

# Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

## n-Hexaan

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

---

Directoraat-Generaal van de Arbeid

000

S-A15T

0/17

ZW



S 30-17

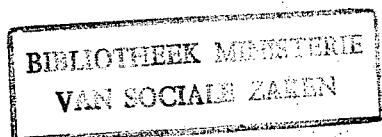
6000S - AIST - 30/17  
3<sup>e</sup> ex

# Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

## n-Hexaan

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Juli 1990



CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Protocollen

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg / onder red. van de begeleidingscommissie Onderzoeksmethoden Chemische Belasting. – Voorburg : Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

N-hexaan. – ([Studie / Directoraat-Generaal van de Arbeid, Arbeidsinspectie], ISSN 0921-9218 ; S30-17)

ISBN 90-5307-086-9

SISO 614.3 UDC 628.5:661

Trefw.: chemische belasting ; bedrijfsgeneeskunde.

## Algemene gegevens

- chemische naam : n-hexaan
- chemische formule :  $C_6H_{14}$
- moleculaire massa : 86,18
- CAS-nummer : 107-06-2

## 1. Fysisch-chemische eigenschappen

- aggregatietoestand : vloeibaar
- smeltpunt (100 kPa) :  $-93,5^{\circ}C$
- kookpunt (100 kPa) :  $68,95^{\circ}C$
- dampspanning  
( $20^{\circ}C$ ) : 160 mbar = 16 kPa
- relatieve dichtheid  
van verzadigde  
lucht ( $20^{\circ}C$  1 bar) : 1,31
- oplosbaarheid  
( $20^{\circ}C$ , 1 bar)
  - water : slecht oplosbaar: 13 mg/l ( $20^{\circ}C$ )
  - diethylether : goed oplosbaar
  - ethanol : zeer goed oplosbaar
- conversiefactoren : 1 ppm = 3,58 mg/m<sup>3</sup>  
: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,279 ppm

## 2. Kinetiek

*Opname:* De belangrijkste wijze van opname in de arbeidssituatie is via inademing van damp. De retentie is betrekkelijk laag: ongeveer 15-25%; de retentie neemt enigszins toe met de hoeveelheid lichaamsvet. Bij gelijkmatige blootstelling wordt na ongeveer 1 uur een evenwicht bereikt. Bij blootstelling in rust aan 50 ppm gedurende 6 uur wordt 100 à 150 mg pulmonaal geresorbeerd.

Bij intensieve blootstelling van de huid aan vloeibaar n-hexaan zou volgens sommige auteurs de dermaal geresorbeerde hoeveelheid voldoende kunnen zijn om nadelige effecten te veroorzaken.

*Distributie:* n-hexaan wordt snel over vrijwel alle organen verspreid, vooral over vetrijke organen.

*Biotransformatie:* n-hexaan wordt vooral in de lever voor een groot deel omgezet in verschillende metabolieten. Eerst ontstaat 2-hexanol, dat verder geoxydeerd wordt tot 2,5-hexaandiol of 2-hexanon (methyl-n-butylketon) en vervolgens in 2,5-hexaandion.

Daarnaast kunnen nog andere metabolieten ontstaan (zie WGD, 1987). Volgens Fedtke en Bolt (1987) wordt ook 4,5-dihydroxy-2-hexanon in relatief grote hoeveelheden als

metaboliet uitgescheiden. Het 2,5-hexaandion en 5-hydroxy-2-hexanon worden gedeeltelijk omgezet in CO<sub>2</sub>, en gedeeltelijk uitgescheiden als glucuroniden en sulfaatesters met de urine. In proefdieren is gebleken dat bij blootstelling aan hoge concentraties n-hexaan enzyminductie op kan treden, o.a. blijkend uit een verhoogde uitscheiding van glucarzuur.

In de loop van de werkweek neemt de body burden van 2,5-hexaandion toe.

*Uitscheiding:* n-hexaan wordt gedeeltelijk als zodanig uitgescheiden met de uitademingslucht. Bij werknemers blootgesteld aan gemiddeld 68 ppm (2,2 tot 318) gedurende een werkdag van 8 uur (inclusief de pauze) werd ongeveer 20% van de geresorbeerde hoeveelheid na de blootstelling als n-hexaan uitgeademd, waarvan ruim 90% binnen 1 uur.

*Halfwaardetijden:* Bij de uitscheiding via de longen kunnen twee fasen worden onderscheiden: een snelle fase van 10 min en een langzame fase van ongeveer 100 min. Bij een modelbenadering onderscheiden Perbellini et al (1986) nog een derde fase, met een halfwaardetijd voor n-hexaan in lichaamsvet van 64 u.

### 3. Dynamiek

**Kortdurende blootstelling.** Bij blootstelling van vrijwilligers gedurende 3-5 min aan 500 ppm werd geen prikkeling van ogen, neus en keel waargenomen.

**Langdurende blootstelling.** De werking is vooral neurotoxisch; dit berust met name op de vorming van 2,5 hexaandion, dat als de toxische metaboliet beschouwd wordt. De eerste klachten, die overigens meestal pas na verscheidene maanden blootstelling optreden, zijn: vermoeidheid, verminderde eetlust en hoofdpijn; deze worden gevolgd door paraesthesie en hypo-anaesthesie vooral in de benen, maar ook in de armen. Uiteindelijk treden elektrofysiologische verschijnselen op van vooral sensible polyneuropathie, die weer gevolgd kan worden door sensibel-motorische polyneuropathie met spieratrofie van vooral de benen. In sommige gevallen werd ook een gering effect op de oogzenuwen gevonden. Zelfs nog enige maanden na de blootstelling kunnen genoemde verschijnselen in intensiteit toenemen; herstel kan onvolledig zijn, zelfs nog 2 jaar na de blootstelling. De effecten kunnen vermoedelijk optreden bij blootstellingsniveau's vanaf gemiddeld 50 ppm n-hexaan. De gegevens uit epidemiologisch onderzoek zijn echter nog onvoldoende om op basis van blootstellings-respons relaties een duidelijke niet-nadelige responsdrempel vast te stellen.

#### 4. **Blootstelling buiten de arbeid**

Technisch n-hexaan kent een uitgebreid aantal toepassingen, o.a. als oplosmiddel, reactiemedium en toevoeging aan o.a. lijm, verf, drukinkt en benzine. Overigens is het niet waarschijnlijk dat incidenteel gebruik van bovengenoemde middelen en het tanken van benzine tot neurotoxische effecten van n-hexaan aanleiding geven.

#### 5. **Biologische monitoring**

De metabooliet 2,5-hexaandion is uit het oogpunt van toxiciteit de voornaamste metabooliet. Bij zure hydrolyse van urine, zoals dat in het verleden veelal bij de analyse toegepast is, wordt vermoedelijk uit 4,5-dihydroxy-2-hexanon extra 2,5-hexaandion gevormd. Dit leidt tot een variabele overschatting (afhankelijk van de analyse) van de werkelijke concentratie 2,5-hexaandion.

De DFG (1988) heeft recent als Biologische Arbeits Toleranz Wert (BAT) voorgesteld: 9 mg 2,5-hexaandion + 4,5-dihydroxy-2-hexanon per l urine verzameld aan het eind van de werkdag.

Dit zou overeenkomen met een industriële blootstelling aan 50 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>). (De DFG-onderbouwing is echter nog niet aanwezig).

Er zijn echter nog onvoldoende recente onderzoeken bij werknemers verricht, waarop gezien de recente ontwikkeling, biologische grenswaarden gebaseerd kunnen worden, wat betreft metaboolieten in urine.

Op grond van een modelbenadering concludeerden Perbellini et al (1986) dat bij 5 x 8 uur blootstelling aan 100 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>) 16 uur na blootstelling de concentratie van n-hexaan in de alveolaire lucht (~ 1 µg/l) en in bloed (~ 2 µg/l) nauwelijks meetbaar zijn. Het gehalte n-hexaan in de uitademingslucht kan ook dienen om de stof waaruit de metaboolieten ontstaan, te identificeren (zie 7).

*Referentiewaarde:* bij niet blootgestelde personen wordt geen n-hexaan in uitademingslucht en geen 2,5-hexaandion in bloed en urine gevonden (zie echter 7).

#### 6. **Methoden voor opsporing van vroeg optredende effecten**

Bij blootstelling aan > 50 ppm n-hexaan wordt aanbevolen de onder 3 genoemde klachten periodiek vast te leggen; periodiek onderzoek van de spierkracht met name in de benen; minstens 2 maal per jaar electrofysiologisch onderzoek van de functie van de perifere zenuwen, met name van de benen.

Bij blootstelling aan < 25 ppm (zie 9); eenmaal per jaar vastleggen van de onder 3 beschreven klachten indien deze optreden en onderzoek van de spierkracht, met name in de benen. Bij die personen waar verdenking op neurotoxische effecten bestaat tevens electrofysiologisch onderzoek van de perifere zenuwfunctie, met name in de benen.

## 7. Overwegingen

In de meeste gevallen bestaat er gecombineerde blootstelling aan n-hexaan en aan andere organische oplosmiddelen. Van enkele stoffen is gebleken dat zij een zelfde metabolietpatroon hebben zoals 2-hexanon (methyl n-butyl keton). Biologische monitoring van 2,5-hexaandion is de beste maat voor het schatten van het gezondheidsrisico en niet per se van de blootstelling aan n-hexaan.

Combinatie met blootstelling aan methylethylketon (MEK) vertraagt in de rat vermoedelijk het verdwijnen van 2,5-hexaandion uit het bloed; dit leidt dan tot een verhoogde inwendige belasting van dit toxisch metaboliet en dientengevolge tot een groter risico op neurotoxische effecten. Een gelijksoortig effect is ook waargenomen in konijnen indien tevens blootstelling aan aceton bestond. Overigens leidde een combinatie met toluen juist tot een verlaging van de neurotoxiciteit.

Verwacht mag worden dat gecombineerde blootstelling aan n-hexaan en andere op de perifere zenuwen werkende stoffen zoals 2-hexanon (M-n-Bk), acrylamide, zwavelkoolstof en anorganisch lood het risico op polyneuropathie verhoogt.

## 8. Monsternamen en analyse

Bemonstering van bloed of urine voor de bepaling van 2,5-hexaandion dient plaats te vinden aan het eind van de laatste werkdag van de week.

De bepaling van 2,5-hexaandion is veelal gebaseerd op zure hydrolyse (pH 0,1) bij 100°C gedurende 30 minuten en daarna extractie van de metabolieten met dichloormethaan. Gebleken is echter (Fedtke and Bolt (1987)) dat artificeel 2,5-hexaandion (en 2,5-dimethylfuraan) gevormd worden uit vermoedelijk 4,5-dihydroxy-2-hexanon, die in een tienvoudige concentratie aanwezig is t.o.v. 2,5-hexaandion, verkregen via enzymatische hydrolyse van urine.

Dit maakt de interpretatie van de tot nog toe gevonden 2,5-hexaandion concentraties in urine dubieus. Bemonstering van de uitademingslucht dient niet later dan 1 à 2 uur na de blootstelling plaats te vinden.

n-Hexaan in de uitademingslucht kan worden bepaald door een gaschromatografische analyse van een luchtmonster,

echter gezien de verwachte lage concentratie zal dat tot slechts binnen enige uren na de blootstelling mogelijk zijn.

## 9. Conclusie

De MAC-waarde (1989) voor n-hexaan is 100 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>). Dit is viermaal hoger dan de door de WGD (1987) voorgestelde advieswaarde van 25 ppm (90 mg/m<sup>3</sup>).

Bij blootstelling aan de door de WGD geadviseerde MAC-waarde van 25 ppm zou, evenredig met het voorstel van de DFG (zie 5), de concentratie 2,5-hexaandion + 4,5-dihydroxy-2-hexanon 4,5 mg/l urine worden. Dit is echter een berekende waarde.

Gegevens over onderzoeken bij werknemers ontbreken nog.

## 10. Referenties

Werkgroep van Deskundigen (WGD). Rapport inzake n-hexaan RA/87

Voorburg, Directoraat-Generaal van de Arbeid, 1987.

Perbellini, L., P. Mozzo, et al. Physiologicomathematical model for studying human exposure to organic solvents: kinetics of blood/tissue n-hexane concentrations and of 2.5-hexanedione in urine. *Brit. J. Ind. Med.* 43 (1986) 760-768.

Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5e ed. 1986. ACGIH, Cincinnati USA plz BEI 15-16.

Fedtke, N., H.M. Bolt. The relevance of 4.5-dihydroxy-2-hexanone in the excretion kinetics of n-hexane metabolites in rat and man. *Arch. Tox.* 61 (1987) 131-137.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Maximum Concentrations at the workplace and Biological Tolerance Values for working Materials 1988, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim FRG.



ISSN 0921-9218/2.09.317/9007



Uitgave van het Directoraat-Generaal van de Arbeid  
van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,  
Postbus 69, 2270 MA Voorburg.  
ISBN 90-5307-086-9