

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

Lood en zijn ion-verbindingen

**Onder redactie van de begeleidingscommissie Onderzoeksmethoden
Chemische Belasting, juni 1988**

Naam van het agens

- chemische naam : lood Pb
- chemische formule: 207,2
- atomaire massa : 7439-92-1 (metaal) Voor verbindingen zie hoofdstuk I.
- CAS-nummer

Gebruikte afkortingen

Pb	Element
PbB	gehalte lood in bloed
PbU	gehalte lood in urine
ZPP	zinkprotoporfyrine in erythrocyten
ALAU	amino-levulinezuur in urine
creat	creatinine
PbL	concentratie lood in de inademingslucht
NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidase
RBP	retinolbindend eiwit
?2M	β_2 -microglobuline

1. Fysisch-chemische eigenschappen

Loodmetaal

- aggregatietoestand (20°C): vast
- smeltpunt (1 bar) : 327,4°C
- kookpunt (1 bar) : 1740°C
- oplosbaarheid : niet in water oplosbaar

Loodverbindingen

Verbinding	chemische formule	moleculair gewicht	oplosbaarheid in water	CAS-nummer
Pb-acetaat	$Pb(C_2H_3O_2)_2$	325,28	oplosbaar	301-04-2
Pb-nitraat	$Pb(NO_3)_2$	331,20	oplosbaar	10099-74-8
Pb-azide	$Pb(N_3)_2$	291,23	slecht/matig oplosbaar	13424-46-9
Pb-chloride	$PbCl_2$	278,10	matig oplosbaar	7758-95-4
Pb-monoxyde	PbO	223,19	slecht/matig oplosbaar	1317-36-8
Pb-chloraat	$Pb(ClO_3)_2$	374,09	goed oplosbaar	
Pb-sulfaat	$PbSO_4$	303,25	slecht/matig oplosbaar	7446-14-2
Pb-stearaat	$Pb(C_{18}H_{35}O_2)$	774,15	slecht/matig oplosbaar	7428-48-0
Pb-carbonaat	$PbCO_3$	267,20	niet oplosbaar	598-63-0
Pb-fosfaat	$Pb_3(PO_4)_2$	811,51	niet oplosbaar	7446-27-7
Pb-dioxyde	Pb_2O_2	239,19	niet oplosbaar	1309-60-0
Pb-sesqui-oxyde	Pb_2O_3	462,38	niet oplosbaar	
Pb-tetroxide	Pb_3O_4	685,57	niet oplosbaar	1314-41-6
Pb-silicaat	$PbSiO_2$	283,28	niet oplosbaar	10099-76-0
Pb-sulfaat	PbS	239,25	niet oplosbaar	1314-87-0

In dit protocol wordt geen onderscheid gemaakt tussen Pb als metaal en Pb als ion-verbinding, daar al de genoemde verbindingen zich met betrekking tot de kinetiek gelijk gedragen, zulks in tegenstelling tot de in dit protocol niet besproken organische loodverbindingen tetraethyl- en tetramethyl-lood.

2. Kinetiek

Opname:

De belangrijkste wijze van opname in de arbeidssituatie is door inademing van stof en aërosol die kan ontstaan ten gevolge van condensatie van looddamp, (bij een temperatuur van lood boven 600°C ontstaan looddampen). Depositie van stof en aërosol vindt plaats in de neus en de luchtwegen. De plaats van depositie wordt o. a. bepaald door de deeltjesgrootte. Voor deeltjes met een aërodynamische diameter van 1 micron wordt de depositie geschat op 60%; bij een diameter van 0,1 micron op 40%. Bij inspanning nemen deze percentages af, maar neemt de absolute hoeveelheid gedeponeerde stof en aërosol toe. De pulmonale resorptie kan tot 100% bedragen al naar de mate van oplosbaarheid: voor matig/ slecht/niet oplosbare Pb-verbindingen neemt de pulmonale resorptie in deze volgorde af en neemt de verblijftijd in de longen toe; als gevolg van secundaire ingestie is de totale geresorbeerde hoeveelheid voor deze loodverbindingen groter dan die via pulmonale resorptie alleen.

De netto-resorptie van de in het maagdarmkanaal via primaire of secundaire ingestie terecht gekomen Pb-verbindingen wordt geschat op 5-10%; naarmate de oplosbaarheid in water slechter is neemt het percentage dat intestinaal wordt geresorbeerd toe. Bij de netto-resorptie wordt de via de entero-hepatische circulatie eerst opgenomen en daarna weer via gal en darmwand uitgescheiden hoeveelheid niet in rekening gebracht. De procentuele intestinale resorptie is mede afhankelijk van de vullingstoestand van de maag en van de pH; op een nuchtere maag is het percentage hoger dan op een gevulde maag, in het laatste geval neemt vanwege de lagere pH de resorptie van niet/slecht/matig oplosbare verbindingen echter relatief sterker toe dan voor wateroplosbare verbindingen. Bij achylie is de procentuele resorptie laag.

Pb-naftenaat, toegevoegd aan olie en smeermiddelen, wordt ten opzichte van de inhalatoire opname in relatief geringe hoeveelheden geïoniseerd door de huid geresorbeerd.

Distributie:

Geïoniseerd Pb wordt na resorptie via het bloed getransporteerd; 90-95% is daarbij gebonden aan/in de erythrocyten.

Bij redelijk gelijkmatige blootstelling gedurende enkele maanden is de totale hoeveelheid lood in het lichaam ("body burden") bij volwassenen ongeveer als volgt verdeeld:

- a) snel uitwisselbaar en in principe biologisch beschikbaar lood: 2% in bloed, lever, nier, hersenen;
- b) in het plasma gedeeltelijk aan eiwit gebonden en gedeeltelijk vrij diffundeerbaar: totaal 0.2%;
- c) vrij vast verankerd in de compacta van het bot: ongeveer 90%;
- d) een geringe hoeveelheid is aanwezig in de huid, de spieren, het beenmerg en de bottrabeculae: in beperkte mate is dit uitwisselbaar.

Bij de ongeboren vrucht en het jonge kind wordt relatief minder lood gefixeerd in het bot; de biologische beschikbaarheid is dan ook groter dan bij volwassenen.

De biologische halfwaardetijd van lood in bloed (PbB) wordt geschat op twee a drie weken, voor lood in bot echter op ongeveer 10 jaar. Bij inhalatoire blootstelling aan slecht/matig oplosbare Pb-verbindingen kan de halfwaardetijd in bloed langer zijn vanwege het voortduren van de resorptie na het onderbreken van de blootstelling. Na een langdurige onderbreking van de blootstelling daalt uiteindelijk het PbB tot "hoognormaal". Bij EDTA-provocatie blijkt dat tot minstens 12 maanden na het beëindigen van de blootstelling vanuit de weefsels en bot nog Pb gemobiliseerd wordt. Bij een expositie van enkele dagen/weken met intensieve blootstelling met daarvoor en daarna perioden zonder expositie (bijv. bij sloopwerkzaamheden) is de halfwaardetijd van het PbB betrekkelijk kort. Bij een redelijk stabiele expositie gedurende minstens drie maanden wordt een evenwicht bereikt tussen de totale dagelijkse opname en de uitscheiding: het PbB wordt dan stabiel. In het algemeen is de correlatie tussen de concentratie van PbL en PbB zwak op groepsniveau vanwege de invloed van de deeltjesgrootte, de soort loodverbinding (oplosbaarheid) en de persoonlijke, en de werkhygiëne (secundaire en primaire ingestie). Onder 3433 Nederlandse werknemers in loodverwerkende bedrijven was de verdeling van het PbB in 1978 t/m 1983: 27% <200µ/1; 46% 200-400 µ/1; 20% 400-600 µ/1; 6% 600-800 µ/1; 1% >800 µ/1. In een onderzoek van groepen niet

beroepshalve bloot gestelde vrijwilligers bleek dat gemiddeld bij een stijging van het loodgehalte in de ingeademde lucht met $1 \mu/m^3$ het lood in bloedgehalte toenam met $10 \mu/l$.

Uitscheiding:

Geresorbeerd lood wordt - voor zover het niet in de botten verankerd wordt - uitgescheiden met de urine, de feces en het zweet, respectievelijk 75-80%, 15% en 5% van de totaal per 24 uur uitgescheiden hoeveelheid. Overigens betreft de met de feces uitgescheiden hoeveelheid zowel het niet geresorbeerde lood als de hoeveelheid lood die via de enterohepatische circulatie wordt uitgescheiden.

In de praktijk blijkt het lood in bloedgehalte een betere maat te zijn voor de totale hoeveelheid biologisch beschikbaar lood in het lichaam dan de hoeveelheid berekend op basis van omgevingsmetingen, en wel vooral om de volgende redenen:

- de primaire en secundaire ingestie van lood op het werk;
- de buiten de werkplek opgenomen hoeveelheid lood;
- het verschil in procentuele resorptie.

Het PbB is dan ook een betere maat voor het gezondheidsrisico dan het PbL onder omstandigheden van een redelijk gelijkmatige blootstelling gedurende minstens drie maanden.

3. Dynamiek

De kritische organen en systemen zijn de haemsynthese, het centrale zenuwstelsel en de nier. De niet-nadelige effect/respons niveaus (NAEL/R) kunnen, uitgaande van het lood in bloedgehalte als volgt samengevat worden (gemodificeerd van WGD, 1980):

Effect	PbB ($\mu g/l$)	Geslacht/leeftijd
<i>Haemsynthese:</i>		
Stijging van het ZPP	250-300	volwassen mannen
	200-250	volwassen vrouwen
	wellicht nog lager	ongeboren kind
Stijging van het ALAU	350-450	volwassen mannen
	300-400	volwassen vrouwen
Daling van het Hb	600-800	
<i>Perifeer zenuwstelsel:</i>		
vertraagde zenuwgeleidingsnelheid	400-500	
Verminderde spierkracht	>800	
Licht gestoorde functie	500	Volwassenen
	Ongeveer 500	Ongeboren kind
Sterk gestoorde functie	>800	Volwassenen
	600	Ongeboren kind
Veranderde nierfunctie	400-600	
Subjectieve nierklachten	500	Volwassenen

4. Blootstelling buiten de arbeid

Het dagelijks aanbod van lood via het voedsel en drinkwater bedraagt gemiddeld ongeveer 100μ . Het roken van sigaretten draagt extra $1-5 \mu$ per 20 sig/dag bij. Geregeld drinken van tafelwijn (gem. $100-400 \mu$ Pb/liter) en hobbywerkzaamheden kunnen mede de blootstelling buiten het beroep verhogen.

5. Biologische monitoring

Het lood in bloed gehalte verschaft de beste maat voor de totale inwendige blootstelling en indirect voor de totale uitwendige blootstelling, alsmede voor het gezondheidsrisico, wanneer er minstens ongeveer drie maanden een redelijk gelijkmatige blootstelling bestaat. Bepaling van het lood in haargehalte is niet zinvol voor de schatting van de blootstelling in het beroep; lood afkomstig van externe bronnen kan nog op het haar aanwezig zijn, deels hieraan geadsorbeerd en deels verbonden aan SH-groepen. Bepaling van het loodgehalte in urine (PbU) is sinds het meten van het PbB een minder gebruikelijke indicator geworden vanwege de kans op contaminatie en de versturende invloed van de diurese.

Referentiewaarden:

Bij niet beroepshalve blootgestelde volwassenen is in de regel het PbB-gehalte lager dan 200 µ/l.

6. Opsporing van vroege effecten

De vroegtijdig optredende effecten verschillen al naar het kritisch orgaan of systeem: Ten aanzien van de *haemsynthese*:

- Bepaling van het ZPP-gehalte in een druppel bloed
- Bepaling van het haemoglobinegehalte
- Bepaling van het ALAU-gehalte in de urine
- De bepaling van het enzym 5-ALA-dehydratase is in onbruik geraakt na de introductie van ZPP en ALAU als vroege effectparameters.

Ten aanzien van het zenuwstelsel vastleggen van klachten als verhoogde vermoeidheid, lusteloosheid, buikpijn, obstipatie; eventueel het meten van de geleidingssnelheid in de motoire perifere zenuwen. Ten aanzien van de *nier*: voor de tubulaire functie bepaling de uitscheiding van NAG, RBP, β_2 M (minstens twee van deze parameters) in de urine; voor de glomerulaire functie bepaling de uitscheiding van albumine en van β_2 M in de urine en creatinine in serum (minstens twee parameters) (zie ook het protocol: nierfunctie).

Referentiewaarden:

Bij niet beroepshalve blootgestelde volwassenen, die bovendien geen beroepsonafhankelijk gestoorde orgaan/ systeemfunctie hebben kunnen de volgende gehalten worden verwacht:

ZPP: bij 95% van mannen <2,6 µ/g Hb, indien bepaald met de AVIV-haematofluorometer, bij vrouwen < 3,0 µ/g Hb;

Hb: bij mannen 14 a 15 mg/100 ml bloed; bij vrouwen 13 a 15 mg/100 ml bloed; ALAU: <5 mg/g creatinine;

NAG in urine: <7,5 MU/g creatinine;

RBP: <20µ/g creatinine;

β_2 urine: 200 µ/g creatinine;

β_2 M serum: 0,9-2,4 mg/l;

Albumine in urine: 12 mg/g creatinine;

Creatinine in serum: 60-100 micromol/l.

7. Overwegingen

Algemeen

Bij vrouwen is in relatie tot het PbB-gehalte het ZPP-gehalte hoger dan bij mannen; het ZPP-gehalte begint bij vrouwen te stijgen bij lagere PbB-gehalten en neemt sterker toe bij toenames van het PbB dan bij mannen.

Roken van sigaretten leidt tot een verhoging van het PbB-gehalte van ongeveer 10%.

Het feit dat bij onvoldoende hygiëne tijdens het werk lood ook oraal kan worden opgenomen is één van de redenen dat het PbB-gehalte veelal slecht gecorreleerd is met de PbL-concentratie.

Het ZPP-gehalte begint pas te stijgen enkele weken na de stijging van het PbB-gehalte; het daalt ook veel langzamer dan het PbB-gehalte nadat de blootstelling aan lood is beëindigd. Bij

kortdurende intensieve blootstelling kan het ZPP dan ook niet dienen als een vroege BEM-parameter.

Referentiewaarden dienen vastgesteld te worden bij niet-beroepshalve aan lood blootgestelde werknemers, rekening houdend met geslacht en met overeenkomstige leefgewoontes als de beroepshalve blootgestelden en met dezelfde analysemethoden als toegepast bij het onderzoek van aan lood blootgestelde werknemers.

Het is van belang het verloop van de parameters van blootstelling en effect per individuele werknemer in de tijd vast te leggen, bij voorkeur ook grafisch.

Rekening dient te worden gehouden met het feit dat lood gemakkelijk de placenta passeert en het PbB in het navelstrengbloed maar weinig lager is dan het PbB van de moeder à terme. Gezien de lagere NAEL voor de ongeboren vrucht is door de WGD (1980) voor werkneemsters in de vruchtbare leeftijd een lager individueel maximum aanvaardbaar PbB-gehalte geadviseerd dan voor mannen.

Het Loodbesluit

Sinds 31 maart 1988 is het Loodbesluit van kracht. Deze Algemene Maatregel van Bestuur op grond van de Arbeidsomstandighedenwet strekt tot uitvoering van de EG-Richtlijn (1982) betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan lood en zijn ion-verbindingen. De bedrijfsgezondheidskundige dient naast dit protocol steeds ook het Loodbesluit en de Maatregel van Bestuur mede in rekening te brengen. *De aanstellingskeuring* (geldt ook voor reeds in dienst zijnde niet aan lood blootgestelde werknemers, indien deze naar afdelingen overgeplaatst worden waar blootstelling wél plaats vindt): het PbB dient gemeten te worden; indien een hoge blootstelling minder dan een maand zal duren, kan echter volstaan worden met de bepaling van het ALAU of ZPP. Algemeen medisch onderzoek is verplicht. Hierbij wordt aanbevolen naast het gebruikelijke lichamenlijk onderzoek met name te letten op de functie van het zenuwstelsel en tevens het Hb-, het ZPP- en het ALAU-gehalte vast te leggen, alsmede enkele nierfunctieparameters.

Periodiek gericht geneeskundig onderzoek: werknemers moeten minstens twee maal per jaar in de gelegenheid gesteld worden tot meting van het PbB. en minstens eenmaal per jaar tot medisch onderzoek.

Drie *actieniveaus van PbB* worden onderscheiden:

- eerste niveau: 300 µ/l; bij overschrijding, zie art. 3 van het Loodbesluit;
- tweede actieniveau: 500 µ/l; bij overschrijding, zie art. 5 t/m 14 van het Loodbesluit;
- derde actieniveau: 600 µ/l; bij overschrijding, zie art. 9 van het Loodbesluit; indien dit overschreden wordt, maar lager is dan 700 µ/l, dan moet het PbB binnen een maand weer bepaald worden, indien het PbB dan niet tot beneden 600 µ/l gedaald is, moet met korte tussenperiodes herhaald medisch onderzoek plaatsvinden, inclusief PbB-bepaling totdat het PbB lager wordt dan 300 µ/l.

Als individuele grenswaarde geldt voor het PbB 700 µ/l en voor ALAU 20 mg/g creatinine. Overigens geldt een grenswaarde voor PbB van 800 µ/l, indien het ALAU lager is dan 20 mg/g creatinine of het ZPP-gehalte lager is dan 20 µ/g Hb. Het Loodbesluit is gebaseerd op de EG-Richtlijn terzake. Binnen veel EG-lidstaten is meer aandacht voor de bepaling van ALAU dan voor de bepaling van ZPP, beide voor lood nogal specifieke vroege effectparameters, zulks in tegenstelling tot Nederland (Zielhuis en Wibowo, 1978). In overweging wordt gegeven de voorkeur te geven aan ZPP boven ALAU omdat de bepaling relatief veel eenvoudiger en sneller uit te voeren is, de diurese geen effect op het ZPP-gehalte uitoefent en het onderscheid in ZPP-gehalte bij een gelijk PbB tussen mannen en vrouwen duidelijker zichtbaar is.

Monstername en analyse

Het tijdstip van monstername ten behoeve van de bepaling van de volgende parameters is niet kritisch.

PbB

Bij monsternamen voor sporemetaalbepaling dient men te waken voor contaminatie. Afname van bloed dient buiten de productieafdeling plaats te vinden. De te gebruiken buizen, naalden, antistollingsmiddel e.d. voor de bloedafname dienen vrij van lood te zijn. Deze materialen dienen vooraf gecontroleerd te worden op aanwezigheid van lood. De meest gebruikte analysemethode voor PbB is de electrothermische atoomabsorptiespectrofotometrie. Een voordeel hiervan is de geringe monstervoorbewerking; desniettemin is de bepaling van PbB toch nog vaak problematisch, tot uitdrukking komend in een grote afwijking van de juiste waarde. Regelmatige deelname aan ringonderzoeken is dan ook een absolute voorwaarde voor juiste analyseresultaten, naast het gebruik van interne controlemonsters. Slechts die laboratoria die aan kunnen tonen dat de precisie en de juistheid van de analyse voldoen aan vooraf vastgestelde normen, dienen in aanmerking te komen.

ZPP

Het instrument voor de bepaling van ZPP wordt haematofluorometer genoemd. De werking berust op oppervlaktefluorescentiemeting van totaal bloed. Een druppel bloed genomen uit oorlel of vinger is reeds genoeg om de meting uit te voeren; de duur van de bepaling bedraagt slechts enkele minuten. In Nederland zijn drie merken in gebruik: de AVIV, de ESA-model 4000 en de Buchler, die onderling systematisch verschillen in de gemeten ZPP-waarde (Herber en Wibowo 1979).

ALAU

Een aantal analysemethoden zijn beschreven door Roels et al (1974). De bepaling van ALAU kan in de praktijk moeilijk zijn (Herber, 1980); daarom wordt als biologische effectparameter van de haemsynthese aan de bepaling van het ZPP-gehalte in bloed de voorkeur gegeven.

RBP

De enige methode voor de bepaling van lage concentraties RBP in de urine is de latex immuno assay methode van Bernard et al (1982). Deze wordt momenteel in Europa in een aantal laboratoria uitgevoerd, maar is nog niet routinematig bruikbaar. Daarnaast bestaat er voor hogere concentraties de radiale diffusie plaattechniek.

NAG, totaal eiwit en creatinine

NAG kan routinematig bepaald worden, evenals totaal eiwit en creatinine in urine. Bij de eiwit- en enzymbepalingen moet een oplossing van natrium-azide ter conservering toegevoegd worden. Voor alle urinebepalingen - dus ook voor ALAU - geldt dat een verdunningscriterium vastgesteld moet worden: te verdunde urine mag niet gebruikt worden (<0,4g creat/l).

Voor de gezondheidsbewaking is vooral van belang het periodiek bepalen van het ZPP- en het PbB-gehalte; de frequentie moet groter zijn naarmate het PbB-gehalte hoger wordt (>400 µ/l). Slechts indien er gedurende korte perioden (enkele dagen/weken) blootstelling plaats vindt, kan nog niet vertrouwd worden op het ZPP-gehalte.

Onderzoek van nierfunctieparameters is pas zinvol indien het PbB boven 400 µ/l stijgt. Het NAG-gehalte in de urine blijkt een gevoelige parameter te zijn en kan routinematig in klinische laboratoria bepaald worden, evenals het totaal eiwitgehalte.

Indien deze gehalten verhoogd zijn, bestaat er reden meerdere nierfunctieparameters in het onderzoek te betrekken.

9. Conclusie

De grenswaarde voor de concentratie van lood in de inademiingslucht is 150 mg/m³, bemonsterd als totaalstof; het maximale individuele aanvaarde PbB = 700 µ/l. waarbij een PbB = 700-800 µ/l toelaatbaar is, indien ALAU <20 mg/g creat of ZPP <20 µ/l Hb bedraagt.

10. Literatuur

Bernard. A.M., D. Moreau and R.R. Lauwerys. Latex immuno assay of retinol binding protein. Clin. Chem. 25(1982) 1167.1171.

Directoraat-Generaal van de Arbeid. Loodbesluit Staatsblad 1988, 100 en regeling vaststelling concentraties lood. Staatscourant 1988, 61.

Herber, R.F.M. Estimation of blood lead values from blood porphyrin and delta-aminovulinic acid levels in workers. *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 45 (1980) 169-179

Herber, R.F.M, en A.A.E. Wibowo. Vergelijkingsonderzoek van zink-protoporfyrine-meters. *T. Soc. Geneesk.* 50(1980)425-427

Roels, H., R.R. Lauwerys, J.P. Buchet, A. Berlin and J. Smeets. Comparison of four methods for determination of delta-amino-vulinic acid in urine and evaluation of critical factors. *Clin. Chem.* 20 (1974) 753-760.

Werkgroep van Deskundigen. Rapport inzake grenswaarde lood. Voorburg, DGA, no. 2/80. 1980. Zielhuis, R.L. en A. A.E. Wibowo.

Periodiek onderzoek van loodwerkers. *T. Soc. Geneesk.* 56(1978) 676-681.

Zwennis, W.C.M, en A.Ch. Franssen. Beroepsmatige blootstelling aan lood en het voorkomen van anemie. *T. Soc. Gezondheidszorg* 65 (1987) 601-604.