 - ontmantelen en schoonmaken van de productiemachines
 - de gekuiste onderdelen terug op de machines aanbrengen
 - machines kuisen die buiten gebruik zijn
 - viscosefilters van het filterproces schoonmaken
 - analyses en onderhoud van de spinbaden
 - de afscherming van de spinmachines controleren
 - draagt een halfgelaatsmasker met actieve koolfilters bij interventies in de spinnerij

ONDERHOUD

Taakomschrijving: onderhoud en herstel van spinmachines

- Taakinhoud:
- herstellingen aan spinmolens en motoren die viscose oppompen
 - algemeen herstel van machines in de werkplaats
 - reinigen, onderhoud en opstarten van spinmolens
 - reinigen van onderdelen van spinmolens
 - vervangen en herstellen van spilmotoren in de kelder

Bijlage 3 : Blootstellingsmetingen Follow-up studie DWTC.

	datum	functie	CS ₂ concentratie (mg/m ³)
1	16/03/97	blekerij	1.60
2	11/12/96	blekerij	2.66
3	16/03/97	blekerij	2.80
4	04/10/96	blekerij	3.30
5	16/03/97	blekerij	3.30
6	11/12/96	blekerij	4.90
7	11/12/96	blekerij	5.24

	datum	functie	CS ₂ concentratie (mg/m ³)
1	05/07/96	dagploeg spinnerij	1.4
2	06/09/96	dagploeg spinnerij	2.2
3	06/09/96	dagploeg spinnerij	2.2
4	20/11/96	dagploeg spinnerij	4.2
5	20/11/96	dagploeg spinnerij	7.2
6	14/06/96	dagploeg spinnerij	9.0
7	02/09/96	dagploeg spinnerij	9.7
8	20/11/96	dagploeg spinnerij	17.5
9	02/09/96	dagploeg spinnerij	29.1
10	20/11/96	dagploeg spinnerij	34.1
11	02/09/96	dagploeg spinnerij	39.8
12	02/09/96	dagploeg spinnerij	39.9
13	14/06/96	dagploeg spinnerij	41.1

	datum	functie	CS ₂ concentratie (mg/m ³)
1	16/03/97	sulfureur	0.5
2	11/12/96	sulfureur	2.6
3	30/01/98	sulfureur	4.0
4	11/12/96	sulfureur	4.5

5	19/06/96	sulfureur	5.6
6	30/01/98	sulfureur	6.4
7	11/12/96	sulfureur	7.2
8	19/06/96	sulfureur	7.6
9	16/03/97	sulfureur	12.3
10	16/03/97	sulfureur	12.8
11	20/11/96	sulfureur	16.6
12	20/11/96	sulfureur	19.7
13	20/11/96	sulfureur	22.8
14	29/11/95	sulfureur	33.5
15	29/11/95	sulfureur	40.1
16	29/11/95	sulfureur	47.4
17	16/03/97	sulfureur	57.6
18	13/12/96	sulfureur	62.4
19	13/12/96	sulfureur	66.9

	datum	functie	CS ₂ concentratie (mg/m ³)
1	03/07/96	onderhoud	0.7
2	05/07/96	onderhoud	0.8
3	05/07/96	onderhoud	0.9
4	03/07/96	onderhoud	1.1
5	03/07/96	onderhoud	1.1
6	03/07/96	onderhoud	1.8
7	03/07/96	onderhoud	2.0
8	03/07/96	onderhoud	2.8
9	03/07/96	onderhoud	2.8
10	03/07/96	onderhoud	3.0
11	03/07/96	onderhoud	3.1
12	03/07/96	onderhoud	3.2
13	05/07/96	onderhoud	3.4
14	30/01/98	onderhoud	4.3
15	30/01/98	onderhoud	10.9
16	30/01/98	onderhoud	13.8

	datum	functie	CS ₂ concentratie (mg/m ³)
1	06/11/96	spinner	0.5
2	06/09/96	spinner	0.9
3	16/03/97	spinner	1.0
4	16/03/97	spinner	1.0
5	16/03/97	spinner	1.2
6	06/11/96	spinner	1.5
7	06/11/96	spinner	1.6
8	06/11/96	spinner	1.6
9	11/12/96	spinner	1.7
10	16/03/97	spinner	1.9
11	11/12/96	spinner	1.9
12	14/06/96	spinner	1.9
13	20/11/96	spinner	2.1
14	16/03/97	spinner	2.1
15	16/03/97	spinner	2.2
16	06/11/96	spinner	2.3
17	16/03/97	spinner	2.4
18	16/03/97	spinner	2.5
19	11/12/96	spinner	2.5
20	11/12/96	spinner	2.7
21	16/03/97	spinner	2.8
22	16/03/97	spinner	2.9
23	06/11/96	spinner	2.9
24	06/09/96	spinner	2.9
25	16/03/97	spinner	3.0
26	16/03/97	spinner	3.0
27	16/03/97	spinner	3.3
28	06/11/96	spinner	3.6
	datum	functie	CS ₂ concentratie (mg/m ³)
29	06/09/96	spinner	4.1
30	14/06/96	spinner	4.2
31	16/03/97	spinner	4.2

32	11/12/96	spinner	4.3
33	16/03/97	spinner	4.5
34	16/03/97	spinner	4.7
35	16/03/97	spinner	5.0
36	16/03/97	spinner	5.2
37	16/03/97	spinner	5.2
38	02/09/96	spinner	5.3
39	16/03/97	spinner	5.3
40	11/12/96	spinner	5.6
41	16/03/97	spinner	5.6
42	06/09/96	spinner	6.0
43	09/04/97	spinner	7.0
44	06/09/96	spinner	7.1
45	04/10/96	spinner	7.1
46	08/11/96	spinner	7.8
47	15/12/95	spinner	8.0
48	08/11/96	spinner	8.1
49	16/03/97	spinner	8.3
50	14/06/96	spinner	8.4
51	14/06/96	spinner	8.6
52	16/03/97	spinner	8.7
53	06/09/96	spinner	9.7
54	16/03/97	spinner	11.1
55	05/07/96	spinner	11.9
56	09/04/97	spinner	12.5
57	15/12/95	spinner	12.9
58	26/06/96	spinner	13.6
59	02/09/96	spinner	14.7
60	09/04/97	spinner	15.1
61	15/12/95	spinner	19.4
62	20/11/96	spinner	20.5
63	15/12/95	spinner	22.5
64	14/06/96	spinner	24.0
65	29/11/95	spinner	31.9
66	06/11/96	spinner (inpakker)	4.4

	datum	functie	CS ₂ concentratie (mg/m ³)
1	11/12/96	eerste spinner	3.8
2	11/12/96	eerste spinner	8.0
3	11/12/96	eerste spinner	9.3

Bijlage 4 : Dagprogramma Medische Onderzoeken in UZ Gent

UUR	ONDERZOEK	PLAATS
8.00	Bloedafname + EKG	Poli 2, gelijkvloers
8.30	Ontbijt	Cafetaria
9.00	Vragenlijsten + Algemeen onderzoek	Poli 2, gelijkvloers Dr. L. Braeckman
10.00	Neurologisch onderzoek	Poli 2, gelijkvloers Dr. M. Viaene
11.00	Bloedvatenonderzoek	K12, Vaatlabo
12.30	Middagpauze	Cafetaria K12
14.00	Oogonderzoek	Poli 1 Prof. Dr. Ph. Kestelyn
17.00	Einde	

VII. BIBLIOGRAFIE

Allain C., Poon L., Chan C. Enzymatic determination of serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-75.

Andrews Larry S., Snyder Robert Toxic Effects of Solvents an Vapors. In: Amdur Mary O., Doull John, Klaassen Curtis D. eds. *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. Fourth edition, 1991.

Bermeyer H.U., Horder M., Moss D.W. International Federation of Clinical Chemistry. Revised IFCC method for aspartate amino transferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1977; 15: 719-20.

Bermeyer H.U., Horder M. IFCC methods for the measurements of catalitic concentration of enzymes, Part 3: IFCC method for alanin amino transferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 521-34.

Bucolo G., David H. Quantitative determination of serum triglyderides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19: 476-82.

Delpech A. Accidents que développe chez les ouvriers en caouchouc l'inhalation du sulfure de carbone en vapeur. *Gaz Hebd Med Chir* 1856; 3: 384-85.

Drexler H., Göen Th., Angerer J. Carbon disulphide II. Investigations on the uptake of CS₂ and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 5-10.

Droz P.O. Biologic Monitoring and Pharmacokinetic Modeling for the Assessment of Exposure. In : Schulte P.A., Perera F.P. eds. *Molecular Epidemiology: principles and practices*. San Diego, Academic Press, Inc. 1993.

Fink P., Roemer M., Haeckel R et al. Measurement of proteins with the Behring nephelometer. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27: 261-71.

Hoet P., Haufroid V. Biological Monitoring: state of the art. *Occup Env Med* 1997; 54: 361-66.

Jang J-Y., Droz P., Berode M. Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. I. Human exposure experiment. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69: 343-49.

Kubasik P.N., Lisuzzo C.W., Same D.G., Sine D.G., Dsouza J.P. Multilayered film analysis: evaluation of ammonia and creatinine slides. *Clin Biochem* 1984; 17: 15-18.

Lauwerys R.R., Hoet P. *Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring*. 1993; 1-352.

Lopes-Virilla M., Stone P., Ellis S., Colwell J. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977; 18: 499-509.

Meuling W.J.A., Bragt P.C., Braun C.L.J. Biological Monitoring of Carbon Disulphide. *Am J Ind Med* 1990; 17: 247-54.

Neese J.W., Duncan P., Bayse D et al. Development and evaluation of a hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase procedure for use as a national glucose reference method. HEW publication N° (CDC) 77-8330. Atlanta, Center for Disease Control, 1976.

NIOSH. Occupational exposure to carbon disulphide: criteria for a recommended standard. Governmental Printing Office 1977.

Persijn J.P., Van der Slik. A new method for the determination of gamma-glutamyltransferases in serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 1976; 14: 421-7.

Prineas R.J., Crow R.S., Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings, Standards and Procedures for Measurement and Classification. John Wright. PSG Inc. Massachusetts, USA 1982.

Rappaport S.M. Assessment of long-term exposures to toxic substances in air. *Ann Occup Hyg* 1991; 35: 61-121.

Riihimäki V., Kivistö H., Peltonen K., Helpiö E., Aitio A. Assessment of Exposure to Carbon Disulfide in Viscose Production Workers From Urinary 2-Thiothiazolidine-4-Carboxylic Acid Determinations. *Am J Ind Med* 1992; 22: 85-97.

Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. Cardio-vascular survey methods. WHO Geneva Monograph series 56, 2nd edn, 1982.

Rosier J., Veulemans H., Masschelein R., Vanhoorne M., Van Peteghem C. Experimental Human exposure to carbon disulfide. I. Respiratory uptake and elimination of carbon disulfide under rest and physical exercise. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 233-42.

Rosier J., Veulemans H., Masschelein R., Vanhoorne M., Van Peteghem C. Experimental Human exposure to carbon disulfide. II. Urinary excretion of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid during and after exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 243-50.

Van Doorn R., Delbressine L.P.C., Leijdeckers C.M., Vertin P.G., Henderson P. Identification and determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid in urine of workers exposed to carbon disulphide. *Arch Toxicol* 1981; 47: 51-589.

Vanhoorne M., Grosjean R. Exposure data in the viscose industry: Achilles' heel of carbon disulphide epidemiology? *Ann Am conf Ind Hyg* 1985 12: 229-34.

Vanhoorne M., Van Den Berge L., Devreese A., Tijtgat E., Van Poucke L., Van Peteghem C. Survey of Chemical Exposures in a Viscose Rayon Plant. *Ann Occup Hyg* 1991; 35,6: 619-31.

Vanhoorne M., De Bacquer D., Barbier F. Epidemiological Study of Gastrointestinal and Liver Effects of Carbon Disulfide. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992; 63: 517-23.

Vanhoorne M., De Bacquer D., De Backer G. Epidemiological study of cardiovascular effects of carbon disulphide. *Int J Epid* 1992; 21, 4: 745-52.

Vanhoorne M., Vermeulen A., De Bacquer D. Epidemiological Study of the Endocrinological Effects of Carbon Disulphide. *Arch Env Health* 1993; 48;5: 370-75.

Vanhoorne M., Comhaire F., De Bacquer D. Epidemiological Study of the effects of carbon disulphide on male sexuality and reproduction. *Arch Env Health* 1994; 49,4: 273-78.

Vanhoorne M., Ceulemans L., De Bacquer D., De Smet F. An epidemiological study of the effects of carbon disulfide on peripheral nerves. *Int J Occup Environ Health* 1995, 1(4): 295-302.

Vanhoorne M., De Rouck A., De Bacquer D. Epidemiological study of the systemic ophthalmological effects of carbon disulfide. *Arch Env Health* 1996; 51: 181-88.

WHO. Carbon disulphide. World Health Organisation, 1979.