

Beoordelen van beroepsmatige blootstelling aan chronisch toxische stoffen met of zonder drempeldosis via een 8-uurs MAC

Marquart, J.¹, Scheffers, T.M.L.²

Samenvatting

Bij blootstelling aan chronisch toxische stoffen negeert de huidige toetsing aan de MAC de cumulatieve dosis waarop de MAC in het algemeen is gebaseerd. Zelfs indien er een overschrijdingskans van maximaal 5% wordt aangehouden. De meest voorzichtige methode om hier wel rekening mee te houden is via een correctiefactor op de 8-uurs MAC. Bij gelijksoortige arbeid is de blootstelling te beschrijven met de log-normale verdeling en is dus het 95-percentiel via de spreiding (GSD) gerelateerd aan het rekenkundig gemiddelde. Het lange duur gemiddelde van de 8-uurs meetwaarden, de maat voor de cumulatieve dosis, is minstens een factor 2,5 lager dan het 95%-tiel bij een GSD tussen 2 en 13. Op grond van bovenstaande kan een eenmalige overschrijding van minder dan 2,5 maal de MAC van een chronisch toxische stof gebruikt worden als een signaal functie voor nader onderzoek. Een eenmalige overschrijding van 2,5 maal de MAC kan duiden op een calamiteit of een structureel foute arbeidssituatie. Overschrijdt het rekenkundig gemiddelde de MAC dan duidt dit op een verhoogd risico en een structureel foute arbeidssituatie.

Summary

Testing exposure compliance for chronic toxic substances by forbidding single exceedance of the eight hours limit or by limiting the exceedance fraction at 5%, ignores the cumulative dose on which the limit is based. This is done, by using the fact that occupational exposure is generally lognormally distributed. An equation relates the 95-percentile of the distribution to the arithmetic average. With this equation it is calculated that the long term average is at least a factor of 2.5 below the limit, if less than 5% of the 8-hour values are above the limit and the GSD is between approximately 2 and 13. A single exceedance of the limit should be considered as a sign for further investigation while an exceedance of 2.5 times the limit may be interpreted as structural non-compliance situation.

Inleiding

Het is algemeen aangenomen en geaccepteerd (Marquart et al. 1999) dat voor chronische effecten het risico vooral gerelateerd is aan de totale cumulatieve dosis. Voor stochastisch genotoxische carcinogenen is deze aanname de basis van de afleiding van de grenswaarden, die samenhangen met het verbods- en streefrisico. Voor niet stochastisch genotoxische stoffen is dit een uit theoretisch oogpunt bruikbare aanname, die echter niet expliciet in de regelgeving is vastgelegd. Ook is aangegeven dat er in principe vier manieren zijn om met deze redelijke aanname rekening te houden in de afleiding van normen:

1. Normeren op dosis;
2. Normeren via grenswaarden met een lange middellingsduur, meestal in de praktijk gebracht via methode 3;
3. Normeren door het gemiddelde van 8-uurs waarden

onder een lange termijn grenswaarde te houden (Scheffers 1999);

4. Normeren door de individuele 8-uurs concentratie te limiteren op een niveau die bij dagelijkse blootstelling overeenkomt met het risico waarvoor de stof genormeerd is.

In deze publicatie wordt mogelijkheid 4 kwantitatief uitgewerkt. Daarbij wordt aangegeven welke te handhaven 8-uurs waarde past bij welke lange termijn gemiddelde blootstelling en hoeveel extra veiligheid wordt ingebouwd door de lange termijn gemiddelde waarde zonder meer als niet te overschrijden 8-uurs waarde te gebruiken.

Methoden

De onderzochte mogelijkheid is gebaseerd op twee uitgangspunten:

1. Het risico is lineair afhankelijk van de dosis ($c \cdot t$);
2. De blootstellingswaarden over 8-uur zijn lognormaal verdeeld.

Het eerste uitgangspunt wordt expliciet gehanteerd bij de normstelling voor stochastisch genotoxische carcinogenen (GR, 1996). Het is ook het uitgangspunt bij blootstelling aan straling (Zwaard, 1998). Ook voor andere chronische effecten dan kanker is het een algemeen geaccepteerd en redelijk uitgangspunt (Rappaport, 1991). De mogelijke consequenties van dit uitgangspunt voor het stellen en gebruiken van normen zijn aangegeven in een andere publicatie (Marquart en Scheffers, 1999).

De belangrijkste consequentie is, dat de (rekenkundig) gemiddelde blootstelling over het hele arbeidsleven bepalend is voor het risico. Om onder een bepaald risiconiveau te blijven, moet dan ook dat gemiddelde onder een bepaalde waarde blijven, namelijk onder de dosis, die met het risico samenhangt, gedeeld door de duur van een arbeidsleven. Overschrijdingen van de gemiddelde blootstelling zijn mogelijk zonder een verhoogd risico te geven, mits er voldoende lang blootstelling aan lagere waarden optreedt (zie ook Riediger, 1986).

In een rapport over piekblootstelling voor carcinogenen met lineair vastgestelde risico limieten motiveert de Gezondheidsraad (Gr 1994) haar advies over de risico's van eenmalige piekblootstelling (maximaal 24 uur) juist op grond van een mogelijk ander werkingsmechanisme. Deze verder nergens gehanteerde redenering wordt hier buiten beschouwing gelaten.

Het tweede uitgangspunt wordt in allerlei publicaties onderbouwd, hoewel niet elke onderzochte set metingen zich door een log-normale verdeling laat beschrijven (o.a. Hines en Spear, 1984, Kromhout e.a., 1987). Het is echter vrij algemeen de meest geaccepteerde aanname over de verdeling van blootstellingswaarden in de arbeidshygiëne, die ook werd gebruikt in uitgebreide studies naar variatie in blootstelling in groepen werkers (Rappaport e.a., 1993, Kromhout e.a., 1993).

Voor deze publicatie is de aanname van belang, omdat hij het mogelijk maakt een relatie te berekenen tussen de langdurig gemiddelde blootstelling en de hoge waarden uit de verdeling van kortdurende blootstellingswaarden.

Een nadeel van dit tweede uitgangspunt is echter dat er altijd een (zeer kleine) kans op zeer hoge waarden wordt berekend. Daardoor is het praktisch niet mogelijk om te stellen dat alle waarden van de verdeling onder een bepaalde grens zullen blijven. Als er maar genoeg metingen worden gedaan in een situatie met een werkelijk log-normale verdeling, vind je per definitie ooit een waarde boven de grens (Rappaport, 1991). Dit wordt in de praktijk opgelost door te stellen, dat slechts een zeer klein aantal waarden theoretisch boven de betreffende grens mag uitkomen. Anderzijds kunnen de verdelingen waarschijnlijk nooit perfect log-normaal zijn, omdat er ook fysische grenzen aan de hoogte van blootstelling zijn. Zo wordt de concentratie aan damp van een stof begrensd door de dampspanning van de stof in de gegeven situatie. Bij concentraties boven de verzadigde dampspanning gaat de stof condenseren op oppervlakken in de ruimte en de concentratie in de lucht neemt niet tot in het oneindige toe. Voor styreen (dampspanning ongeveer 600 Pa bij 20 °C) kan bijvoorbeeld berekend worden dat bij een GM van 50 en een GSD van 5 de kans op een waarde boven de verzadigde dampconcentratie (5100 mg/m³) ongeveer 0,2% is. Op basis van de gevonden log-normale verdeling is te berekenen, dat één op de tien miljard keren een douchebeurt langer dan 24 uur/dag zou kunnen duren (Burmaster, 1998). Over het algemeen kan het 5%-tel en het 95%-tel beschouwd worden als de limieten waarbinnen het log-normale model zondermeer toepasbaar is.

De relatie tussen het langdurig gemiddelde en de percentiel waarde in de verdeling van 8 uren concentraties De variabiliteit in de blootstelling bij een log-normale verdeling wordt bepaald door s : de standaarddeviatie van de log-getransformeerde blootstellingswaarden. Met behulp van deze s en het gemiddelde van de log-getransformeerde blootstellingswaarden (μ) kunnen de percentielen (waarden waarbeneden een bepaald percentage van de verdeling ligt) worden berekend. Het 95-percentiel $\text{Perc}_{95\%}$ is de waarde, waarbeneden 95% van de blootstellingswaarden uit de verdeling blijft. Deze waarde wordt berekend met formule 1 (zie o.a. Mulhausen en Damiano, 1998).

$$\text{Perc } a\% = \text{EXP}(\mu + z \cdot a \cdot \sigma) \quad (1)$$

waarin: μ = het rekenkundig gemiddelde van de normale verdeling die ontstaat door de log-normale verdeling te logaritmeren
 z = de waarde uit de standaard normale verdeling horend bij een kans van a
 σ = de standaarddeviatie van de normale verdeling die ontstaat door de log-normale verdeling te logaritmeren.

Praktische voorbeelden zijn:

$$95\text{-percentiel: } \text{Perc}_{95\%} = \text{EXP}(\mu + 1,64485 \cdot \sigma)$$

$$99\text{-percentiel: } \text{Perc}_{99\%} = \text{EXP}(\mu + 2,3263 \cdot \sigma)$$

Als we dus de μ en de σ kennen, weten we ook beneden

welke waarde 95% of 99% van alle waarden naar schatting blijft, en kunnen we ook de betrouwbaarheidsgrenzen van de schatting geven.

Het rekenkundige gemiddelde van de blootstellingsverdeling, dat bepalend is voor de dosis en dus voor het risico, wordt ook berekend uit μ en s :

$$\text{AM} = \text{EXP}(\mu + 1/2 \cdot \sigma^2) \quad (2)$$

Omdat zowel het gemiddelde als de percentielen door μ en σ worden bepaald, kunnen er eenvoudig relaties tussen deze factoren berekend worden:

$$k_{\text{P}95\%/A} = \text{Perc}_{95\%} / \text{AM} = \text{EXP}(\mu + 1.64485 \cdot \sigma) / \text{EXP}(\mu + 1/2 \cdot \sigma^2) \quad (3)$$

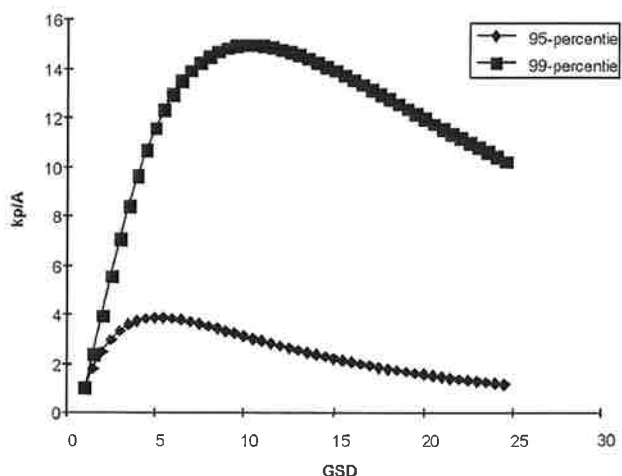
waarin $k_{\text{P}95\%/A}$ de factor aangeeft, waarmee het rekenkundig gemiddelde vermenigvuldigd moet worden om het geschatte 95-percentiel te berekenen.

Formule (3) wordt simpel vereenvoudigd tot:

$$k_{\text{P}95\%/A} = \text{EXP}(1.64485 \cdot \sigma - 1/2 \cdot \sigma^2) \quad (4)$$

Resultaat

Formule (4) geeft aan dat de factor $k_{\text{P}95\%/A}$ (de ratio percentiel/rekenkundig gemiddelde) alleen afhangt van de variabiliteit in de blootstellingswaarden. De variabiliteit in blootstellingswaarden is weergegeven in de s , waarvan de exponent bekender is: de geometrische standaarddeviatie (GSD). De samenhang tussen GSD en $k_{\text{P}95\%/A}$ is berekend voor GSD waarden van 1 tot 25. De resultaten zijn weergegeven in figuur 1.. Daarbij is de factor weergegeven voor twee percentielen: 95%, 99%. De figuur wordt als volgt gelezen. Bij een bepaalde GSD en een rekenkundig gemiddelde X geeft de 95-percentiel lijn aan, dat hooguit 5% van de individuele meetwaarden gelijk aan, of hoger is dan de bijbehorende factor $k_{\text{P}95\%/A} \cdot X$. Bij een GSD tussen ongeveer 2 en ongeveer 13 komt hooguit 5% van de waarden van de verdeling boven 2,5 keer het gemiddelde. Omgekeerd ligt bij een GSD tussen 4 en 8 het gemiddelde meer dan 3,5 keer onder de waarde waaronder 95% van de waarden van de verdeling valt.



Discussie

De factor $k_{\text{P}95\%/A}$ kan theoretisch op twee manieren gebruikt worden bij de normstelling of beoordeling van

blootstelling aan chronisch toxische stoffen. Stel het verbodrisico van een genotoxisch carcinogeen, of de drempeldosis van een niet-genotoxische stof met chronische effecten, wordt bereikt bij een arbeidsleven lang blootstelling aan de concentratie Y . Het risico kan dan onder deze grenzen gehouden worden, door de lange-duur gemiddelde blootstelling onder Y te houden. Als nu bekend is dat de (werkelijke) GSD tussen 2 en 13 ligt, dan kan een gemiddelde blootstelling onder Y gehouden worden door het handhaven van (minimaal 95% van) de 8-uurs gemiddelde waarde onder $2,5*Y$. Zelfs als de waarde $2,5*Y$ in tot 5% van de gevallen wordt overschreden, dan nog is het risico onder het verbodrisico, of de dosis onder de drempeldosis. Bij een stringenter handhavingsbeleid, waarbij bijvoorbeeld maar 1% overschrijdingen van $2,5*Y$ wordt geaccepteerd, blijft het risico of de dosis nog duidelijk lager, omdatdan ook het gemiddelde noodzakelijkerwijs lager blijft. Het is dus niet nodig het langdurige gemiddelde te bepalen en te handhaven. Het gewenste gemiddelde kan gehandhaafd worden door een hogere waarde als 8-uurs gemiddelde te handhaven.

Een andere(omgekeerde) manier om de factor $k_{p95\%/A}$ bij normstelling en handhaving te gebruiken, is het berekenen van het gemiddelde dat in de praktijk gehandhaafd wordt als (nagenoeg) alle 8-uurs waarden onder de waarde blijven, die bij blootstelling gedurende een arbeidsleven nog juist niet tot het verbodrisico of de drempeldosis leidt. In dat geval geeft de $k_{p95\%/A}$ een soort 'extra veiligheidsfactor' weer. Dit is de situatie die in de Nederlandse drietrapsprocedure bestaat. Voor genotoxische carcinogenen stelt de Gezondheidsraad de concentratie vast, die bij een arbeidsleven lange blootstelling overeenkomt met het verbodrisico van 10-4 additionele kankers per jaar. Het ministerie van SZW verheft deze concentratie vervolgens tot concept MAC als 8-uurs gemiddelde en laat deze door de SER gestuurd op technisch/economische haalbaarheid toetsen. Omdat de Arbo-wet geen overschrijding van dit 8-uurs gemiddelde accepteert (laat staan 5% overschrijdingen), wordt op deze wijze een 'extra veiligheidsfactor' ($k_{p95\%/A}$) ingevoerd. Aannemende dat de GSD meestal tussen 2 en 13 ligt, is bij 5% overschrijding het risico op kanker meer dan 2,5 keer lager dan het verbodrisico. En bij een afnemend overschrijdingspercentage wordt deze extra veiligheidsfactor steeds groter.

Zo ontstaat de situatie, dat een bedrijf waar werknemers in uitzonderlijke gevallen blootgesteld worden aan een concentratie hoger dan de norm (de 8-uurs waarde die is afgeleid van het verbodrisico), weliswaar de regels overtreedt, maar toch nog lang geen risico veroorzaakt in de orde-grootte van het verbodrisico, mits de blootstelling log-normaal verdeeld is, en het aantal overschrijdingen van de norm gering is. De waarde, die $k_{p95\%/A}$ keer lager is dan de norm kan men het praktische verbodrisico noemen (in afwijking van het formele verbodrisico). Het praktische verbodrisico ligt dus in het algemeen duidelijk lager, dan het formele verbodrisico. Dit gebruik van de factor is met name van belang om de relaties tussen enkele uitzonderlijke hoge waarden en het risico op chronische effecten te verduidelijken. Wie in de praktijk zoveel metingen doet, dat de GSD behoorlijk goed kan worden geschat,

kan natuurlijk beter direct het (lange duur) gemiddelde berekenen en dat vergelijken met de (grens)waarde die bij het genormeerde chronische effect hoort. Omdat vaak gefocust wordt op een enkele overschrijding van de norm, of bijvoorbeeld met name de overschrijdingskans wordt gepresenteerd, kan dit gebruik van de factor toch erg nuttig zijn voor meer begrip van de werkelijke risico's.

Voor stoffen met chronische effecten, waarvoor een drempel geldt, blijft op vergelijkbare wijze de totale cumulatieve dosis meestal meer dan 2,5 keer lager dan de drempeldosis, mits de 8-uurs grenswaarde daadwerkelijk gehandhaafd wordt. Dit is een extra veiligheid, die niet nodig zou zijn, als de norm voldoende zorgvuldig is vastgesteld en de aanname van de samenhang tussen effect en totale cumulatieve dosis terecht is.

Bij GSDs onder 2, of boven 13 kan het risico dichter tot het verbodrisico naderen, afhankelijk van het percentage 8-uurs waarden dat boven de norm ligt. Uit gegevens over GSDs bij blootstelling aan stoffen in grote (petro)chemische bedrijven blijkt, dat de GSD feitelijk nauwelijks lager zal zijn dan 2 en meestal niet hoger is dan 17 (Scheffers, Marquart en Twisk, 2000). Voor blootstelling in deze bedrijven geldt dus, dat bij handhaving van de formele 8-uurs grenswaarden in de praktijk een 'extra veiligheidsfactor' van 2,5 of meer wordt bereikt. In diverse andere studies zijn soms wel lagere GSDs gevonden, hoewel de betrouwbaarheid van die GSDs niet altijd erg zeker is, omdat de meetreeksen vaak niet aan zeer stringente criteria voldeden. Met name in situaties, waarin zeer continue processen onder zeer nauwkeurig gecontroleerde omstandigheden optreden (bijvoorbeeld in zogenaamde 'clean rooms'), is een GSD van duidelijk onder 2 wel voorstelbaar, met als gevolg een lagere 'extra veiligheidsfactor'. Er kan derhalve niet standaard vanuit gegaan worden, dat een risico op lange termijn effecten 2,5 keer verkleind wordt door (elke dag) handhaven van een 8-uurs grenswaarde op een niveau, dat bij arbeidsleven lange blootstelling een het bepaalde risico geeft.

Ook indien de blootstelling niet log-normaal verdeeld is, of de lange termijn effecten niet een lineaire relatie met de dosis vertonen, gaan de hier gegeven berekeningen niet op.

Als er geen log-normale verdeling wordt gevonden, dan kan het zijn, dat er een andere verdeling is, waarmee vergelijkbare berekeningen kunnen worden gedaan. Het kan bijvoorbeeld gebeuren, dat, door de aard van het werk, de blootstellingsverdeling is opgebouwd uit twee stukken, die elk bij een deel van het werk horen. Een dergelijke bimodale verdeling is dan waarschijnlijk opgebouwd uit twee log-normale verdelingen, die in elkaar geschoven zijn. Als deze twee bepaald kunnen worden, dan kan een 'veilige' (dus lage) schatting van de $k_{p95\%/A}$ gemaakt worden door voor beide GSDs de factor te berekenen, en uit te gaan van de laagste factor. Ook kan het zijn, dat één van de twee onderliggende verdelingen een zo lage blootstelling heeft, dat deze eigenlijk niet interessant is. Dan kan de $k_{p95\%/A}$ 'veilig' geschat worden door uit te gaan van de hoge verdeling. De zo berekende risico's zullen dan altijd het werkelijke risico overschatten.

Het is gevaarlijk de berekeningen door te trekken naar de extremen van de verdeling (bijvoorbeeld het 99-percentiel). De GSD wordt in de praktijk immers altijd geschat. Die schatting heeft een beperkte nauwkeurigheid, zeker bij kleine aantallen metingen. Het gevolg is, dat de berekende factor $k_{95\%/A}$ ook niet erg nauwkeurig is. Met name bij de hoge bovenste tolerantiegrenzen zijn de curven van de relatie tussen GSD en $k_{95\%/A}$ zeer steil, hetgeen weergeeft, dat een kleine onnauwkeurigheid in de schatting van de GSD een zeer grote onnauwkeurigheid in $k_{95\%/A}$ geeft. Je zou kunnen stellen dat het 5-percentiel en het 95-percentiel ongeveer de validiteitsgrenzen zijn van de log-normale verdeling. Daarom wordt aanbevolen geen schattingen te maken met percentielen van meer dan 95%. Anderzijds kan ook eenvoudig worden berekend dat bij een log-normale verdeling de verhouding percentiel/rekenkundig gemiddelde altijd een maximum heeft, afhankelijk van welk percentiel genomen wordt (Rappaport, 1991). Bij het 99-percentiel is deze verhouding echter veel hoger, dan bij het 95-percentiel, waarbij deze ongeveer 3,9 is (figuur 1). Onafhankelijk van de spreiding in blootstelling is het 95-percentiel in een log-normale verdeling dus hooguit 3,9 keer het rekenkundig gemiddelde.

De in deze publicatie gegeven berekeningswijze kan gebruikt worden om in bestaande situaties verschillende zaken te schatten:

1. Hoe vaak wordt maximaal een bepaalde waarde overschreden, als gemiddelde en spreiding bekend zijn?
2. Wat is het gemiddelde van de blootstelling en (bij lineaire relatie tussen blootstelling en risico) wat is het risico bij een maximaal aantal overschrijdingen van een bepaald niveau en een bepaalde spreiding.

In de hier gepresenteerde berekeningen wordt vooral uitgegaan van de theorie. Zowel de afleiding van risico's bij genotoxische carcinogenen, als de berekening van de $k_{95\%/A}$ zijn (puur) theoretisch. Als in de praktijk een $k_{95\%/A}$ berekend wordt, gebeurt dit op basis van geschatte waarden voor μ en σ . Deze schattingen hebben een onzekerheid, waarvoor gecorrigeerd zou kunnen worden. Dit gebeurt bijvoorbeeld door de 'bovenste tolerantiegrens' te nemen: de bovenste 95%-betrouwbaarheidsgrens van het 95-percentiel. Deze kan via een vergelijkbare formule berekend worden, als formule 1, maar dan met een 'tolerantiefactor' in plaats van z . Deze factor is afhankelijk van het aantal metingen. De verhouding tussen 'bovenste tolerantiegrens' en geschat rekenkundig gemiddelde is nog veel groter dan die tussen percentiel en werkelijk rekenkundig gemiddelde. Zou men met 95% zekerheid 95% van de blootstellingswaarden (over 8 uur) onder de grenswaarde houden, dan zou het rekenkundig gemiddelde nog veel meer dan 2,5 keer lager zijn en derhalve de 'extra veiligheidsfactor' op het lineair berekende lange termijn risico nog veel groter. Voor dit betoog is het niet nodig dit nader uit te werken (zie Mulhausen en Damiano, 1998). Uitgaan van de theoretische berekening horend bij werkelijke waarden is in dit geval dus 'conservatief' (schat de risico's aan de hoge kant in).

Zoals reeds aangegeven - zou theoretisch een andere 8-uurs grenswaarde afgeleid kunnen worden voor chronische

effecten dan nu gebruikelijk is. Voor het meten ter toetsing van handhaving van zo'n 8-uurs waarde gelden grotendeels dezelfde aspecten als nu al gelden bij 8-uurs grenswaarden. Zo hangt de nauwkeurigheid van een berekende kans op normoverschrijding af van het aantal metingen, kan er sprake zijn van tussenpersoonsvariatie, etc. Het is echter niet onze bedoeling om deze aspecten uit te werken. Echter, als het nu mogelijk is om de huidige acht-uurs waarden te handhaven, dan is handhaven van anders afgeleide acht-uurs waarden evengoed (of evven slecht) mogelijk. Eerder is reeds betoogd, dat een goed onderzoek naar de werking van de huidige handhaving-spraktijk de moeite meer dan waard is (Marquart en Scheffers, 1999).

Conclusies

De log-normaliteit van de verdeling van blootstellingswaarden, in combinatie met de gebruikte lineaire relatie tussen totale cumulatieve dosis en risico, biedt mogelijkheden om (indirect) het lange termijn risico te normeren met een 8-uurs grenswaarde. Omgekeerd kan via deze relatie, ten bate van verduidelijking van het te verwachten risico, theoretisch berekend worden hoeveel lager het risico ongeveer is door in plaats van een langdurig gemiddelde blootstelling een 8-uurs blootstelling van dezelfde concentratie te handhaven.

Door te zorgen dat slechts een klein percentage van 8-uurs waarden (hooguit 5%) boven de 8-uurs norm komt, kan het risico meer dan 2,5 keer lager gehouden worden dan het risico dat bij langdurige blootstelling aan die concentratie zou optreden. Voorwaarde hiervoor is het bestaan van een log-normale verdeling van 8-uurs waarden met een GSD van tussen 2 en 13. Aan deze voorwaarden wordt, voor zover kan worden nagegaan, bij blootstelling aan chemische stoffen in de (petro)chemische industrie in het algemeen voldaan.

Een enkele overschrijding van de 8-uurs norm betekent dus niet, dat het risico, waarop de normering is gebaseerd, wordt overschreden en kan dus gebruikt worden als signaal voor verder onderzoek. Overschrijding van 2,5 maal de MAC duidt in dit geval op een structureel foute arbeidssituatie.

Referenties

- GR, 1994 Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens (den Haag) nr GR A 1994/04
- GR, 1996. Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Gezondheidsraad (Den Haag) nr. GR 1996/26.
- Kromhout, H., Oostendorp, Y., Heederik, D., Boleij, J.S.M., 1987. Agreement between Qualitative Exposure Estimates and Quantitative Exposure Measurements. *Am. J. Ind. Med.* 12: 551-562.
- Kromhout, H., Symanski, E., Rappaport, S.M., 1993. A comprehensive evaluation of within- and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *Ann. Occup. Hyg.* 37: 253-70.
- Marquart, J., Scheffers, T.M.L., Bos, P.M.J., Ten Berge, W.F., Van Hemmen, J.J., 1999. Normering van stoffen met chronische effecten. *Tijdschrift voor toegepaste Arbowedenschap* nr 4. blz 38-43.
- Marquart, J., Scheffers, T.M.L., 1999. Respons op de

- reacties op het artikel 'Normering van stoffen met chronische effecten'. Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap nr 4. blz 46-48.
- Mulhausen, J. Damiano, J., 1998. A strategy for assessing and managing occupational exposures. 2nd ed. AIHA Press (Fairfax, VA).
 - Rappaport, S.M., 1991. Assessment of long-term exposures to toxic substances in air. *Ann. Occup. Hyg.* 35: 61-121.
 - Rappaport, S.M., Kromhout, H., Symanski, E., 1993. Variation of exposure between workers in Homogeneous Exposure Groups. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54: 654-662.
 - Riediger, G., 1986. Die Anwendung von Maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) nach der TrGA 402. *Staub-Reinhalt. Luft* 36: 182-186.
 - Scheffers, T.M.L., Marquart, J., Twisk, J., 2000. Spreiding in 8-uur gemiddelde blootstelling aan stoffen. Lange termijn GSDs in de chemische industrie. Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap (aangeboden voor publicatie)
 - Scheffers, T.M.L., Marquart, J., Cleef, M. van, 1999. Controle van een grenswaarde met een lange middelduur: vinylchloride monomeer. Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap (2) 14-17.
 - Zwaard, A.W., 1998. Ioniserende straling. IN: Jaarboek Arbo- en Binnenmilieu 1998 (Iping, P.J.M/, Zwaard, A.W., eds.). Samsom Bedrijfsinformatie (Alphen aan den Rijn/Diegem).