

W.R.F. Notten

# UITZICHT OP INZICHT

Preventie van  
beroepsintoxicaties

**MBL**

*Erasmus*  
ERASMUS UNIVERSITEIT

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 5293

UITZICHT OP INZICHT

Preventie van  
beroepsintoxicaties

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
in de arbeidstoxicologie  
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam  
op 15 juni 1989

door

Dr. W.R.F. Notten

Medische Bibliotheek  
E.U.R.

MUNHEER DE RECTOR MAGNIFICUS  
ZEER GEWAARDEERDE TOEHOORDERS

1. INLEIDING

De maatschappelijke en politieke belangstelling voor de schadelijke invloeden van chemische stoffen is nog nooit zo groot geweest als heden ten dage. Er bestaat grote ongerustheid over aantasting van de ozonlaag door chloorfluorkoolwaterstoffen en over de zure regen die onze bossen bedreigt. Nieuwsmedia schenken in toenemende mate aandacht aan de gevaren van chemische stoffen voor mens en milieu. En iedereen is het er over eens dat hier iets aan zal moeten gebeuren. Het Nationale Milieubeleidsplan dat onlangs door de regering werd gepresenteerd, lijkt een belangrijke stap in de goede richting te zijn. Zeker is wel dat een verantwoord milieubeleid forse financiële offers zal vergen.

Ook de aandacht voor mogelijke gezondheidsgevaren van chemische stoffen in het werkmilieu is de afgelopen jaren aanmerkelijk toegenomen. Toch is deze aandacht in de schaduw blijven staan van die voor de algemene milieuproblematiek. Dit is des te opmerkelijker gezien het totale aantal Nederlandse werknemers dat tijdens het werk kans loopt te worden blootgesteld aan chemische stoffen. Hierbij moet niet alleen worden gedacht aan de 89.700 personen die in 1988 volgens opgave van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) werkzaam waren in de chemische en hiermee verwante industrie. In vrijwel alle bedrijfstakken, waaronder bijvoorbeeld de voedings-

industrie, de metaalindustrie, de houtverwerkende industrie, de bouwnijverheid en de land- en tuinbouw worden chemische producten gebruikt waarmee werknemers in contact kunnen komen. Er is niet of nauwelijks een beroepsgroep aan te wijzen waar géén sprake is van blootstelling aan chemische stoffen. Vermeldenswaard in dit verband is het totale aantal van 4.830.400 werkzame personen in 1988 (informatie CBS), zijnde ongeveer 35 procent van de Nederlandse bevolking.

Niet alleen het aantal werknemers dat beroepshalve met chemische stoffen in contact komt is sinds de Tweede Wereldoorlog fors toegenomen, ook het gebruik van chemicaliën heeft de afgelopen decennia in zowel kwalitatief als kwantitatief opzicht een grote vlucht genomen. Meer dan 40.000 verschillende stoffen worden op min of meer uitgebreide schaal geproduceerd en toegepast. Dit aantal stijgt jaarlijks nog steeds met ettelijke tientallen nieuwe verbindingen.

De mate van blootstelling aan chemische stoffen in het beroep ligt over het algemeen vele malen boven het niveau van de blootstelling aan milieuverontreinigende stoffen. Met name in de meer ambachtelijke beroepen en de kleinere bedrijven zoals bij schilders, vloerbedekkers, tuinders en klassificeerders gaat het vaak om naar verhouding hoge blootstellingsniveau's. Bovendien ontbreekt juist hier in veel gevallen de deskundigheid voor beoordeling van de gezondheidsgevaaren en de te treffen beschermende maatregelen.

## 2. BESTAAND INZICHT IN HET VOORKOMEN VAN BEROEPS-INTOXICATIES

Tot aan het begin van deze eeuw was het optreden van beroepsvergiftigingen een vrij frequent voorkomend verschijnsel. Zowel in ons land als in het buitenland werd toentertijd aan de preventie ervan

nauwelijks enige aandacht geschonken. In het boek: "Een vergeten hoofdstuk" wijst Domela Nieuwenhuis op de erbarmelijke werkomstandigheden die rond de eeuwwisseling nog vrij algemeen konden worden aangetroffen. Over bijvoorbeeld de loodwit-producerende bedrijven schreef hij: "Deze soort fabrieken is het laatste toevluchtsoord van wanhopigen op de levenszee die nergens meer uitkomst zien en als de drenkeling zich vastklemmen aan elken stroohalm". De ergste vormen van een loodvergiftiging, niet zelden met dodelijke afloop, kwamen veelvuldig voor. Van enige werkhygiëne was nauwelijks sprake. Illustratief is het opschrift dat in één van de fabrieken werd aangetroffen en waarvan de tekst luidde: "De menschen die hier werken worden in het belang hunner gezondheid aangeraden zich bij iederen rusttijd goed handen en gezicht te wasschen, veel melk te drinken, goed vet te eten en vooral geen zuur te gebruiken" (1). Overigens weten we nu dat melk de resorptie van lood juist kan bevorderen.

Ofschoon in de loop van de twintigste eeuw het aantal en de hoeveelheid industriële stoffen, alsmede de omvang van de werknemerspopulatie die beroepshalve hiermee in contact komt sterk is uitgebreid, heeft dit niet geleid tot een verdere verslechtering van de gezondheidstoestand. Integendeel; beroepsvergiftigingen kwamen destijds veel frequenter voor, terwijl ook de ziektebeelden veel ernstiger waren. Overigens waren andere factoren dan chemische stoffen mede debet aan de trieste gezondheidstoestand waarin werknemers toen verkeerden. Deze, naar hedendaagse maatstaven onacceptabele situaties kunnen niet los gezien worden van de toenmalige maatschappelijk-politieke opvattingen over gezondheid en arbeidsbescherming. Door een toenemend verzet hiertegen, gepaard gaande met een stringenter overheidsbeleid, trad in de twintigste eeuw geleidelijk aan verbetering op in de arbeidsomstandigheden waardoor beroepsvergiftigingen steeds minder optraden.

De gezondheidssituatie van werknemers die met chemische stoffen werken is tegenwoordig onvergelijkbaar veel beter dan een eeuw geleden. Toch moet worden geconstateerd dat een duidelijk inzicht in het vóórkomen van beroepsintoxicaties ontbreekt. Gegevens hierover zijn slechts beperkt en fragmentarisch voorhanden, ondanks de in omvang nog steeds groeiende stroom van wetenschappelijke publicaties op dit gebied. Daarvoor is een aantal oorzaken aan te wijzen.

### 2.1. Melding en registratie

In vele landen bestaat een meldings- en registratiesysteem voor beroepsziekten waaronder beroepsintoxicaties. Ook in Nederland is dit reeds sinds 1911 het geval. Lezenswaardig in dit verband is het overzicht dat Willems in zijn proefschrift geeft van de historische ontwikkelingen met betrekking tot de melding van beroepsziekten in ons land (2). Geconcludeerd moet worden dat de meldingsplicht van beroepsziekten reeds vanaf het begin gebrekkig heeft gefunctioneerd. In 1966, het laatste jaar waarin de melding op grond van de Ongevallenwet van kracht was, lag het aantal aangiften op ruim 3800. Met de invoering van de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering in 1967 verviel de financiële prikkel tot melden. Het gevolg hiervan was dat reeds één jaar na het intrekken van de Ongevallenwet het aantal aangiften daalde tot ongeveer 2300, om uiteindelijk te blijven steken op een jaarlijks aantal van 500-600. Naar hoofdcategorieën van oorzaken blijken chemische agentia bovenaan de lijst te staan (3). Door de aanzienlijke onderregistratie zijn de cijfers echter niet geschikt om conclusies te trekken. De sterke onderregistratie in Nederland bleek ook uit de resultaten van een vergelijkend onderzoek naar de registratie van beroepsziekten in een aantal West-Europese landen. Op basis van dit onderzoek kwam Willems tot een

voorzichtige schatting van ongeveer 10.000 te verwachten meldingen in Nederland. In aanmerking nemende dat in een aantal van de onderzochte registratiesystemen ongeveer 25 procent van de meldingen werd toegeschreven aan intoxicaties zou dit voor Nederland rond 2500 mogelijke gevallen van beroepsziekten t.g.v. chemische stoffen per jaar kunnen betekenen. Vanwege de vele beperkingen die aan de bestaande meldings- en registratiesystemen kleven moeten ook deze cijfers met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Zo wordt bij de aangifte meestal een limitatieve beroepsziektenlijst gehanteerd en blijkt het overgrote deel van de gemelde ziekten te worden gekenmerkt door een korte latentietijd (2, 5). Met name huidaandoeningen treden hierbij op de voorgrond waarvan het aandeel in het totaal van beroepsziekten overigens per land kan variëren van 20-70% (15, 16). Door het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in de Verenigde Staten werd enkele jaren geleden een lijst met de 10 belangrijkste beroepsgebonden ziekten en letsels gepubliceerd. Meer dan de helft hiervan wordt uitsluitend of mede veroorzaakt door chemische stoffen. Hiertoe behoren kanker, neurotoxische aandoeningen, dermatologische afwijkingen en reproductiestoornissen (23).

### 2.2. Epidemiologisch onderzoek

De hernieuwde invoering van de meldingsplicht op grond van artikel 9 van de Arbeidsomstandighedenwet maakt een herbezinning omtrent doel en bruikbaarheid van een meldingssysteem gewenst. Terecht maakt Willems in dit verband de opmerking dat een meldingssysteem ook bij optimaal functioneren slechts voor bepaalde ziekten een enigszins betrouwbare afspiegeling zal kunnen laten zien van de werkelijkheid. Hierbij gaat het vooral om aandoeningen met een korte latentietijd en enkelvoudige, liefst specifiek aan bepaalde typen arbeid gerelateerde oorzaken. Verdere gegevensverzameling door middel van

gericht epidemiologisch onderzoek zal noodzakelijk blijven (4, 6).

Het is echter onwaarschijnlijk dat hiermee anders dan op deel-terreinen een afdoende antwoord kan worden verkregen op de vraag naar het vóórkomen van gezondheidsrisico's, aandoeningen en ziekten in relatie tot blootstelling aan chemische agentia in het beroep, althans zeker niet op de korte termijn. Hiervoor is een reeks van oorzaken aan te duiden. Om te beginnen; het arbeidsintensieve karakter van dit type onderzoek. Ondanks omvangrijke internationale inspanning op dit gebied is tot op heden nog maar een beperkt deel van de arbeidssituaties waarin gevaren dreigen voor de gezondheid ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen, onderwerp van studie geweest.

Een tweede probleem is dat beroepsanamnestische gegevens over het algemeen slechts fragmentarisch voorhanden zijn. Als regel komen werknemers tijdens hun gehele arbeidsleven met een scala van chemische producten in contact. Niet alleen door veranderingen in functie, beroep of werkgever maar ook ten gevolge van wijzigingen in de productie en toepassing van chemische stoffen. Gegevens over vroegere exposities aan chemische stoffen ontbreken in de meeste gevallen. Toch is juist deze informatie onmisbaar bij beoordeling van de etiologie en het vóórkomen van ziekten met een lange latentietijd zoals bijvoorbeeld kanker en bepaalde aandoeningen van het zenuwstelsel. Daarenboven komt als extra complicatie dat vele ziekten een multicausale origine kennen waartoe naast meerdere chemische stoffen ook andere factoren kunnen behoren, en waarvan het vóórkomen zich bovendien niet tot uitsluitend de werkplek hoeft te beperken. Tegen deze achtergrond moeten dan ook de soms tegenstrijdige epidemiologische gegevens over het voorkomen van beroepsziekten worden beschouwd. Illustratief in dit verband zijn de sterk uiteenlopende schattingen over het aandeel van de beroeps-kanker in de totale kankersterfte, variërend van 1 tot 38%, welke men

in de literatuur van de jaren zeventig kan aantreffen (7-9). Tegenwoordig wordt vrij algemeen het beroepsaandeel in de totale kankersterfte op ongeveer 4% - met een spreiding van 2-8% - geraamd (10, 11). Ofschoon als oorzakelijke factor van betrekkelijk ondergeschikt belang, zeker in vergelijking met bijvoorbeeld het roken, ligt het percentage beroepsgebonden kanker toch nog altijd een factor 2 hoger dan het geschatte aandeel van milieuverontreinigingen in de kankerproblematiek. Bovendien moet worden bedacht dat het getal van 4% betrekking heeft op de kankersterfte in de totale bevolking. Aannemende dat dit op Amerikaanse gegevens gebaseerde percentage ook opgaat voor de Nederlandse situatie en uitgaande van 35% werkzame personen, leert een vluchtige berekening dat ongeveer 12% van de kankersterfte in de Nederlandse beroepsbevolking toegeschreven moet worden aan werkplekgebonden factoren. De conclusie ligt voor de hand dat dit percentage hoger zal liggen in beroepen en bedrijfstakken waar daadwerkelijk sprake is van blootstelling aan carcinogene verbindingen (40). Het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van kanker bedraagt in Nederland ongeveer 30.000 per jaar. Op grond van het eerder genoemde percentage zou de sterfte aan beroepsmatige kanker in ons land ongeveer 1200 gevallen per jaar kunnen bedragen. Terughoudendheid bij de interpretatie van dit getal is echter geboden, zeker in relatie tot de huidige arbeidsomstandigheden. Naast bestaande onnauwkeurigheden in de schattingspercentages moet ook rekening gehouden worden met verschillen in expositieniveau's tussen vroeger en nu. Immers de tegenwoordige kankerincidentie vindt haar oorzaak in werkomstandigheden van 20 jaar en méér geleden. Doordat Nederlandse cijfers over kankersterfte in relatie met het beroep nauwelijks beschikbaar zijn, valt geen concrete uitspraak te doen over het aandeel van de beroepsmatige invloeden. Wel is bekend dat in ons land jaarlijks 100-150 personen overlijden aan pleuramesotheliom als gevolg van blootstelling aan blauwe asbest in het verleden (12).

Een ander voorbeeld dat het gebrek aan beroepsanamnestische gegevens en daardoor de problemen bij de interpretatie van de verkregen resultaten illustreert, betreft het epidemiologisch onderzoek naar de neurotoxische werking van oplosmiddelen. Op grond van de vele, vooral Scandinavische, studies die de afgelopen 10 tot 15 jaar zijn uitgevoerd, wordt rekening gehouden met de mogelijkheid dat langdurige beroepsmatige blootstelling aan bepaalde stoffen zou kunnen leiden tot aantasting van het centraal zenuwstelsel (14). Wellicht zelfs dat hierbij sprake zou kunnen zijn van een vroegtijdige veroudering van de hersenen, waardoor bepaalde ouderdomsziekten van het zenuwstelsel zich reeds op jongere leeftijd manifesteren. De meeste studies verschaffen echter slechts zeer summiere informatie over exposities van de onderzochte personen in het verleden. In de meeste gevallen gaat het hierbij om mengsels van oplosmiddelen zonder dat een nadere specificatie van de samenstelling wordt gegeven. Genoemd worden in dit verband bijvoorbeeld White Spirit, ontvettingsmiddelen en vliegtuigbrandstof. Naast het ontbreken van voldoende kwalitatieve gegevens over de blootstelling is ook de beschikbare informatie over duur en intensiteit van de expositie verre van toereikend.

De hiervoor genoemde studies demonstreren overigens nog een derde, niet minder ernstig probleem waarmee het epidemiologisch onderzoek naar gezondheidsrisico's en aandoeningen door chemische stoffen in het beroep te kampen heeft. Wat in de literatuur wordt aangeduid als een chronische intoxicatie van het centraal zenuwstelsel betreft in feite een complex van aspecifieke symptomen en bevindingen die door onderzoekers telkens weer verschillend zijn benoemd. Tijdens diverse internationale symposia en workshops is gepoogd om hierin enige systematiek te brengen. Nog steeds bestaat er echter geen goede overeenstemming over de te hanteren diagnostische criteria voor een toxische encephalopathie als gevolg

van blootstelling aan organische oplosmiddelen. Verder kunnen vraagtekens worden geplaatst bij de gehanteerde onderzoeksmethoden waarmee neurotoxische functiestoornissen bij de onderzochte personen worden vastgesteld. Deze vraagtekens betreffen ondermeer de reproduceerbaarheid, selectiviteit en gevoeligheid van de tests. Teneinde de resultaten van de verschillende epidemiologische studies te kunnen vergelijken is ook standaardisatie van de gebruikte onderzoeksmethoden een vereiste waar tot op heden onvoldoende aan kon worden tegemoet gekomen.

Tot zover de korte beschouwing over ons inzicht in het vóórkomen van beroepsintoxicaties en de betekenis van meldingssystemen en epidemiologisch onderzoek in dit verband. Dit inzicht is, zoals toegelicht, slechts beperkt aanwezig. In het voorafgaande heb ik getracht U een indruk te verschaffen van de oorzaken hiervan.

### 3. LACUNES IN KENNIS OVER DE TOXISCHE WERKING VAN STOFFEN

De kans op ziekten en aandoeningen als gevolg van arbeid met chemische stoffen wordt in grote lijnen bepaald door twee factoren, t.w.: de toxiciteit van de stof of stoffen waarmee werknemers in contact komen en de mate en duur van de blootstelling.

Op de vraag wat heden ten dage bekend is over de toxische eigenschappen van het eerder genoemde aantal van 40.000 stoffen moet het antwoord helaas luiden: naar verhouding weinig. Van ongeveer de helft ontbreekt elk inzicht terwijl de beschikbare informatie van de overige stoffen voor een belangrijk deel beperkt is tot gegevens over de acute toxiciteit. De betekenis van gegevens over de acute toxiciteit en zeker die van de LD50- en de LC50-waarden voor de risicobeoordeling is beperkt. Op basis van informatie over uitsluitend de acute toxiciteit kan geen oordeel

worden gevormd over de mogelijke gevaren voor de gezondheid bij langdurige blootstelling aan een stof. Nog afgezien van de noodzaak om bij de langdurige expositie rekening te houden met de consequenties van een mogelijke accumulatie in het lichaam, kunnen sommige effecten zoals kankervorming alleen worden opgespoord in subchronisch of chronisch toxicologisch onderzoek. Verder moet worden geconstateerd dat zelfs bij de enkele duizenden stoffen waarvan de toxische eigenschappen dan wel uitvoerig zijn onderzocht, nog steeds wezenlijke leemten in kennis bestaan over de expositie-effect relaties. Vooral op deelgebieden als de reproductie, het centraal zenuwstelsel en het immuunsysteem is het toxicologisch inzicht marginaal. Veelbetekenend zijn de resultaten van evaluatiestudies naar de toxicologische onderbouwing van de ongeveer 700 bestaande grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen. Van meer dan 90% van deze waarden blijkt de onderbouwing als ontoereikend te moeten worden aangemerkt (18).

### 3.1. Meervoudige blootstelling

Zijn de lacunes in kennis over de toxische werking van afzonderlijke stoffen al groot, nog veel minder is bekend over de mogelijke consequenties van gecombineerde blootstelling aan meerdere stoffen. Toch vindt in de praktijk blootstelling voornamelijk plaats aan mengsels van chemische stoffen.

Bij gecombineerde blootstelling en de mogelijke consequenties hiervan voor de gezondheid moet niet alleen worden gedacht aan beroepsmatige exposities. Interacties kunnen eveneens optreden met chemische verbindingen van buiten de werkplek waarmee men als gevolg van bepaalde leefwijzen en leefomstandigheden in contact komt. Te denken valt hierbij aan alcohol, tabaksrook, geneesmiddelen, het gebruik van chemische producten zoals oplosmiddelen in het huishouden en bij hobby's, maar ook aan bijvoorbeeld

luchtverontreinigingen door uitlaatgassen van het verkeer. Bovendien kunnen interacties optreden met fysische, biologische en psychologische factoren.

### 3.2. Inter- en intraspecies verschillen

In een opsomming van lacunes in kennis past ook het beperkte inzicht in de inter- en intraspecies verschillen in gevoeligheid voor de toxische werking van chemische stoffen. Een belangrijk deel van de toxicologische informatie over chemische stoffen is afkomstig van dierexperimentele studies. Bij de extrapolatie van dierexperimentele toxiciteitsgegevens naar de mens moet niet alleen rekening gehouden worden met het verschil in lichaamsgrootte tussen proefdieren en de mens maar ook met soortspecifieke variaties in zowel de toxicokinetiek als de toxicodynamiek welke beide van invloed zijn op de gevoeligheid voor de giftige werking van chemische stoffen. In het rapport van de Gezondheidsraad over uitgangspunten bij de advisering over gezondheidskundige grenswaarden voor chemische stoffen worden enkele extrapolatiemethoden beschreven die het verschil in lichaamsgrootte in rekening brengen t.w. (19):

- Extrapolatie op basis van lichaamsgewicht en
- Extrapolatie op basis van het lichaamsoppervlak of calorische behoefte.

Een goede keuze tussen deze extrapolatiemethoden wordt bemoeilijkt door gebrek aan bruikbare experimentele gegevens (19, 20).

Wat de spreiding in gevoeligheid of belastbaarheid binnen een species betreft geldt dat een gemiddelde of "standaard" mens niet bestaat. In tegenstelling tot het dierexperimenteel onderzoek dat onder zo uniform mogelijke condities plaatsvindt, wordt de menselijke populatie gekenmerkt door een rijke schakering in genetische aanleg, gezondheidstoestand, leeftijd en leefomstandigheden. Het gevolg



hiervan is dat de interindividuele (en zelfs - in de tijd - de intra-individuele) gevoeligheid bij de mens sterk uiteen kan lopen (21, 34, 35). Om deze reden kan voor beoordeling van het individuele gezondheidsrisico niet worden uitgegaan van de gemiddelde of mediane gevoeligheid van de bevolking. Ook niet wanneer dit uitsluitend de werknemerspopulatie betreft, ofschoon de spreiding in gevoeligheid hierbij geringer zal zijn.

Evenals de eerder genoemde interspecies variaties worden intraspecies variaties bepaald door verschillen in toxicokinetiek en toxicodynamiek. Voorbeelden zijn een verhoogde gevoeligheid van neonaten voor chemische stoffen vanwege een nog geringe biotransformatiecapaciteit en een verhoogde gevoeligheid van personen met coronaire sclerose voor koolmonoxide. Verder kunnen worden genoemd een verhoogd risico op longemfyseem en chronisch obstructieve longziekten door inwerking van irritantia bij een partiële alpha,-antitrypsinedeficiëntie en een verhoogde gevoeligheid voor de arhythmogene werking van trichlooretheen bij myocardiale geleidingsstoornissen. De beschikbare toxicologische gegevens onderstrepen het belang om bij de beoordeling van individuele gezondheidsrisico's rekening te houden met spreidingen in individuele belastbaarheid. Vanwege de aanzienlijke lacunes in kennis over individuele variaties en de hierbij bepalende factoren zijn de mogelijkheden hiertoe echter beperkt (21).

### 3.3. Overige lacunes

Met de genoemde voorbeelden heb ik U een beeld trachten te geven van de (nog) bestaande leemten in kennis omtrent de schadelijke werking van chemische stoffen. Volledig is dit beeld echter zeker niet. Over tal van andere aspecten zoals de invloed van circadiane ritmen en van wisselingen in blootstellingsduur en -intensiteit op de toxiciteit bestaat geen of nauwelijks enig inzicht. Toch zijn ook deze mede bepalend voor het gezondheidsrisico dat het werken met

chemische stoffen met zich mee kan brengen. In het bijzonder geldt dit voor de percutane resorptie van stoffen in het lichaam. Bij beroepsmatige blootstelling komt de huid na de ademwegen, als toegangsweg voor chemische agentia op de tweede plaats. Kennis over het huidpenetrerend vermogen van stoffen is zeer gelimiteerd, ofschoon we op basis van de beschikbare summier informatie weten dat deze aanzienlijk kan zijn.

Het is geenszins mijn bedoeling bij U een overtrokken beeld op te roepen van de gezondheidsrisico's die werknemers lopen ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen. Wantoestanden met zeer hoge expositieniveaus die rond de eeuwwisseling eerder regel dan uitzondering waren, treffen we in de tegenwoordige arbeidssituatie nauwelijks meer aan. Dientengevolge worden ernstige, acute intoxicaties nog maar relatief zelden waargenomen hoewel het aantal nog steeds niet kan worden verwaarloosd (22).

Gaandeweg is het accent komen te liggen op intoxicaties die het gevolg zijn van herhaalde blootstelling aan lagere concentraties. Dergelijke intoxicaties ontstaan vaak heel geleidelijk waardoor ze in het begin onopgemerkt kunnen blijven, of manifesteren zich pas vele jaren na de expositie zoals bij kanker het geval is. Het leggen van een causaal verband met chemische factoren in de werkomstandigheden wordt daardoor zeer bemoeilijkt.

### 4. SAMENVATTING KENNIS GEZONDHEIDSRISICO'S

Resumerend meen ik met betrekking tot het inzicht in de gezondheidsgevaren van chemische stoffen in het werkmilieu en de bestaande lacunes op dit vlak, de volgende algemene conclusies te kunnen trekken:

- Een groot deel van de Nederlandse bevolking komt via het beroep in contact met chemische stoffen. De expositieniveaus liggen hierbij over het algemeen vele malen boven de blootstelling aan verontreinigende stoffen in het woonmilieu.
- Informatie over beroepsintoxicaties in Nederland is niet of nauwelijks voorhanden. Ramingen op grond van buitenlandse meldingsgegevens duiden op enkele duizenden vergiftigingen in Nederland per jaar, met de kanttekening dat dit wellicht eerder een onderschatting dan een overschatting van het werkelijke aantal is. Alleen al wat de beroepskankers betreft is een aantal van ongeveer 1200 sterfgevallen niet uitgesloten.
- Van de meer dan 40.000 stoffen die op de werkplek kunnen voorkomen is slechts een ondergeschikt aantal meer of minder uitvoerig op toxische eigenschappen onderzocht. Wel behoren hiertoe de chemische verbindingen waaraan werknemers het meest frequent zijn blootgesteld. Maar zelfs voor deze stoffen geldt dat het inzicht in een mogelijke schadelijke werking op deelaspecten als de reproductie, het centrale zenuwstelsel en het immuunsysteem, marginaal is.
- Kennis over de extra risico's van meervoudige blootstelling - hetgeen in arbeidssituaties heel gebruikelijk is en waarbij naast chemische ook andere factoren een rol kunnen spelen - is niet meer dan exemplarisch.
- Het gezondheidsrisico van beroepsmatige expositie aan chemische stoffen wordt mede bepaald door chemische en andere invloeden van buiten de werkplek. Dit impliceert dat bij beoordeling van het gezondheidsrisico uitgegaan zou moeten worden van de totale expositie. De mogelijkheden hiertoe zijn evenwel zeer beperkt.
- Beoordeling van de gezondheidsgevaaren voor de mens op basis van dierexperimentele toxiciteitsgegevens wordt bemoeilijkt door het ontbreken van voldoende kennis over interspecies verschillen.

- De gevoeligheid van werknemers voor chemische stoffen kan om verschillende redenen sterk variëren. Bij beoordeling van de gezondheidsrisico's is daarom van belang dat rekening gehouden wordt met mogelijk extra-gevoelige individuen of groepen. Helaas geldt ook hier dat de kennis over spreidingen in individuele belastbaarheid ontoereikend is.
- Weinig is bekend over het huidpenetrerend vermogen van stoffen, ofschoon de huid een belangrijke rol speelt als porte d'entree bij beroepsmatige exposities. Een aanmerkelijk deel van de lichaamsbelasting en derhalve ook van het gezondheidsrisico komt langs deze opnameroute tot stand.

## 5. DE ARBEIDSTOXICOLOGIE

Verwerven van inzicht in de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen behoort tot het werkterrein van de arbeidstoxicologie. Alvorens in te gaan op een aantal gewenste ontwikkelingen in het onderzoek ter verbetering van onze gebrekkige kennispositie op dit gebied wil ik u eerst de positie van de arbeidstoxicologie schetsen.

De arbeidstoxicologie valt te beschouwen als een nadere profilering van de toxicologie in de richting van de arbeidsgebonden chemische stoffen problematiek, zo goed als dat mutatis mutandis ook geldt voor bijvoorbeeld de voedingstoxicologie, de geneesmiddeltoxicologie en de milieutoxicologie. Centraal binnen de toxicologie staat het onderzoek naar de schadelijke invloeden die chemische agentia kunnen uitoefenen op levende organismen (24). Het brede scala en de complexiteit van de mogelijke schadelijke interacties maakt de toxicologie noodzakelijkerwijs tot een multidisciplinair vakgebied.

De differentiatie van de toxicologie in arbeidstoxicologische richting heeft in hoofdzaak betrekking op de volgende aspecten:

- **Populatie "at risk".**

De arbeidstoxicologie is vanzelfsprekend gericht op het segment uit de algemene bevolking dat beroepsmatig in contact komt met chemische stoffen. Uit het oogpunt van belastbaarheid steekt de beroepsbevolking als geheel gunstig af bij de algemene bevolking. Zieken en bejaarden zal men niet gauw op de werkplek tegenkomen. Dit betekent niet dat binnen de beroepsbevolking geen categorieën van extra-gevoeligen te onderscheiden zouden zijn. Eerder heb ik toegelicht dat in de arbeidstoxicologie wel degelijk rekening gehouden moet worden met verminderd belastbaren. Speciale aandacht vragen bovendien de categorieën ongeborenen en zuigelingen met borstvoeding. In deze vroege en gevoelige levensfase kan langs indirecte weg via beroepsmatige blootstelling van de ouders, belasting optreden met industriële stoffen.

- **Aard van de chemische stoffen.**

In principe strekt de arbeidstoxicologie zich uit tot alle chemische stoffen waarmee de mens in contact kan komen met uitzondering van de natuurlijke verbindingen, althans voor zover deze niet op enigerlei wijze worden bewerkt of verwerkt. Bij alle kunstmatig vervaardigde chemische producten bestaat per definitie de mogelijkheid van beroepsmatige blootstelling. Hiertoe behoren bijvoorbeeld ook geneesmiddelen en voedingsadditieven.

- **Wijze van blootstelling.**

Beroepsmatige expositie aan chemische stoffen vindt voornamelijk plaats via de ademwegen en de huid. Vandaar dat binnen het arbeidstoxicologisch onderzoek de inhalatoire en dermale blootstellingsrouten centraal staan en niet de orale opnameweg waarop bijvoorbeeld de voedingsmiddelentoxicologie is gericht. De wijze van blootstelling kan aanmerkelijke consequenties hebben voor de toxische werking van chemische stoffen.

- **Blootstellingsduur en intensiteit.**

Naast effecten van kortstondige blootstelling aan hoge concentraties chemische stoffen, bijvoorbeeld als gevolg van calamiteiten, moet binnen de arbeidstoxicologie vooral rekening gehouden worden met stoornissen en aandoeningen die kunnen optreden bij langdurige blootstelling aan lagere concentraties.

- **Aard van het onderzoek.**

Naast dierexperimenteel- en veldonderzoek naar de toxische werking van chemische stoffen neemt binnen de arbeidstoxicologie ook het ontwikkelen van methoden ten behoeve van de gezondheidsbewaking van beroepsmatig geëxponeerden een bijzondere plaats in.

### 5.1. Doelgroepen van de arbeidstoxicologie

De bijdrage van de arbeidstoxicologie aan de preventie van gezondheidsschade omvat in grote lijnen het aanleveren van kennis over de schadelijke werking van chemische stoffen en het verschaffen van methoden waarmee gezondheidsrisico's bij beroepsmatig geëxponeerden vroegtijdig kunnen worden opgespoord en beoordeeld. Afnemers en gebruikers van deze toxicologische kennis en kennisproducten zijn vooral de overheid, bedrijven en praktijkdeskundigen op het terrein van arbeid en gezondheid, m.n. bedrijfsartsen en arbeidshygiënisten. Het zijn deze doelgroepen die vanuit verschillende invalshoeken, met steun vanuit de arbeidstoxicologie, vorm en inhoud geven aan een optimale preventie. De overheid, i.c. het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SoZaWe), heeft behoefte aan toxicologische inbreng bij de oriëntatie en de richtingbepaling van het beleid voor de langere termijn. Aan welke toxicologische risico's zal in het toekomstig overheidsbeleid vooral aandacht moeten worden geschonken en welke instrumenten zijn nodig - en dienen te worden ontwikkeld - om dit beleid ten uitvoer te kunnen brengen? Ook bij

de beleidsvoorbereiding en het uitvoeringsbeleid van wettelijke regelingen is ondersteuning nodig vanuit de toxicologie. Te noemen zijn bijvoorbeeld het verplichte toxiciteitsonderzoek en de risicobeoordeling in het kader van het meldings- en toelatingsbeleid van chemische stoffen; de toxicologische onderbouwing van grenswaarden en overige richtlijnen voor het werken met chemische stoffen en de ontwikkeling van methoden voor het opsporen van gezondheidsrisico's op de werkplek.

Het accent van de arbeidstoxicologische ondersteuning ten behoeve van bedrijven en deskundige diensten ligt op het opsporen en beoordelen van mogelijke gezondheidsrisico's door blootstelling aan chemische stoffen. Van belang hierbij is een goed begrip over en weer van enerzijds de vragen en problemen, anderzijds de mogelijkheden en begrenzingen van de arbeidstoxicologie. Nauwe contacten tussen de arbeidstoxicologie en de praktijkdisciplines zijn om deze reden zeer gewenst. Bij veldstudies naar gezondheidsrisico's ten gevolge van het werken met chemische stoffen is de samenwerking met bedrijfsartsen en arbeidshygiënist onmisbaar. Het onderzoek naar blootstellingsduur en intensiteit dat hierbij nodig is, behoort primair tot het werkterrein van de arbeidshygiënist, terwijl informatie over de gezondheidstoestand van de betrokken werknemers door de bedrijfsarts verschaft moet worden. Deze laatste dient tevens in het bijzonder te letten op de aanwezigheid van extra gevoelige personen. Teneinde de communicatie tussen de arbeidstoxicologie en de praktijkdisciplines te bevorderen, wordt sinds enkele jaren door een aantal onderzoeksinstituten het blad "Arbovisie" uitgegeven, waarin mededelingen worden gedaan over nieuwe ontwikkelingen in het onderzoek.

De wetenschappelijke en maatschappelijke belangstelling voor de toxicologie en in het bijzonder ook de arbeidstoxicologie is de afgelopen decennia sterk toegenomen. Binnen het overheidsbeleid

ging de chemische stoffenproblematiek op de werkplek een steeds belangrijker plaats innemen. Mede door toedoen van de vakbeweging werd een breed scala aan initiatieven ontplooid ter verbetering van de regelgeving voor het werken met chemische stoffen. Resultaten hiervan zijn ondermeer de totstandkoming van wettelijke regimes voor stoffen als loodwit, propaansulfon en asbest; de invoering van de Wet Milieugevaarlijke Stoffen en een grondige aanpassing van het Veiligheidsbesluit voor Fabrieken of Werkplaatsen die in de loop van dit jaar van kracht zal worden (25). Naast optimalisering van de wet- en regelgeving werd een groot aantal activiteiten in de sfeer van de beleidsuitvoering, zoals voorlichting, instrumentontwikkeling en normering in gang gezet of versterkt. De instelling in 1977 van de Nationale MAC Commissie - nu Commissie Grenswaarden Gezondheidsschadelijke stoffen (CGGS) geheten - kan in dit verband als een belangrijke mijlpaal worden beschouwd.

Vanwege de hiervoor geschetste activiteiten ontstond bij de overheid een toenemende vraag naar arbeidstoxicologische ondersteuning. Tot halverwege de jaren zeventig beperkte het arbeidstoxicologisch onderzoek zich voornamelijk tot het Coronel Laboratorium in Amsterdam en de Vakgroep Toxicologie in Nijmegen. Het is in dit verband triest te moeten constateren dat beide instituten momenteel hun toekomst bedreigd zien, mede door de lange en deels onbegrijpelijke procedure bij de herbezetting van de aldaar bestaande vacante leerstoelen.

De steeds urgenter wordende behoefte aan ondersteuning leidde ertoe dat het Directoraat Generaal van de Arbeid (DGA) in de tweede helft van de zeventiger jaren het financiële draagvlak creëerde voor een forse groei van het arbeidstoxicologisch onderzoek. Met name het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO werd hierbij in staat gesteld om, zoals verwoord in het Advies Stimuleringsplan Toxicologisch

Onderzoek, uit te groeien tot "één der belangrijkste centra op het terrein van de arbeidstoxicologie in ons land" (24). Echter ook andere, universitaire en niet-universitaire instituten ontvangen financiële injecties van het DGA ter stimulering van het toxicologisch onderzoek.

### 5.2. Samenwerking binnen het toxicologisch onderzoek

Al sinds de jaren zeventig is sprake van een hecht relatienetwerk tussen de betrokken instituten. Deels geformaliseerd door participatie in commissies en werkgroepen van het DGA, deels ook informeel zoals bijvoorbeeld halfjaarlijkse bijeenkomsten waar de voortgang van het onderzoek wordt besproken. Veel van het onderzoek werd en wordt ook in nauwe samenwerking tussen instituten uitgevoerd. De bestaande situatie beantwoordde zodoende al in belangrijke mate aan het advies in het eerder genoemde stimuleringsplan om de samenwerking tussen de diverse onderzoeksgroepen op het gebied van de toxicologie te bevorderen. Toch heeft de beperkte stimuleringsactie van het Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen (O&W) die in 1986 volgde op voornoemd advies ook haar nut voor de arbeidstoxicologie. Want ofschoon op de onderlinge samenwerking weinig viel aan te merken, leidde de arbeidstoxicologie verder een betrekkelijk geïsoleerd bestaan. De intensivering van de samenwerking met het overig toxicologisch onderzoek in Nederland waartoe de stimuleringsactie heeft bijgedragen, zal ongetwijfeld een kruisbestuivend en daardoor kwaliteitsbevorderend effect hebben.

Los van de extra prikkel die van de stimuleringsactie uitgaat, was de afgelopen jaren toch al sprake van een groeiende tendens naar verdere integratie en profilering van de arbeidstoxicologie binnen het toxicologisch onderzoek in ons land. De oprichting onlangs, van de sectie arbeidstoxicologie bij de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie is hiervan een duidelijke illustratie.

### 5.3. Samenwerking met andere disciplines

Naast een nauwere aansluiting met het overig toxicologisch onderzoek vraagt de arbeidsgezondheidskundige problematiek waarop de arbeidstoxicologie zich richt tevens om afstemming en samenwerking met andere onderzoeksdisciplines op dit terrein. Onderzoek naar de relatie tussen arbeid en gezondheid wordt geconfronteerd met een complexiteit van onafhankelijke en afhankelijke variabelen die de belasting en belastbaarheid van de werknemer beïnvloeden.

Chemische stoffen vormen niet de enige categorie van belastende factoren in de arbeid. Te noemen zijn verder bijvoorbeeld de fysische, fysieke en mentaal-perceptieve belasting. Onderzoek naar stoornissen en klachten bij werknemers zou daarom idealiter in overleg en afstemming met onderzoekers uit verschillende disciplines opgezet en uitgevoerd moeten worden. Zoals ook eerder door Zielhuis opgemerkt houdt een gezamenlijke aanpak overigens niet in dat alle mogelijke denkbare aspecten van de complexiteit tegelijk in het onderzoek betrokken moeten worden (26). Wel is het zinvol om bedrijfsgezondheidskundige vraagstellingen en hypothesen in gezamenlijk overleg met de diverse onderzoeksdisciplines te toetsen alvorens tot uitvoering van het onderzoek te komen. Met dit doel werd in 1986 de Deelwerkgemeenschap Arbeid en Gezondheid van Medigon opgericht. Juist aan deze gezamenlijke aanpak vanuit de verschillende vakgebieden op het terrein van arbeid en gezondheid ontleent de deelwerkgemeenschap haar meerwaarde en daarmee haar bestaansrecht. Dat dit ook door de onderzoekers zo wordt ervaren blijkt uit de grote belangstelling voor participatie in de deelwerkgemeenschap. Het belang van een meer geïntegreerde benadering van het onderzoek op het terrein van arbeid en gezondheid wordt ook onderkend door het DGA, getuige de instelling van de Commissie Arbeidsgezondheidskundig Onderzoek (CARGO) "nieuwe stijl" in 1988. Deze commissie die tot taak heeft om de

overheid te adviseren over gewenste onderzoeklijnen, wordt gevormd door onderzoekers uit diverse vakgebieden.

#### 5.4. De balans tussen funderend en toegepast onderzoek

De arbeidstoxicologie - en in feite de toxicologie als geheel - is een op toepassing gerichte wetenschap. Dit impliceert dat in de doelstelling van het onderzoek het praktische belang, hetzij op kortere dan wel op langere termijn, herkenbaar moet zijn. Hiermee is niet gezegd dat de arbeidstoxicologie zich zou moeten beperken tot toegepast onderzoek zoals bijvoorbeeld het standaard-protocollaire toxiciteitsonderzoek van stoffen en het screeningsonderzoek van beroepsmatig geëxponeerden; integendeel. Naast het empirisch-fenomenologisch onderzoek waarin nationaal en internationaal verreweg de meeste middelen worden gestoken, bestaat behoefte aan onderbouwend, analytisch en verklarend onderzoek naar de toxische werking van stoffen. Het lange tijd gehanteerde adagium "meten is weten" moet als obsoleet worden beschouwd en dient nodig te worden gewijzigd in "weet wat je meet". Beschrijvend toxiciteitsonderzoek biedt geen uitzicht op inzicht in bijvoorbeeld de mogelijke interactie-effecten bij gecombineerde blootstelling, tenzij men meent dat alle mogelijke, in de praktijk voorkomende combinaties van stoffen op toxiciteit getest moeten worden, wat een schier onmogelijke opgave is. De keuze van veiligheidsfactoren bij het vaststellen van grenswaarden op basis van een zogeheten scientific judgement is in hoge mate subjectief. Het hiervoor benodigde wetenschappelijke inzicht in de verschillen in gevoeligheid tussen proefdieren en mens en tussen mensen onderling is meestal ontoereikend. Voorts geldt dat het produceren van grote aantallen meetgegevens in screeningsonderzoek van beroepsmatig geëxponeerden zinloos is zolang de resultaten niet geïnterpreteerd kunnen worden in termen van mogelijke gezondheidsrisico's. Het zijn slechts enkele voorbeelden om het belang te

illustreeren van funderend onderzoek naar de schadelijke werking van chemische stoffen. Daarnaast is grensverleggend onderzoek onmisbaar bij het zoeken naar nieuwe wegen voor het toegepaste toxiciteitsonderzoek.

Ofschoon het beschikbare overheidsbudget voor arbeidstoxicologisch onderzoek ook het afgelopen decennium nog wat verder in omvang is toegenomen, is de beleidsbehoefte aan toxicologische ondersteuning onevenredig veel sterker gegroeid. Hierdoor ontstaat de neiging om met name het korte termijn belang en daarmee het direct toepasbare beschrijvend onderzoek, te laten prevaleren boven het meer inzichtgevende onderzoek waarvan de resultaten pas op langere termijn beschikbaar komen.

Vanzelfsprekend dient men vanuit de arbeidstoxicologie oog en begrip te hebben voor de bestaande praktische noden en mag ondersteuning worden verlangd bij het nemen van urgente beslissingen ook al is de hiervoor benodigde toxicologische kennis niet geheel volledig. Ik meen echter te kunnen stellen dat de bereidheid hiertoe in het algemeen bij toxicologen zeker aanwezig is. Vrijwel alle onderzoeksgroepen raken onder druk van de momentane behoeften in toenemende mate betrokken bij het directe ondersteuningswerk ten behoeve van de overheid. Verheugend is in dit verband de groeiende internationale samenwerking bij de uitvoering van de tijdrovende toxicologische evaluatiestudies voor het vaststellen van beroepsmatige blootstellingslimieten. Begin mei dit jaar vond op initiatief van het Directoraat Generaal van de Arbeid en de Europese Gemeenschap een internationale workshop plaats met als doel om de samenwerking en harmonisatie op dit gebied tussen landen verder te intensiveren. Ook op andere onderdelen zoals de instrumentontwikkeling ten behoeve van het gericht periodiek bedrijfsgezondheidskundig onderzoek, valt te pleiten voor een nauwe internationale samenwerking. Met Europa 1992 in zicht wordt aan de wenselijkheid tot internationale samenwerking nog een extra dimensie toegevoegd.

Door de tendens tot uitbreiding van de direct toepasbare onderzoeksactiviteiten ten koste van het funderend onderzoek dreigt aantasting van de kennispositie en daardoor verlies aan kwaliteit. Om deze redenen is het begrijpelijk dat door toxicologen steeds indringender wordt gepleit voor versteviging van het funderend onderzoek, teneinde de balans met het toegepaste onderzoek zo veel mogelijk in evenwicht te houden (24, 26). Dit laatste zal echter niet mogelijk zijn zonder verruiming van de hiervoor beschikbare financiële middelen. Het lijkt me dat een belangrijk deel van deze middelen door de overheid en in het bijzonder de Ministeries SoZaWe en O&W zou moeten worden verschaft. Het eerste is als vakministerie op het terrein van arbeid en gezondheid groot-afnemer geworden van arbeidstoxicologische kennis en kunde en zou derhalve bereid moeten zijn ook meer bij te dragen aan het ontwikkelingsonderzoek dan nu het geval is. Wellicht dat dit ministerie in analogie met het Nationale Milieubeleidsplan van het Ministerie van Volksgezondheid, Ruimtelijke Ordening en Milieuhygiëne (VROM), danwel hierop aanhakend, een Nationaal Arbeidsmilieuplan zou kunnen lanceren met daarin opgenomen een budget voor het benodigde onderzoek op het terrein van arbeid en gezondheid. Van het Ministerie O&W mogen mijns inziens extra financiële middelen voor funderend toxicologisch onderzoek worden verlangd in verband met haar taak als hoeder van de kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek. Het zou verder ook het bedrijfsleven niet misstaan indien vanuit die sector substantieel wordt bijgedragen aan het arbeidstoxicologisch onderzoek. Immers bedrijven dragen een eerste verantwoordelijkheid voor de gezondheid van hun werknemers en zijn daarmee belangrijke gebruikers van arbeidstoxicologische kennis en kennisproducten.

## 6. UITZICHT OP INZICHT

Zoals eerder toegelicht staat in de arbeidstoxicologie het verwerven van inzicht in de mogelijke gezondheidsgevaaren van beroepsmatig geëxponeerden voorop. Dit inzicht vormt de noodzakelijke basis voor een verantwoord preventiebeleid dat niet alleen de gezondheidsbescherming en -bewaking van werknemers bij de actuele toepassing van chemische stoffen omvat, maar zich ook uitstrekt naar de hieraan voorafgaande fase waarin beslissingen worden genomen over de toe te passen stoffen en de technische inrichting van productie- en verwerkingsprocessen.

De arbeidstoxicologie kent twee aandachtsvelden waarop het onderzoek zich in hoofdzaak concentreert. Het ene aandachtsveld is vooral gericht op onderzoek naar de toxicologische eigenschappen van chemische stoffen, terwijl in het andere de ontwikkeling van methoden voor vaststelling van de blootstelling en voor de vroegdiagnostiek van toxische effecten bij beroepsmatig geëxponeerden centraal staat. Op basis van de stofgebonden toxicologische en fysisch-chemische eigenschappen alléén kan slechts een globale inschatting worden gemaakt van de potentiële risico's die beroepsmatig geëxponeerden zouden kunnen lopen. Naarmate meer gegevens beschikbaar zijn over werkomstandigheden en blootstelling zal een beter oordeel gevormd kunnen worden omtrent de risico's. Meest concreet inzicht in het vóórkomen van gezondheidsrisico's wordt verkregen door blootgestelde werknemers tevens te onderzoeken op vroege indicaties van optredende gezondheidseffecten. Het uiteindelijke doel is een zodanig inzicht in de gezondheidsrisico's te krijgen dat op basis hiervan afdoende maatregelen getroffen kunnen worden ter bescherming van de blootgestelde werknemers tot op het individuele niveau. Ook in gevallen dat dit laatste op praktische problemen of bezwaren mocht stuiten, is het belangrijk een gefun-

deerde afweging te kunnen maken naar de risico's voor de betrokken werknemers. Instrumentontwikkeling in het tweede aandachtsveld is tevens van belang voor de uitvoering van gericht periodiek bedrijfsgezondheidskundig onderzoek (13). De intentie van dit onderzoek zou op den duur niet meer moeten zijn om de aanwezigheid van gezondheidsrisico's en -stoornissen op te sporen maar juist om de afwezigheid ervan te toetsen.

De leemten in kennis in ogenschouw nemende kan de conclusie helaas niet anders luiden dan dat we nog ver verwijderd zijn van dit geschetste toekomstbeeld. Uitzicht op inzicht in gezondheidsrisico's vereist een zo effectief mogelijke aansluiting van het toekomstig arbeidstoxicologisch onderzoek op de kloof tussen de bestaande en benodigde kennis. Op de vraag welke consequenties dit heeft voor de huidige onderzoeksinspanningen meen ik in elk geval te moeten wijzen op mijn eerdere algemene pleidooi voor een versteviging - over de brede linie - van het funderend onderzoek naar de toxicokinetiek en toxicodynamiek van chemische stoffen. Met De Mik en andere arbeidstoxicologen deel ik de opvatting dat vooral dringende behoefte bestaat aan een betere wetenschappelijke onderbouwing van de extrapolatieproblematiek bij toxicologische risico-evaluaties. Ook is intensivering van het onderzoek gewenst naar het vóórkomen van gezondheidsrisico's bij beroepsmatig geëxponeerden in relatie tot de causale factoren. Daarnaast is binnen de arbeidstoxicologie een aantal thema's aan te wijzen waarop bijstelling en versterking van het toekomstig onderzoek zich bij voorkeur zou moeten concentreren. Redenen hiervoor zijn de urgentie van bestaande lacunes en de verruiming van inzichten en onderzoeksmogelijkheden die zich de afgelopen jaren hebben voorgedaan, mede als gevolg van de voortgang in de basiswetenschappen zoals de moleculaire biologie. Ontwikkelingen die zich binnen het arbeidstoxicologisch onderzoek beginnen af te tekenen wijzen er op dat getracht wordt hierop ook in te spelen (21, 24, 26-28). Thema's binnen de eerder genoemde

aandachtsvelden welke naar mijn mening bijzondere aandacht verdienen zijn:

### 6.1. Ontwikkeling van nieuwe benaderingen in het onderzoek naar de toxische werking van chemische stoffen

De jaarlijkse stroom nieuwe stoffen, gevoegd bij het grote aantal reeds bestaande stoffen waarvan de schadelijke eigenschappen niet of nauwelijks bekend zijn, stelt eisen aan het toxiciteitsonderzoek die met bestaande dierexperimentele protocollaire onderzoeksmethoden niet te verwezenlijken zijn. Bovendien zijn dergelijke methoden niet of onvoldoende beschikbaar voor vaststelling van bijvoorbeeld longfunctieveranderingen en stoornissen van het centrale zenuwstelsel. Aangezien bij beroepsmatige blootstelling de inhalatie zo'n centrale plaats inneemt, zijn gegevens over mogelijke toxische effecten op het respiratoire systeem voor de arbeidstoxicologie van belang. Dit laatste geldt eveneens voor de problematiek van de neurotoxische stoffen waarvan de betekenis de afgelopen jaren sterk is toegenomen.

Voor het onderzoek naar alternatieve testsystemen bestaat een brede wetenschappelijke en maatschappelijke belangstelling en vele onderzoekscentra in binnen- en buitenland zijn reeds op dit terrein werkzaam. Gestreefd wordt hierbij naar testsystemen die:

- gevoeliger zijn dan de bestaande onderzoeksmethoden
  - sneller en dus goedkoper kunnen worden uitgevoerd
  - inzicht verschaffen in het werkingsmechanisme en hierbij optredende interspeciesverschillen en
  - een beperking opleveren in het gebruik van proefdieren
- Versillende typen van testsystemen zijn in ontwikkeling. In het eerder genoemde Advies Stimuleringsplan Toxicologisch Onderzoek worden er drie voor stimulering voorgedragen t.w.:



- \* de ontwikkeling van in vitro screeningstoetsen met behulp van cel- en weefselkweekmodellen voor onderzoek naar werkingsmechanismen en toxicokinetiek.
- \* de ontwikkeling van vervangende en gevoeliger detectiemethoden op dierexperimentele basis.
- \* de ontwikkeling van computer-simulatiemodellen op basis van onderzoek naar structuur-werkingsmechanismen (QSAR).

Of deze alternatieve testsystemen ooit het traditionele protocollen-onderzoek in zijn geheel kunnen vervangen, valt zeer te betwijfelen. Hooguit zal dit voor onderdelen van het protocollaire toxiciteitsonderzoek kunnen gelden. Veel meer voor de hand liggend is een gecombineerde toepassing van alternatieve testsystemen en traditionele onderzoeksmethoden met als grote voordelen:

- een rationeler, selectiever en dus een relatief beperkter gebruik van de protocollaire onderzoeksmethoden en
- betere mogelijkheden voor interpretatie en extrapolatie van dierexperimentele toxiciteitsgegevens naar de mens.

Terecht wordt in het stimuleringsplan gewezen op de noodzaak om voldoende aandacht te besteden aan de validering van de alternatieve testsystemen. Te vaak worden dergelijke testmethoden routinematig ingezet en zelfs wettelijk voorgeschreven zonder dat voldoende inzicht bestaat in de betekenis van de hiermee verkregen resultaten. In de optiek van validering en predictieve waardebeoordeling past tevens een nauwere afstemming van het experimentele onderzoek op onderzoek en onderzoeksmogelijkheden aan de mens. Daarom verdient het aanbeveling om prioriteit te geven aan de ontwikkeling en verbetering van onderzoeksmethoden waarmee functiestoornissen die bij de mens zijn waargenomen in experimenteel onderzoek nader kunnen worden bestudeerd en vice versa (30). Interessant in dit verband is de onderzoeksstrategie voor de preventie van neurotoxische effecten bij werknemers zoals ontwikkeld door de Public Health Service in de Verenigde Staten (31, 32). Deze strategie

behelst een samenhangende benadering van zowel experimenteel als humaan onderzoek, waarin de volgende elementen zijn opgenomen:

- a Onderzoek naar de structuur-werkingsrelatie van bekende neurotoxische stoffen en verwante verbindingen, teneinde de bruikbaarheid van deze benadering voor de predictie van neurotoxische eigenschappen bij niet geteste agentia vast te stellen.
- b Voortzetting van het onderzoek naar diermodellen voor bestudering van neurotoxische aandoeningen.
- c Verder onderzoek naar en ontwikkeling van aanvaardbare grenswaarden voor neurotoxische stoffen.
- d Ontwikkeling van eenvoudige methoden voor screeningsonderzoek van blootgestelde populaties.
- e Uitvoeren van epidemiologische studies bij verdenkingen op neurotoxiciteit.
- f Testen van chemische stoffen voordat ze in de productie of in de handel worden genomen, conform de vereisten van de Toxic Substances Control Act.

De onderzoeksstrategie van de Public Health Service voor de preventie van neurotoxische effecten komt in hoofdlijnen overeen met de gecombineerde experimentele en humaan-epidemiologische benadering die ook het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO heeft gekozen in zijn onderzoeksprogramma.

Naast het zenuwstelsel en het eerder genoemde respiratoire systeem dringt het belang van onderzoek met een vergelijkbare, gecombineerde benadering, zich ook op voor met name de voortplanting en het immuunsysteem. Bij het onderzoek naar voortplantingsstoornissen gaat het om mogelijke effecten bij de vrouw, de man en hun nakomelingen (24, 27). Onze kennis op dit gebied is nog gering, of zoals Zielhuis het formuleerde: "het terrein begint pas geëxploreerd te worden" (27).

Schadelijke effecten van immunogene aard zoals allergische huidaandoeningen en astma, vormen een niet te verwaarlozen deel

van het totaal aan beroepsintoxicaties (33). De stijgende belangstelling van de afgelopen jaren voor de immunotoxicologie hangt vooral samen met de sterk gegroeide inzichten in de immunologie en de ontwikkeling van nieuwe technieken waardoor immunotoxicologische vraagstukken beter toegankelijk zijn geworden voor onderzoek dan vroeger het geval was (34). Men denke in dit verband bijvoorbeeld aan onderzoek naar het inductiemechanisme van huidallergene responsen op blootstelling aan chemische stoffen en met name naar werkplek- en persoonsgebonden factoren die dit proces faciliteren. Het beschikbaar komen van geavanceerde, meervoudige immunocytochemische kleuringmethoden biedt de mogelijkheid om het proces van de immuunrespons met de hierbij betrokken lymfokines histologisch te onderzoeken. Ook van belang is onderzoek naar de vraag in hoeverre stoffen met huidsensibiliserende eigenschappen tevens in staat zijn respiratoire sensibilisatiereacties te induceren. Dit laatste houdt verband met het ontbreken van geschikte diermodellen waarmee het vermogen van stoffen om astma te induceren, kan worden vastgesteld.

Verder zou ik nog willen wijzen op de mijns inziens gewenste ontwikkeling van onderzoeksmodellen voor bestudering van de invloed van persoonsgebonden factoren op de gevoeligheid voor toxische stoffen. Met name moet hierbij worden gedacht aan genetische prédisposities en aan préëxisterende ziekten en aandoeningen (21, 34, 35).

### 6.2. Onderzoek naar effecten van meervoudige blootstelling

De hoge prioriteit van onderzoek naar de mogelijke consequenties van gecombineerde blootstelling aan meerdere stoffen wordt algemeen erkend (21, 24). Desondanks zijn de daadwerkelijke onderzoeksinspanningen ten aanzien van dit thema nog betrekkelijk gering van omvang. Dit houdt wellicht verband met de nogal

gecompliceerde en kostbare methodieken die dit type onderzoek vergt. Naast antagonisme en additie kan blootstelling aan combinaties van chemische stoffen ook potentiërend of synergistisch werken op de toxiciteit van de afzonderlijke verbindingen. In tegenstelling tot geneesmiddelen bestaat hierover bij industriële chemicaliën niet meer dan fragmentarische kennis. Een voorbeeld is de oplosmiddelencombinatie trichlooretheen en toluen. Trichlooretheen remt de blotransformatie van toluen in hippuurzuur waardoor toluen eerder een toxische concentratie in het lichaam bereikt. Meer dan enkele algemene richtlijnen wordt de praktijk niet geboden om rekening te kunnen houden met het optreden van combinatie-effecten (29). Waar ten minste behoefte aan bestaat, is inzicht in de maximale "bandbreedte" van mogelijke combinatie-effecten onder condities van beroepsmatige blootstelling. Om praktische redenen zouden de studies naar combinatie-effecten zich bij voorkeur moeten richten op afzonderlijke doelwitorganen zoals het zenuwstelsel, de longen, de lever en de nieren. In elk geval dienen de toxicokinetische en toxicodynamische gegevens van de stoffen waarmee het onderzoek wordt uitgevoerd vooraf nauwkeurig bekend te zijn.

### 6.3. Onderzoek naar huidpenetrerende eigenschappen

Een volgend thema dat naar mijn oordeel in aanmerking komt voor stimulering betreft het onderzoek naar het huidpenetrerend vermogen van stoffen. De bijdrage van de huidpenetratie aan de totale lichaamsbelasting kan zoals ik al eerder opmerkte, zeer aanzienlijk zijn. Vrij algemeen wordt aangenomen dat huidopname van enige omvang alleen optreedt bij direct huidcontact met de stof. Bekend is echter dat ook bij blootstelling in dampvorm van een aanzienlijke huidresorptie sprake kan zijn. Bij blootstelling van personen in normale werkkleding aan bijvoorbeeld dampvormige aniline draagt de huidopname voor ongeveer 30% bij aan de totale lichaamsbelasting

(36). De kennis over het huidpenetrerend vermogen van de 40.000 industriële stoffen is echter zeer gebrekkig. Uit een literatuuronderzoek van het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO blijkt deze kennis voor meer dan 90% van de stoffen op de Nationale MAC-lijst ontoereikend te zijn. Opmerkelijk is eigenlijk dat in de verschillende scenario's voor toekomstig arbeidstoxicologisch onderzoek juist aan de huidpenetratieproblematiek zo weinig aandacht wordt geschonken (24, 26, 27). Urgent is de behoefte aan onderzoeksmodellen voor versnelde uitvoering van huidpenetratiestudies. Dit geldt eveneens voor onderbouwend onderzoek naar de wijze waarop de huidpenetratie van chemische stoffen tot stand komt en welke stofspecifieke eigenschappen dit proces beïnvloeden. Wellicht dat op basis van onderzoek naar de structuur-penetratierelatie, met behulp van computer-simulatiemodellen een oordeel gegeven kan worden over het huidpenetrerend vermogen van afzonderlijke verbindingen binnen categorieën van structuurverwante stoffen.

Verder is onderzoek gewenst naar persoonsgebonden en werkplekgebonden factoren die de huidopname van chemische stoffen kunnen beïnvloeden. Te noemen zijn in dit verband: de hydratatiegraad en temperatuur van de huid, de aanwezigheid van huidbeschadigingen, de locatie van huidcontact, de formuleringvorm van het chemische product, de duur, intensiteit en frequentie van de blootstelling en de luchtvochtigheid.

#### 6.4. Ontwikkeling van toxicologisch relevante meetmethoden voor beroepsmatige blootstelling en -belasting

Voor de toxicologische beoordeling van gezondheidsrisico's ten gevolge van het werken met chemische stoffen zijn gegevens over de blootstellingsduur en -intensiteit onmisbaar. Vandaar de grote behoefte die bestaat aan methoden waarmee de expositie kan

worden gemeten en hiermee samenhangend, de toegenomen onderzoeksinspanningen op dit terrein van de afgelopen jaren. Globaal gesproken bestaan er twee typen van benaderingswijzen bij het vaststellen van de blootstelling in die zin dat onderscheid wordt gemaakt tussen meting van de uitwendige blootstelling en meting van de inwendige blootstelling of belasting van de werknemer. Het voert te ver om in het bestek van deze rede in te gaan op de specifieke voor- en nadelen van de twee benaderingswijzen. Ik zou daarom willen volstaan met op te merken dat beide onmisbaar zijn vanwege hun goedgevoelde complementaire betekenis (17).

Het vaststellen van de uitwendige blootstelling vindt in principe plaats:

- door de concentratie van de stof te meten in de lucht op de werkplek aangeduid met "environmental monitoring" (EM) en
- door de depositie van de stof op de huid te meten. Met name is dit van belang bij direct huidcontact en bij blootstelling aan deeltjes of aerosolen.

In vele beroepen en arbeidsprocessen moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van huiddepositie. Te noemen zijn bijvoorbeeld schilders die omgaan met verven en oplosmiddelen, metaalbewerkers die te maken hebben met koelvloeistoffen en ontvettingsmiddelen en tuinders bij de toepassing van landbouwbestrijdingsmiddelen. Des te opmerkelijker is het daarom dat geschikte monitoringtechnieken voor huidbelasting nog nauwelijks bestaan. Wel wordt hieraan gewerkt. Een voorbeeld is het onderzoek naar de bruikbaarheid van tracer-luminescentietechnieken voor beoordeling van huiddeposities bij de toepassing van bestrijdingsmiddelen.

De ontwikkeling en toepassing van monitoringstrategieën voor uitwendige blootstelling behoort tot het werkterrein van de arbeidshygiëne. In de toekomst zal echter meer dan tot nu toe het geval was, rekening gehouden moeten worden met arbeidstoxicologische

vereisten ten aanzien van bemonsteringsduur, bemonsteringsfrequentie en de te hanteren analysetechnieken. Wat dit laatste betreft kan niet worden volstaan met het meten van elementen of van groepen van stoffen. De toxiciteit van bijvoorbeeld anorganische loodzouten is sterk verschillend van die van organische loodverbindingen zoals tetra-ethyllood. Dit zelfde geldt voor afzonderlijke componenten in een mengsel van bijvoorbeeld alifatische en aromatische oplosmiddelen. In zulke gevallen zullen de afzonderlijke toxische verbindingen moeten worden gemeten (21, 27).

Onderzoek naar de inwendige belasting van werknemers geschiedt door bepaling van de hoeveelheid van chemische stoffen of omzettingsproducten daarvan in bijvoorbeeld urine, bloed en uitademingslucht. Deze benadering wordt ook wel biologische monitoring (BM) genoemd. Van betrekkelijk recente datum is de ontwikkeling van niet-invasieve methoden waarmee de depositie van stoffen in organen kan worden gemeten. Te noemen zijn in dit verband het gebruik van pneumomagnetografie voor het meten van in de long gedeponeerde metalen en de toepassing van partiële neutronenactivatie voor vaststelling van het cadmiumgehalte in lever en nier (27).

Verheugend is dat door arbeidstoxicologen steeds meer het belang wordt ingezien om methoden voor biologische monitoring te ontwikkelen waarmee de voor het toxisch effect relevante inwendige dosis van de stof of metaboliet kan worden bepaald of betrouwbaar kan worden geschat (21). Tot voor kort vond de keuze van het te analyseren agens voornamelijk op analytisch-technische gronden plaats. Een voorbeeld hiervan is de bepaling van amandelzuur en fenyglyoxylzuur in urine. Beide zijn niet-toxische biotransformatieproducten van styreen. Meestal gebruikt men de analyseresultaten voor het schatten van de uitwendige blootstelling op basis waarvan vervolgens een oordeel wordt gevormd over het gezondheidsrisico

voor de betrokken werknemers. Een omslachtige, weinig zekere en eigenlijk ook zeer merkwaardige beoordelingsroute. Vooral indien men bedenkt dat juist met biologische monitoring in principe een veel directere, individuele risicoschatting mogelijk is. Voorwaarde is wel dat het verband bekend moet zijn tussen concentraties van het agens in het doelwitorgaan waarop het toxisch effect aangrijpt en in het te meten biologisch monster. Tevens is inzicht nodig in de dosis-effect relatie op niveau van het doelwitorgaan. Voor zover mogelijk zou de analyse betrekking moeten hebben op het toxisch agens, dat de uitgangsstof zelf of een metaboliet ervan kan zijn. Deze nieuwe aanpak bij de ontwikkeling van methoden voor biologische monitoring vraagt om intensivering van het onderzoek naar de toxicokinetiek van het actuele toxisch agens in relatie met onderzoek naar het optreden van effecten. Tevens is onderzoek gewenst naar de bruikbaarheid van toxicokinetische modellen voor het leggen van kwantitatieve verbanden tussen concentraties van chemische stoffen in het doelwitorgaan en die in toegankelijke biologische media.

#### 6.5. Verbetering van de vroegdiagnostiek van toxische effecten

Naast stofgericht onderzoek naar de blootstelling en belasting is ook een vroege signalering van optredende gezondheidsstoornissen bij beroepsmatig geëxponeerden onmisbaar voor de preventie van beroepsintoxicaties. Niet alleen vanwege de lacunes in kennis over de toxiciteit van stoffen, maar ook omdat expositiemetingen onvoldoende inzicht geven in de gezondheidsrisico's van complexe, meervoudige blootstellingen. Bovendien biedt onderzoek naar vroege indicaties van optredende gezondheidseffecten de mogelijkheid om tijdig personen met een verhoogde gevoeligheid op te sporen (21). Uitvoering van dit onderzoek vereist echter de beschikbaarheid van gestandaardiseerde testmethoden met inzicht in de gevoeligheid, specificiteit en gezondheidskundige betekenis van de te gebruiken

indicatoren. Helaas moet worden geconstateerd dat een dergelijk onderzoeksinstrumentarium waarmee effecten bij beroepsmatig geëxponeerden al in een vroeg stadium kunnen worden onderkend, nog maar zeer gebrekkig beschikbaar is. Dit geldt niet alleen voor neurotoxische functiestoornissen waarover ik eerder heb gesproken, maar evenzo voor effecten op bijvoorbeeld de lever, de nier, de huid, het respiratoire systeem en het erfelijk materiaal. Geen van de momenteel beschikbare methoden voor detectie van DNA-beschadigingen zoals metingen van chromosoomaberraties, "sister chromatid exchanges", "unscheduled DNA-synthesis", het optreden van micro-nuclei in lymfocyten en bacteriële mutageniteitstesten, verschaffen een kwantitatief inzicht in het risico op kankervorming. Aan bestaande onderzoeksmethoden van het zenuwstelsel en overige organen kleven vergelijkbare tekortkomingen. Naar mijn oordeel kunnen dan ook vraagtekens worden geplaatst bij de waarde van een groot deel van het huidige routinematige screeningsonderzoek bij beroepsmatig geëxponeerden. Verwerven van inzicht in de betekenis van geselecteerde indicatoren en de relevantie voor de gezondheid van afwijkende waarden is een eerste vereiste.

Des te verheugender zijn daarom enkele veelbelovende perspectieven die het onderzoek op dit terrein de afgelopen jaren reeds heeft opgeleverd. Te noemen is in dit verband de ontwikkeling van immunochemische methoden waarmee met behulp van monoclonale antilichamen en met de inzet van geavanceerde beeldbewerkingstechnieken, zeer specifiek en gevoelig DNA-beschadigingen kunnen worden gemeten (37, 38, 39). Een van de volgende stappen is het nagaan van de gezondheidskundige betekenis van DNA-schade. Hierbij gaat het om vaststelling van de relatie tussen genetische beschadiging en kankervorming en met name de rol die de aard, locatie en persistentie van de DNA-lesie speelt in het initiatieproces van de chemische carcinogenese. Op basis van deze inzichten kan met behulp van biomonitoring een gefundeerd oordeel worden

gegeven over het risico op kankervorming. Het onderzoek van de afgelopen jaren wijst op een mogelijk belangrijke rol van DNA-adducten op zeer specifieke plaatsen in zgn. proto-oncogenen.

Een zelfde ontwikkeling doet zich voor in het onderzoek naar methoden voor vroegdiagnostiek van neurotoxische functiestoornissen. In samenwerking met onderzoeksgroepen in binnen- en buitenland wordt door het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO gewerkt aan de ontwikkeling en standaardisatie van een aantal nieuwe en veelbelovende testmethoden. Hiertoe behoren methoden om stoornissen in motorische en mentale vaardigheden en in het geheugen en gedrag te kunnen registreren. Teneinde inzicht te krijgen in de gezondheidskundige betekenis van de gekozen vroegdiagnostische indicatoren vindt dit onderzoek plaats in samenhang met gedragstoxicologisch en neurochemisch onderzoek bij proefdieren. Bestudeerd worden onder meer het transport- en biotransformatiemechanisme van stoffen in de hersenen; de mogelijke rol hierbij van carriers zoals transthyretine (TTR); de inductie van locale veranderingen in het energiemetabolisme en de invloed van stoffen op neurotransmittersystemen. In recent onderzoek werd door onderzoekers van het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO verrassenderwijs een hoge bindingsaffiniteit van diverse neurotoxische stoffen met de schildklierhormooncarrier TTR vastgesteld.

Het onderzoek naar bruikbare en interpreteerbare diagnostische criteria beperkt zich overigens niet tot het erfelijk materiaal en het zenuwstelsel maar strekt zich ook uit naar andere organen zoals de huid en de longen. In dit verband zou ik willen wijzen op een tweetal nog in ontwikkeling verkerende methoden voor het waarnemen van lichte huidirritaties die elk gebruik maken van een verschillend criterium. De "laserdoppler-meting" bepaalt de huiddoorbloeding, terwijl met de "evaporimeter" het vochtverlies van de huid wordt gemeten. Wellicht dat beide methoden ook bruikbaar zullen

blijken voor beoordeling van een verhoogde gevoeligheid van de huid voor irritantia.

Ook lijkt het uitvoerbaar om een eenvoudig toepasbare immuno-assay te ontwikkelen voor toepassing in het kader van het gericht bedrijfsgezondheidskundig onderzoek, waarmee met behulp van monoclonale antilichamen werknemers routinematig kunnen worden gescreend op een partiële alpha<sub>1</sub>-antitrypsinedeficiëntie. Op deze wijze is het mogelijk om voor personen met een verhoogd risico op respiratoire aandoeningen bij blootstelling aan irritantia, tijdig de nodige voorzorgsmaatregelen te treffen.

## 7. TOT SLOT

In mijn rede heb ik U een indruk willen geven van de aanmerkelijke leemten in onze kennis over de gezondheidsrisico's die werknemers lopen ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen. Tevens ben ik ingegaan op een aantal gewenste ontwikkelingen in de arbeidstoxicologie die naar mijn oordeel uitzicht bieden op verbetering van het inzicht in deze gezondheidsrisico's. Het is verheugend dat door de instelling van de nieuwe leerstoel Arbeidstoxicologie ook de Erasmus Universiteit aan deze ontwikkelingen zal gaan bijdragen. Men kan zich er wellicht achteraf over verbazen dat uitgerekend aan de universiteit in een regio waar de beroepsbevolking meer dan elders in ons land met chemische stoffen te maken heeft, zo lang een leerstoel Arbeidstoxicologie heeft ontbroken.

Binnen het brede veld van de arbeidstoxicologie zal door de leerstoel prioriteit worden gegeven aan onderzoek naar de invloed van chemische stoffen op het zenuwstelsel en het immuunsysteem met name in relatie tot de huid. Hierbij hoop ik er in te zullen slagen goede werkrelaties op te bouwen met andere instituten en onderzoeksgroepen binnen de universiteit, in welk verband ik vooral ook de klinische groepen zou willen noemen. Het belang van een

hechte samenwerking met disciplines op arbeidsgesondheidskundig gebied heb ik U reeds toegelicht. Recentelijk is om deze reden besloten tot de oprichting van het Instituut Arbeid en Gezondheid waarbinnen de leerstoel Arbeidstoxicologie en het vroegere Instituut Bedrijfsgezondheidszorg, organisatorisch zijn samengebracht. De bijzondere relatie van de leerstoel met het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO biedt unieke mogelijkheden voor een nauwe aansluiting bij het aldaar lopend onderzoek. In wat ruimer verband valt een samenwerkingsconcentratie op het terrein van de arbeidstoxicologie te voorzien tussen de Erasmus Universiteit Rotterdam, het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO, de Rijks Universiteit Leiden en de Universiteit van Amsterdam.

Naast het opbouwen van samenwerkingsverbanden met onderzoeksgroepen binnen en buiten de universiteit zal door mij worden gestreefd naar goede contacten en relaties met bedrijfsgezondheidsdiensten in de regio Rotterdam. Ik spreek de hoop uit dat hieruit op den duur een voor deze diensten waardevolle, ondersteunende functie van de leerstoel zal voortvloeien.

Met de komst van de leerstoel is in het onderwijsprogramma voor medische studenten ook plaats ingeruimd voor de arbeidstoxicologie. Aangezien een groot deel van de artsen in hun beroepsuitoefening meer of minder frequent met arbeidstoxicologische aspecten wordt geconfronteerd lijkt me dat een gunstige ontwikkeling. Het verdient aanbeveling om de huidige bescheiden bijdrage aan het onderwijs in de komende jaren verder uit te bouwen.

Tenslotte wil ik mijn dank betuigen aan al diegenen die mijn benoeming hebben bevorderd.

Het Lorentz-van Itersonfonds TNO dank ik voor het instellen van de bijzondere leerstoel in de Arbeidstoxicologie.

De Faculteit en de Universiteit wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen door mij op deze post te benoemen.

TNO en met name het Medisch Biologisch Laboratorium ben ik erkentelijk voor de gelegenheid die mij is geboden om het bijzonder hoogleraarschap te aanvaarden.

De prettige wijze van samenwerking met de medewerkers van het Instituut voor Maatschappelijke Gezondheidszorg stel ik zeer op prijs. In het bijzonder wil ik mijn collega Paul van der Maas bedanken voor zijn inspanningen bij de verwezenlijking van de leerstoel.

Last but not least dank ik Nelly, mijn echtgenote voor haar kritische steun en inzet. Zonder haar zou dit alles niet mogelijk zijn geweest.

Dames en Heren toehoorders, ik dank U voor Uw aandacht.

## 8. LITERATUUR

- 1 Nieuwenhuis, D., Een vergeten hoofdstuk. Ed. S.L. van Looy, Amsterdam (1898).
- 2 Willems, J.H.B.M., De melding van beroepsziekten. Acad. proefschrift, Amsterdam (1987).
- 3 Willems, J.H.B.M., Beroepsziekten in het licht van de officiële cijfers. Over de onderregistratie van beroepsziekten in Nederland. Tijdschr. Soc. Gezondheidsz., 63, 402-409 (1985a).
- 4 Brooks, J., Occupational illness data collection: fragmented, unreliable, and seventy years behind communicable disease surveillance. U.S. Government Printing Office, Washington, House Report, 98-1144 (1984).
- 5 Lahaye, D. en L. Heulens, Beroepsziekten in de chemie. Tijdschrift voor Arbowetenschap, 1, 7-11 (1988).
- 6 Datenquellen für Arbeitsepidemiologische Untersuchungen. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed., 2, 24-26 (1989).
- 7 Higginson, J. and C.G. Muir, The role of epidemiology in elucidating the importance of environmental factors in human cancer. Cancer detection and prevention, 1, 79-105 (1976).
- 8 Wynder, E.L. and G.B. Gori, Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. J. nat. Cancer Inst., 58, 825-832 (1979).
- 9 Bridport, K., P. Decoufle, J.F. Fraumeni, D.H. Hoel, R.N. Hoover, D.P. Rall, U. Saffiotti, M.A. Schneiderman and A.C. Upton, Estimates of the fraction of cancer related to occupational factors. Report prepared by NCI, NIEHS and NIOSH-USA (1978).
- 10 Doll, R. and R. Peto, The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J. nat. Cancer Inst., 66, 1191-1308 (1981).

- 11 Roe, F.J.C., Occupational Cancer. Where now and where next? *Scand. J. Work. Environ. Health*, 11, 181-187 (1985).
- 12 Scheffers, T., G. Swaen en J. Stefelmans, Registratie van doodsoorzaken en de relatie met het beroep. *Arbeidsomstandigheden*, 63, 661-665 (1987).
- 13 Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg. Directoraat-Generaal van de Arbeid, Publ. reeks S 30.
- 14 Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria; Report on a joint WHO/Nordic Council of Ministers Working Group, Copenhagen 10-14 June (1985).
- 15 Buxton, P.K., The British occupational hygiene society annual conference 1986 Session II: Occupational skin diseases. *Ann. Occup. Hyg.* 31, 95-98 (1987).
- 16 Kanerva, L., T. Estlander and R. Jolanski, Occupational skin disease in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 60, 89-94 (1988).
- 17 Notten, W.R.F., Normen voor het werken met chemische stoffen. *T. Soc. Geneesk.*, 57, 516-529 (1979).
- 18 Zielhuis, R.L., Total exposure and workers health. *Ann. Occup. Hyg.*, 29, 463-475 (1985).
- 19 Advies inzake uitgangspunten voor normstelling. Gezondheidsraad-rapport (1985).
- 20 Genderen, H. van, Workshop on new approaches in extrapolation procedures and standard setting for noncarcinogenic substances in human exposures: General conclusion of the Chairman. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 8, 431-436 (1988).
- 21 Notten, W.R.F., R.F.M. Herber, W.J. Hunter, A.C. Monster and R.L. Zielhuis (Eds.), Health surveillance of individual workers exposed to chemical agents. *Suppl. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1988).
- 22 Sangster, B., Acute intoxicaties niet te verwaarlozen. In: *Arbovisie* nr. 4, 2-3 (1986).

- 23 Millar, J.D., Summary of "Proposed National Strategies for the Prevention of Leading Work-Related Diseases and Injuries, Part 1". *Am. J. Ind. Med.* 13, 223-240 (1988).
- 24 Advies Stimuleringsplan Toxicologisch Onderzoek. Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen, Februari 1986.
- 25 Beleidsnota 1989, Min. SoZaWe-Directoraat-Generaal van de Arbeid.
- 26 Zielhuis, R.L., Arbeidsgezondheidskundig veldonderzoek in de toekomst. *Arbovisie*, 5, 9-11 (1989).
- 27 Zielhuis R.L., De toekomst van de arbeidstoxicologie. *T. Soc. Gezondheidsz.*, 62, 568-572 (1984).
- 28 Robbins, A., New frontiers in occupational medicine. In: Rom W.N. (Ed.), *Environmental and occupational medicine*. Little Brown and Coy, Boston, 977-982 (1983).
- 29 Nationale MAC-lijst 1989., Arbeidsinspectie, P nr. 145.
- 30 Notten, W.R.F., B. Kulig, J.J. Kolk en A.G.J. de Koningh, Invloed van oplosmiddelen op het zenuwstelsel. *Arbovisie*, 2, 7-8 (1986).
- 31 Public Health Service: Occupational Safety and Health. In: *Promoting Health/Preventing Disease: Objectives for the Nation*. Department of Health and Human Services, Washington, DC, 39-43 (1980).
- 32 M.M.W.R., Leading Work-Related Diseases and Injuries. United States, *JAMA*, 255, 1552-1559 (1986).
- 33 Kowalczyk, G., Interpretation of toxicity data for worker protection. *Chemistry and Industry*, 680-682 (1985).
- 34 Omenn, G.S., Advances in Genetics and Immunology: The importance of basic research to prevention of occupational diseases. *Archives of Environm. Hlth.* 39, 173-182 (1984).



- 35 Vessel, E.G., Pharmacogenetic perspectives on susceptibility to toxic industrial chemicals. *Br. J. Ind. Med.*, 44, 505-509 (1987).
- 36 Ehrlicher, H., Bedeutung und Problematik der MAK-Werte. *Zentralblatt Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl*, 26, 25-32 (1976).
- 37 Notten, W.R.F., Biological monitoring of Carcinogens: its relevance for the assessment of occupational exposure and occupational cancer risk. In: *Methodology of assessment of occupational exposures to carcinogens in the context of epidemiological detection of cancer risks*. Report EEC workshop 1988, EUR 11810 EN (1989).
- 38 Baan, R.A., P.H.M. Lohman and A.M.J. Fichtinger-Schepman, Immunochemical approach to detection and quantification of DNA-adducts resulting from exposure to genotoxic agents. In: *Sorsa, H. and H. Norppa (Eds.), Monitoring of Occupational Genotoxicants*. New York, Alan R. Liss, 135 (1986).
- 39 Fichtinger-Schepman, A.M.J., P.H.M. Lohman and J. Reedijk, Detection and quantification of adducts formed upon interaction of diaminedichloroplatinum (II) with DNA, by anion-exchange chromatography after enzyme degradation. *Nucleic Acids Research*, 10, 5345 (1982).
- 40 Saracci, R., C. Hogstedt, T. Norseth and D.H. Wegman, Letter to the editor. *Scand. J. Work Environ. Health*, 12, 75-77 (1986).