

# Opname van polycyclische aromaten als gevolg van dermale blootstelling

F. J. Jongeneelen\*, J.G.M. van Rooij\*

## Summary

Exposure to chemicals in the occupational environment is controlled through the setting of air standards. The aim of this study was to quantify the importance of dermal exposure of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) among exposed workers.

In a pre-bake primary aluminum plant PAH are released. Main emission sources are mixing and baking of the anode (pasta plant and bakeoven) and pot relining services. Twenty workers in the anode production departments (pasta plant (N = 8) and bakeoven (N=5)) and the pot relining workshop (N = 7) were monitored during a period of 5 consecutive days. Dermal exposure sampling, personal air sampling and biological monitoring was performed. A single PAH, pyrene, was taken as the indicator compound. Dermal exposure of pyrene was monitored at three skin sites (fore-arm, jaw-neck and groin) using exposure pads as adsorbing pseudo skin and ranged up to 400 ng/cm<sup>2</sup>. Pyrene was measured in the breathing air samples and ranged up to 300 µg/m<sup>3</sup>. The internal dose was assessed utilizing the 1-hy-

droxypyrene concentration in pre- and post-shift urine samples. The concentration of 1-hydroxypyrene ranged up to 25 µmol/mol creatinine and an accumulation over the week was observed.

The variance of pyrene air concentration was not reflected in urinary 1-hydroxypyrene. The correlation between urinary 1-hydroxypyrene and pyrene in air was equal or lower than the correlation between 1-hydroxypyrene and pyrene on pads, both suggesting that dermal exposure contributes substantially to the body burden of pyrene.

## Inleiding

Grenswaarden voor luchtconcentraties op de werkplek zijn ingeburgerde normen en worden gebruikt bij de beoordeling van de mate van blootstelling. Op deze wijze wordt de inhalatoire opname van schadelijke stoffen tot het toelaatbare niveau beperkt. In de Nationale MAC-lijst (P 145) zijn stoffen die relatief gemakkelijk door de huid kunnen worden opgenomen aangeduid met een letter H. De criteria voor het toekennen van een H aan een stof zijn echter niet eenduidig. Zowel transdermale absorptie als dermale toxiciteit speelt een rol bij de toekenning. Er blijken grote internationale verschillen te zijn; binnen de EG heeft bijvoorbeeld Nederland aan 155 stoffen een H toegekend, terwijl Italië slechts 74 stoffen een H-indicatie heeft gegeven (Grandjean, 1990).

Een aanzienlijk aantal, vooral lipofiele stoffen zijn in staat om het stratum corneum te passeren en door te dringen tot de dermis. Vervolgens worden ze opgenomen in de capillaire huidcirculatie en kunnen via de bloedbaan worden getransporteerd naar andere organen en weefsels. Aldaar kan een schadelijke werking worden uitgeoefend. Dit betekent dat de feitelijke inwendige dosis veel hoger kan zijn dan op grond van luchtmetingen wordt verwacht.

Het toekennen van een H-indicatie aan een stof is een nogal primitieve wijze van normeren, aangezien huidabsorptie geen binair proces is, maar meer een gradueel proces, zodat in meer of mindere mate huidabsorptie optreedt. Duidelijke criteria voor de onderbouwing van de H-indicatie zijn er niet. Recentelijk zijn er door Fiserova-Bergerova e.a. (1990) criteria voorgesteld om te komen tot een beter onderbouwde H-indicatie. Zij stelden voor om huidpenetrerende stoffen een H-indicatie te geven als de lichaamsdosis 30% hoger is dan die, die bereikt wordt

als gevolg van alleen inademing van de stof bij de MAC-concentratie. Voor vooral weinig vluchtige verbindingen kan dermale blootstelling een aanzienlijke bijdrage leveren aan de lichaamsdosis.

De feitelijke bijdrage van dermale blootstelling op de werkvloer wordt bepaald door:

1. Huidpenetratiesnelheid van de stof.
2. Grootte van besmet oppervlak.
3. Mate van besmetting.
4. Besmettingsduur.

De huidpenetratiesnelheid kan worden gekarakteriseerd door een 'dermal penetration flux' in mg/cm<sup>2</sup>\*uur.

De onbedekte huid kan worden besmet door depositie en/of contactbesmetting en de bedekte huid kan indirect worden gecontamineerd door het dragen van reeds verontreinigde kleding of onderkleding (Kandus et al 1972, Jach & Masek 1973).

Naar de grootte van het besmet oppervlak en de mate van huidbesmetting van werknemers is, behalve onder de groep die werkt met pesticiden, nog weinig onderzoek gedaan. Slechts enkele explorerende studies bij asfalteerders, dakdekkers en rubberindustrie-arbeiders zijn verricht (Wolff et al 1982, Jongeneelen et al 1988, Kromhout et al 1989, Herbert et al 1990).

Biologische monitoring kan worden gebruikt om de totale inwendige dosis te meten zonder dat blootstellingsroutes kunnen worden onderscheiden. Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's) zijn weinig vluchtige verbindingen waarvan bekend is dat zij via de huid kunnen worden opgenomen (Wheeler et al 1981, Sanders et al 1984, Storer et al 1984).

Ons onderzoek is gericht op het kwantificeren van omvang van huidopname van PAK's bij werknemers. In dit artikel wordt de bijdrage van huidblootstelling aan de lichaamsdosis van werknemers in een primaire aluminium-fabriek besproken.

\* Vakgroep Toxicologie, KU Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 080-616366, fax: 080-540576.

## Onderzoekopzet en methoden

Aluminium wordt gewonnen door elektrolytische reductie in met koolstofmantels gevulde cellen ('pots'). De koolstoflaag dient als kathode. Koolstofanodes bevinden zich in de gesmolten bovenlaag van aluminiumoxyde en cryoliet. In het geval van een aluminiumfabriek van het 'pre-bake proces' type, wordt de grondstoffen voor de anode in de anodepastafabriek gemengd, daarna worden de anodes gevormd en vervolgens gebakken in de bakoven voordat zij als koolstofanode gebruikt worden in de elektrolyse. Bij de productie van anodes en bij het aanbrengen van een nieuwe koolstoflaag in de pot kunnen PAK's vrijkomen uit de grondstof koolteerpek.

Twintig werknemers van de anodepastafabriek (N = 8), bakoven (N = 5) en potvernieuwing (N = 7) waren betrokken bij het onderzoek. Er werd gebruik gemaakt van in ons laboratorium ontwikkelde 'pads' (Jongeneelen et al 1988), die als een soort pseudo-huid op enkele plaatsen werd aangebracht om de contaminatie te meten. Gedurende 5 achtereenvolgende dagen werden pads aangebracht op het lichaam en werden ademzoneluchtmonsters genomen. Pyreen werd gebruikt als gidsstof voor de groep PAK's. De interne dosis werd vastgesteld aan de hand van 1-hydroxypyreen in urine. De medewerkers van de gieterij (= controlegroep, N = 32) leverden een voorwerk- en een nawerk urinemonster op resp. dag 1 en dag 5.

### Pads

Een pad is gemaakt van flexibel polypropyleen ( $\varnothing$  50 mm) en kan op de huid worden geplakt. In het midden is een kleine opening ( $\varnothing$  18 mm) die het feitelijk monsterop-

poriegrootte 0.8  $\mu\text{m}$ , werd geëxtraheerd en geanalyseerd op pyreen met behulp van HPLC (Van Rooij et al 1991).

### Biologische monitoring

Dagelijks werd direct vóór en onmiddellijk na het werk een urinepotje gevuld. De urinemonsters werden bij  $-18^\circ\text{C}$  bewaard. Het totaal van vrije en geconjugeerde 1-hydroxypyreen werd met HPLC gemeten na enzymatische hydrolyse en kolomextractie (Jongeneelen et al 1987).

### Statistische analyses

Verbanden werden met parameter vrije toetsen onderzocht. Als een waarde onder de detectiegrens lag, werd ten behoeve van de statistische bewerking  $0.5 \times$  detectiegrens gehanteerd. De samenhang van lucht-, huid- en urinemetingen werd voor elke dag berekend met de Spearman correlatietoets. De mediane waarde van de 5 meetdagen is gepresenteerd.

## Resultaten

### Huidbesmetting

De besmetting van de huid van de werknemers met pyreen ligt in de orde grootte van enkele  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  tot enkele  $\text{ng}/\text{cm}^2$  en is samengevat weergegeven in tabel 1. De tabel toont verschillen per lichaamsregio en per fabriek. Zoals verwacht bleken de onbedekte delen van de huid meer verontreinigd, maar ook onder werkkleding op het dijbeen bleek besmetting meetbaar.

**Tabel 1. Besmetting van de huid met pyreen van 20 werknemers gemeten op 5 achtereenvolgende dagen op 3 plaatsen in  $\text{ng}/\text{cm}^2$  (mediaan van geometrisch gemiddelde van 5 dagen en tussen haakjes de laagste en hoogste waarde)**

Fabriek	Lichaamsregio		
	pols	kaaklijn	lies
Anodepastafabriek	54 (5.9-250)	22 (5.2-193)	11 (< dg -78)
Bakoven	45 (16 -159)	33 (11 -117)	12 (< dg -22)
Potvernieuwing	145 (19 -373)	46 (6 -166)	30 (4.2-106)

\* < dg = onder detectiegrens

**Tabel 2. Pyreen in de ademzone van 20 werknemers gemeten op 5 achtereenvolgende dagen (mediaan van geometrische gemiddelde van 5 dagen en tussen haakjes de laagste en hoogste waarde)**

Fabriek	Pyreen in $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Anodepastafabriek	5.6 (0.3-318 )
Bakoven	1.1 (0.1- 3.4)
Potvernieuwing	50.7 (0.2-223 )

pervlak vormt. Een uitgebreide beschrijving is elders gepubliceerd (Jongeneelen et al 1988). Op drie plaatsen (kaaklijn, pols en lies) werd aan het begin van de dienst een pad aangebracht. Na de dienst werd de pad verwijderd en ingepakt in aluminiumfolie. De pads werden geëxtraheerd en geanalyseerd op pyreen met HPLC (Van Rooij et al 1991).

### Ademzone luchtmetingen

Stofmonsters in de ademzone werd genomen met PAS-6 monsterkoppen en draagbare pompen. Het PTFE-filter,

### Luchtmetingen

De pyreenconcentratie in de ademzone varieerde van 0.1-318  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . De hoogste luchtconcentraties werden in de potvernieuwing gemeten. De pyreenluchtconcentraties zijn per fabriek weergegeven in tabel 2. Er werden grote verschillen tussen de fabrieken waargenomen.

### Biologische monitoring

De concentratie 1-hydroxypyreen in de urine van de controlegroep varieerde van 0.11 tot 1.5  $\mu\text{mol}/\text{mol}$  creatinine, die van de blootgestelde groep van 0.17 tot 26.9.

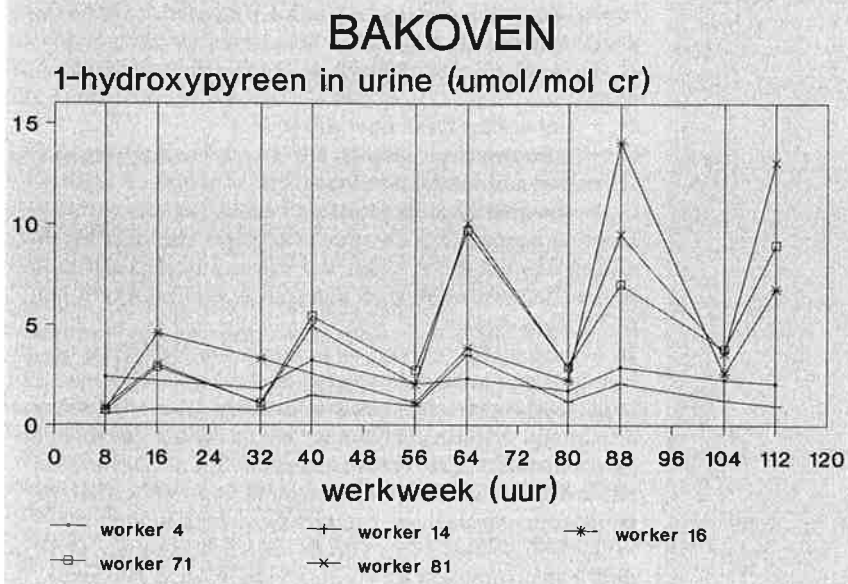
Het verloop van de urineconcentratie over de week wordt geïllustreerd aan de hand van de resultaten van de 5 bakovenmedewerkers (figuur 1). De urinespiegels van de medewerkers van de 2 andere fabrieken tonen eenzelfde beeld; stijging van urineconcentratie in de week. In tabel 3 is per fabriek de voorwerk-dag-1 en nawerk-dag-5 waarde gegeven. Op één persoon na werd voor alle medewerkers een matige tot forse stijging van 1-hydroxypyreen over de werkweek gevonden.

De controlegroep laat weliswaar een zeer geringe stijging van 1-hydroxypyreen in urine zien, maar het aantal perso-

nen met een daling over de week is vrijwel net zo groot als het aantal personen met een toename.

*Samenhang uitwendige blootstelling versus inwendige dosis*  
Aangezien de huidbesmetting slechts op drie plaatsen is gemeten, kan de totale huidblootstelling niet vastgesteld worden. Er is daarom geen nauwkeurige balans van opname van pyreen door longen en huid versus de uitscheiding van hydroxypyreen op te stellen. De samenhang tussen uitwendige blootstelling en inwendige dosis is daarom onderzocht met correlatie-analyse. Daar de uit- ▶

**Figuur 1. Verloop van hydroxypyreen in urine over een 5-daagse werkperiode van bakovenmedewerkers**



**Tabel 3. 1-Hydroxypyreen in urine van 20 werknemers in  $\mu\text{mol/mol creat}$  (geometrisch gemiddelde en tussen haakjes de laagste en hoogste waarde)**

Fabriek	Voorwerk dag 1	Nawerk dag 5	Toename over week
Anodepastafabriek	0.58 (0.17-1.7)	3.0 (1.6 - 7.4)	2.3 ( 1.0- 5.7)
Bakoven	0.94 (0.56-2.4)	4.4 (1.0 -13.1)	4.0 ( -0.3-12.2)
Potvernieuwing	0.53 (0.23-1.3)	6.0 (1.9 -12.2)	4.5 ( 0.6-11.7)
Gieterij	0.32 (0.11-1.4)	0.5 (0.17- 1.5)	0.2 ( -1.0- 1.3)

**Tabel 4. Spearman correlatiecoëfficiënten van uitwendige blootstelling en inwendige dosis van pyreen. In de eerste twee kolommen is de mediaan gegeven van de correlatiecoëfficiënten van de 5 meetdagen, in de laatste kolom is de coëfficiënt van weekgemiddelde gegevens weergegeven**

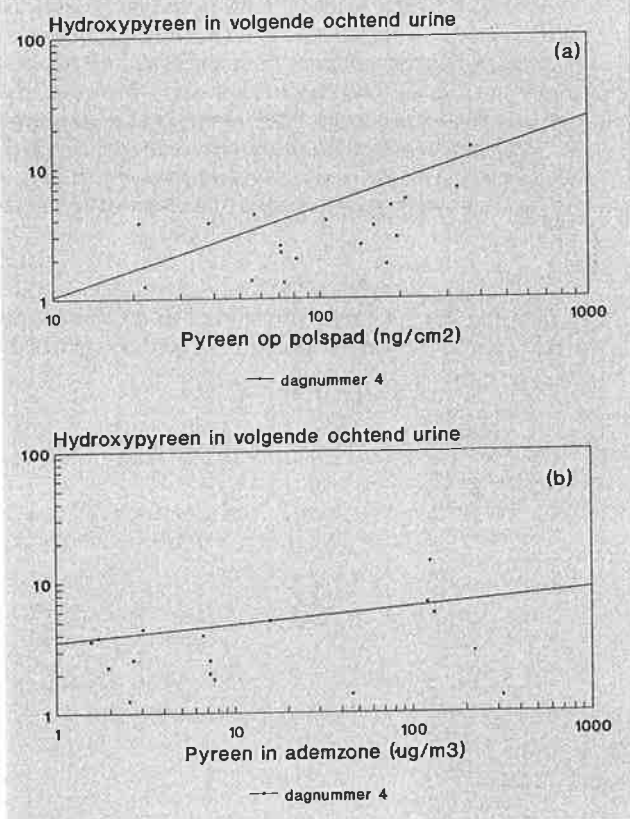
Uitwendige blootstelling	Inwendig (1-hydroxypyreen in urine)		
	eindwerk	voorwerk dag erna	toename over werkweek
pyreen in lucht	0.25	0.47	0.18
pyreen op pols	0.40	0.50	0.30
pyreen op kaaklijn	0.47	0.32	0.28
pyreen op lies	0.49	0.51	0.28

scheiding van de metaboliet van pyreen achterloopt op de blootstelling, werd de 1-hydroxypyreenconcentratie van twee verschillende tijdstippen gebruikt namelijk:

1. onmiddellijk na het werk en
2. direct voor het werk van de volgende ochtend.

Per dag werd de correlatiecoëfficiënt berekend. De gemiddelde waarde van de vijf meetdagen is in tabel 4 gegeven. In figuur 2 is de samenhang van enerzijds huidbesmetting versus urineconcentratie en anderzijds luchtconcentratie versus urineconcentratie van de vierde dag grafisch weergegeven.

**Figuur 2. Samenhang tussen padbesmetting en urineconcentratie (figuur a,  $r_s = 0.11$ ) en samenhang tussen luchtconcentratie en urineconcentratie (figuur b,  $r_s = 0.52$ ) op de vierde meetdag**



Daarnaast werd het verband onderzocht met de over vijf meetdagen gemiddelde gegevens. Het resultaat is eveneens weergegeven in tabel 4.

De gegevens tonen dat huidbesmetting even sterk tot beter samenhangt met inwendige dosis als de luchtconcentratie.

### Discussie

De tabellen 1 en 2 laten zien dat de variaties in luchtconcentratie tussen de fabrieken veel groter zijn, dan de variatie in huidbesmetting. Bij de medewerkers van de potvernieuwing werden 10-50 × hogere luchtconcentraties en 2-3 × hogere huidcontaminatie gemeten dan in de anodepastafabriek en in de bakoven. De urinespiegels van de medewerkers potvernieuwing zijn echter maar 1.2-2 × hoger (tabel 3). Het lijkt erop dat invloed van de variatie van de luchtconcentratie op de urinespiegel niet zo groot is. Dit suggereert een beperkte betekenis van de luchtconcentratie als verklaring voor de lichaamsdosis. Eenvoudige berekeningen ondersteunen de veronderstelling dat de dermale blootstelling substantieel is: de

dagelijkse via de longen opgenomen dosis pyreen bij een concentratie van  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , een ademminuutvolume van 20 l/min en een retentie van 50% en het gedeelte van het pyreen dat in de gasfase voorkomt (ca. 40%, Bjorseth 1980) =

$$[C] \cdot \text{AMV} \cdot T \cdot R \cdot 1/\text{PM} = 10 \cdot 0.020 \cdot 480 \cdot 0.5 \cdot 1/0.6 = 83 \mu\text{g},$$

waarin

[C] = concentratie pyreen in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

AMV = ademminuutvolume in  $\text{m}^3/\text{min}$

T = tijd in minuten

R = retentie in luchtwegen

PM = deel pyreen in aerosolvorm

De gemiddelde huidoppervlakte = ca.  $1.9 \text{ m}^2$ , waarvan naar schatting  $1.7 \text{ m}^2$  bedekt is. Uit tabel 1 blijkt dat op de bedekte huid gemiddeld ca.  $15 \text{ ng}/\text{cm}^2$  wordt aangehouden en op de onbedekte huid ca.  $70 \text{ ng}/\text{cm}^2$ . De dagelijkse huiddosis =

$$H_o \cdot C_o + H_b \cdot C_b = 2,000 \cdot 70 + 17,000 \cdot 15 = 395 \mu\text{g},$$

waarin

$H_o$  = onbedekte huidoppervlakte ( $\text{cm}^2$ )

$C_o$  = specifieke huidbesmetting onbedekte huid ( $\text{ng}/\text{cm}^2$ )

$H_b$  = bedekte huidoppervlakte ( $\text{cm}^2$ )

$C_b$  = specifieke huidbesmetting bedekt ( $\text{ng}/\text{cm}^2$ )

Door de aannames is de nauwkeurigheid van deze berekeningen niet erg groot, maar wel wordt duidelijk dat huidbesmetting wezenlijk is en aanzienlijk kan bijdragen aan de lichaamsdosis.

In het algemeen verloopt de opname van stoffen als oplosmiddelen via de luchtwegen iets sneller dan via de huid. PAK's echter zijn zowel in de lucht als op de huid niet uitsluitend vrij aanwezig, maar ook gedeeltelijk gebonden aan koolstofdeeltjes. Het is niet duidelijk in hoeverre dit van invloed is op de opnamesnelheid van PAK's. Een ongelijke opnamesnelheid van luchtwegen en huid is van invloed op de resultaten van de correlatie-analyse. Om deze reden en omdat de eliminatie halfwaardetijd van hydroxypyreen in urine 6-35 uur is (Jongeneelen et al, 1990), is voor het onderzoek naar de samenhang 'lucht-urine' en 'huid-urine' de urineconcentratie van verschillende momenten genomen.

Tabel 4 laat zien dat de urineconcentratie sterker samenhangt met de besmetting van pols dan met de luchtconcentratie. Een sterke onderlinge afhankelijkheid tussen luchtconcentratie en huidbesmetting kan een vertekening geven. De samenhang blijkt echter niet groot:

$$r_{\text{lucht-pols}} = 0.59, r_{\text{lucht-kaaklijn}} = 0.26, r_{\text{lucht-lies}} = 0.36.$$

Dit toont aan dat het effect van autocorrelatie slechts in beperkte mate optreedt.

Het belang van dermale opname is onderzocht door middel van correlatie-analyse. Met deze methode wordt alleen de samenhang en niet het relatieve gewicht van elk van beide blootstellingsroutes vastgesteld. Het ware beter om met multiple regressie-analyse het relatieve gewicht van beide blootstellingsroutes te onderzoeken. Onze gegevens lieten een dergelijke analyse niet toe omdat de besmetting van de totale lichaamshuid niet bekend is. Meervoudige regressie-analyse met de urineconcentratie als afhankelijke variabele en luchtconcentratie en polspadbesmetting als twee bepalende variabelen gaf door de lage verklaarde variantie weinig extra informatie; mogelijk is polspadbesmetting een slechte maat voor totale dermale blootstelling of zijn interindividuele verschillen erg groot.

Onderzoek naar de mate van dermale blootstelling bij andere beroepsgroepen als asfalteerders (Jongeneelen et al 1988), rubberwerkers (Kromhout et al 1988) en dakdekkers (Herbert et al 1990), laat zien dat de dermale besmetting ook bij andere beroepsgroepen aanzienlijk kan zijn en dat er sprake is van huidresorptie.

Op dit moment wordt onderzocht of de pad als meet-

methode voor dermale blootstelling een valide methode is. Ook wordt de omvang van de huidbesmetting van werknemers – zowel in de zin van besmet oppervlak als in de zin van mate van besmetting – exacter in kaart gebracht door het lichaam in 6 regio's te verdelen en deze alle 6 te demonsteren.

Ondanks deze nog te verrichten onderzoeken is al zoveel bekend over de omvang van de opname van PAK's als gevolg van dermale blootstelling op de werkplek, dat meer aandacht hiervoor nodig is. Een H-indicatie toevoegen aan de MAC voor koolteer en -pek is daarbij een eerste stap.

### Naschrift

De bijdrage van André Dijkmans, Aart de Loeff, Dries Mutsaerts en Bernhard Verhage aan de voorbereiding en uitvoering van de veldstudie wordt gaarne vermeld. Het onderzoek werd uitgevoerd met financiële steun van de EG, contractnr. EGKS 7280/01-002.

### Literatuur

- Bjorseth, A., Bjorseth, O. en Fjedstad, F.E.; PAH in the work atmosphere I. Determination in an aluminum reduction plant. *Scand J Work Environ Health* 4: 212-223 (1978).
- Fiserova-Bergerova, V., Pierce, J.T. and Droz, P.O.; Dermal absorption potential of industrial chemicals; criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17; 617-635 (1990).
- Grandjean, P.; Skin penetration: hazardous chemicals at work. Taylor & Francis, London (1990), p. 22.
- Herbert, R., Marcus, M., Wolff, M.S. et al; Detection of adducts of DNA in white blood cells of roofers by <sup>32</sup>P-postlabeling. *Scand J Work Environ Health* 16: 135-143 (1990).
- Jach, Z., Masek, V.; Elimination of benzo(a)pyrene from the underwear worn by workers in a pitch manufacturing plant. *Zbl. Arbeitsmed.* 23; 143-148 (1973).
- Jongeneelen, F.J., Bos, R.P., Anzion, R.B.M., Theuws, J.L.G., Henderson, P.Th.; Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons; metabolites in urine. *Scand J Work Environ Health* 12: 137-143 (1986).
- Jongeneelen, F.J., Anzion, R.B.M., Henderson, P.Th.; Determination of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. *J. Chromatogr.* 413: 227-232 (1987).
- Jongeneelen, F.J., Scheepers, P.T.J., Groenendijk, A. et al; Airborne concentrations, skin contamination and urinary metabolite excretion of PAH among exposed workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 49: 600-607 (1988).
- Jongeneelen, F.J., Leeuwen, F.E. van, Oosterink S. et al; Ambient and biological monitoring of cokeoven workers; determinants of the internal dose of PAH. *Br J Ind Med.* 47: 454-461 (1990).
- Kandus, J., Masek, V., Jack, Z.; Determination of the content of benzo(a)pyrene of workers clothes and underclothing in a pitch manufacturing plant. *Zbl. Arbeitsmed.* 22: 138-141 (1972).
- Kromhout, H., Ikink, H., Haan, W. de, Koppejan, J., Bos, R.; The relevance of the cyclohexane soluble fraction of rubber dusts and fumes for epidemiological research in the rubber industry. In: *Progress in epidemiology*. Eds: Hogstedt & Reuterwall. 387-390 (1988).
- Rooij, J.G.M. van, Bodelier-Bade, M.M., Loeff, A.J.A. de, Dijkmans, A.P.G., Jongeneelen, F.J.; Dermal exposure to PAH among primary aluminum workers. Aangeboden ter publikatie (1991).
- Sanders, C.L., Skinner, C., Gelman, R.A.; Percutaneous absorption of benzo(a)pyrene and dimethylbenz(a)anthracene in mice. *Environ Res.* 33; 353-360 (1984).
- Storer, J.S., Deleon, I., Millikan, L.E., Laseter, J.L. & Griffing, G.; Human absorption of crude coal tar products. *Arch Dermatol* 120: 874-877 (1984).
- Wheeler, L.A., Saperstein, M.D., Lowe, N.J.; Mutagenicity of urine from psoriatic patients undergoing treatment with coal tar and ultra-violet light. *J. Invest. Dermatol.* 77; 181-185 (1981).
- Wolff, M.S., Taffe, B., Boesch, R.R., Selikoff, I.J.; Detection of polycyclic aromatic hydrocarbons in skin oil obtained from roofing workers. *Chemosphere* 11: 337-347 (1982). ■