

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

Tetraethyllood Tetramethyllood

Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Directoraat-Generaal van de Arbeid



S30-14

0000
S-AIST
0/14
SZW

6000S-AIST-30/14 3^e ex
Protocolen voor de
bedrijfsgezondheidszorg

Tetraethyllood
Tetramethyllood

Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Juni 1989

Bibliotheek
Min. van Sociale Zaken
D-G v.d. Arbeid
Pb 69 2270 MA Voorburg

Algemene gegevens

- chemische naam : tetraethyllood
- chemische formule : $(C_2H_5)_4.Pb$
- moleculair gewicht : 323,5
- CAS-nummer : 78-00-2
- in dit rapport gebruikte afkortingen : Et_4Pb

- chemische naam : tetramethyllood
- chemische formule : $(CH_3)_4.Pb$
- moleculair gewicht : 267,35
- CAS-nummer : 75-74-1
- in dit rapport gebruikte afkortingen : Mt_4Pb

1. Fysisch-chemische eigenschappen

Tetraethyllood

- aggregatietoestand : vloeibaar
- smeltpunt (1 bar) : $-136,8^\circ C$
- kookpunt (1 bar) : $200^\circ C$ (ontleding)
- oplosbaarheid : oplosbaar in benzeen en petroleum, niet oplosbaar in water

Tetramethyllood

- aggregatietoestand : vloeibaar
- smeltpunt (1 bar) : $-27,5^\circ C$
- kookpunt (1 bar) : $110^\circ C$
- oplosbaarheid : 2: goed oplosbaar in alcohol, benzeen en petroleum, niet oplosbaar in water

2. Kinetiek

Over de kinetiek van Et_4Pb is veel meer bekend dan over die van Mt_4Pb .

Opname:

De belangrijkste wijze van opname in de arbeidssituatie is via inademing van damp en penetratie door de huid. De geïnhaleerde damp wordt voor minstens 80% snel via de alveoli geresorbeerd. De procentuele resorptie van vloeibaar tetraethyllood en tetramethyllood via de huid is eveneens groot, voor Et_4Pb echter groter dan voor Mt_4Pb . Ook de intestinale resorptie is hoog en verloopt snel.

Distributie:

Et_4Pb en Mt_4Pb worden snel via het bloed gedistribueerd over het gehele organisme: de hoogste concentratie van de positief geladen metabool triethyllood (Et_3Pb^+) (zie biotransformatie) worden gevonden in lever, nier en hersenen. Bij intoxicatie door Et_4Pb neemt de concentratie van aan lipiden gebonden lood in bloed sterk toe, in tegenstelling tot het gehalte van niet aan lipiden gebonden lood. Mt_3Pb^+ verdwijnt minder snel uit bloed dan de overeenkomstige ethylverbinding (Et_3Pb^+). Daarom is bij kortdurende blootstelling aan Mt_4Pb het gehalte van aan lipiden gebonden lood in bloed relatief hoger dan bij blootstelling aan Et_4Pb . Bij niet beroepshalve blootgestelde personen in Kopenhagen bleek ongeveer 20% van het gehalte van lood in de hersenen als trialkyl Pb^+ aanwezig te zijn; het percentage was het hoogst in gebieden met de hoogste concentratie Et_4Pb en Mt_4Pb in de lucht; overigens was de concentratie in de hersenen ongeveer 100 maal lager dan in het geval van een lethale intoxicatie. Passage via de placenta trad bij ratten pas op indien bij de moederrat sprake was van intoxicatie.

Biotransformatie:

Et_4Pb en Mt_4Pb worden relatief snel en bijna volledig omgezet in triethyl Pb^+ , resp. trimethyl Pb^+ verbindingen (Et_3Pb^+ en Mt_3Pb^+), vooral in de lever en voor een kleiner deel in hersenen en nieren, de omzetting vindt niet plaats in het bloed. Omzetting tot diethyl Pb^{2+} en dimethyl Pb^{2+} verloopt langzaam. In pasgeboren ratten bleek de omzetting langzamer te verlopen dan in volwassen ratten; sneller in mannelijke dan in vrouwelijke jonge dieren. Vermoedelijk wordt een klein deel van Et_4Pb en Mt_4Pb omgezet in anorganisch lood, wat de matige stijging van het gehalte van anorganisch lood in bloed zou kunnen verklaren.

Uitscheiding:

Deze kan zowel voor Et_4Pb en Mt_4Pb als voor de biotransformatieproducten via verschillende wegen verlopen; de uitscheiding in de urine is het best onderzocht. De concentratie van lood in urine gehalte stijgt bij een intoxicatie door Et_4Pb tot boven de $200 \mu\text{g Pb/l}$. De toename is relatief sterker dan in het geval van een intoxicatie door anorganisch lood. Er zijn aanwijzingen dat bij blootstelling aan Et_4Pb de uitscheiding vooral plaats vindt als $\text{Et}_2\text{Pb}^{2+}$. Een lood-

provocatietest leidt tot een veel minder sterke verhoging van de concentratie van lood in de urine bij blootstelling aan $\text{Et}_4\text{Pb}/\text{Mt}_4\text{Pb}$ dan bij blootstelling aan anorganisch lood.

Halfwaardetijden:

De omzetting van Et_4Pb tot Et_3Pb^+ vindt in de lever snel plaats; de halfwaardetijd van Et_4Pb in de lever moet in minuten gerekend worden; die in andere organen is langer. De omzetting van Mt_4Pb verloopt langzamer dan die van Et_4Pb . De halfwaardetijd van Et_3Pb^+ in de lever blijkt veel langer te zijn, terwijl het Et_4Pb gehalte in bloed zeer snel daalt. In de hersenen is de halfwaardetijd van de metaboliet relatief lang en voor Mt_3Pb^+ nog weer langer dan voor Et_3Pb^+ . Deze gegevens zijn alle ontleend aan dierproeven. Voor de mens bestaan nauwelijks betrouwbare kwantitatieve gegevens over de halfwaardetijden.

3. **Dynamiek**

De toxiciteit van Et_4Pb en Mt_4Pb verschilt wezenlijk van die van anorganisch lood, daar tri-alkyllood als zodanig het toxisch agens is en niet het Pb^{2+} -ion. Het verschil in acute toxiciteit komt o.a. tot uiting in de LD50: voor Et_4Pb <20 mg/kg lichaamsgewicht, voor Mt_4Pb 80-90 mg/kg en voor anorganisch lood 150 mg/kg (alle i.v. toediening). Mt_4Pb is aanzienlijk minder toxisch dan Et_4Pb ; er zijn dan ook wel veel gevallen van Et_4Pb -intoxicaties beschreven, maar nauwelijks van Mt_4Pb -intoxicaties.

De *hersenen* vormen het kritisch orgaan: in geval van intoxicaties bij kortdurende blootstelling kunnen optreden convulsies, hyperactiviteit, coma. Bij langdurige blootstelling in het beroep of door snuiven van loodhoudende benzine kan encephalopathie met een organisch psychosyndroom ontstaan: o.a. EEG-afwijkingen, vermoeidheid, gebrek aan eetlust, gestoord concentratie- en herinneringsvermogen, hallucinaties, hypotensie, bradycardie, hypothermie, slaapstoornissen, impotentie. De klachten verdwijnen vier tot acht weken na het beëindigen van de blootstelling. Neurofysiologische afwijkingen (bijv. verhoogde prikkel drempel), gestoorde functie van de sinusknoop en de atrio-ventriculaire geleiding zijn ook beschreven. Verder zijn vroeg optredende EEG-afwijkingen geconstateerd. De vraag is overigens in hoeverre de klachten en

verschijnselen mede berusten op gelijktijdige blootstelling aan benzine. In de eerste jaren van het gebruik van Et_4Pb kwam sterfte geregeld voor. Na het invoeren van strenge hygiënische maatregelen treedt dit niet meer op. Bij werknemers die langdurig werden blootgesteld aan Et_4Pb werd een lichte anaemie gevonden.

4. **Blootstelling buiten de arbeid**

In de 60- en 70-er jaren waren de gehalten van tetra-alkyl Pb verbindingen (gemeten als Pb) in de buitenlucht en in de lucht van ondergrondse garages gemiddeld steeds lager dan $1 \mu\text{g Pb}/\text{m}^3$; het percentage organisch gebonden Pb van het totaal Pb-gehalte was meestal veel lager dan tien (gegevens uit de VS, Zweden, Verenigd Koninkrijk). Door de introductie van eerst loodarme en daarna loodvrije benzine in Nederland sinds het begin der 80-er jaren zal naar verwachting de mate van luchtverontreiniging met Et_4Pb geleidelijk afgenomen zijn.

5. **Biologische monitoring**

In tegenstelling tot wat geldt voor anorganisch lood (zie het betreffende Protocol) dient biologische monitoring niet gebaseerd te zijn op het bepalen van het gehalte van lood in bloed, maar op dat van het gehalte van lood in de urine. Bij een gehalte hoger dan $200 \mu\text{g Pb}/\text{l}$ urine, moet rekening gehouden worden met een kans op intoxicatie. Als referentiewaarde voor het gehalte van lood in urine geldt een concentratie lager dan $80 \mu\text{g Pb}/\text{l}$ of $50 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinine.

6. **Methoden voor opsporing van vroege effecten**

Onderzoek van het centrale en perifere zenuwstelsel: vastleggen van klachten, neurologisch onderzoek, eventueel EEG en neurofysiologische tests.

7. **Overwegingen**

Er bestaat geen goed verband tussen de concentraties van $\text{Et}_4\text{Pb}/\text{Mt}_4\text{Pb}$ in de lucht en het loodgehalte in de urine. Dit kan er op wijzen dat dermale penetratie een belangrijke bron van opname is.

In garages kan zowel blootstelling aan $\text{Et}_4\text{Pb}/\text{Mt}_4\text{Pb}$ als ook aan anorganisch lood bestaan; in een dergelijke situatie dient ook het protocol voor anorganisch lood gevolgd te worden. Voorkómen van dermale blootstelling is van wezenlijk belang voor de preventie. Men zij bedacht op het opzettelijk snuiven van loodhoudende benzine.

8. **Monstername en analyse**

Nog meer dan bij monstername van bloed bestaat er bij monstername van urine een kans op contaminatie met anorganisch lood. Monstername van urine dient bij voorkeur te geschieden aan het eind van de werkdag aan het einde van de werkweek. In geval van accidentele/incidentele excessieve blootstelling zo spoedig mogelijk urine bemonsteren en dit iedere dag herhalen.

Methode van analyse: De meest gebruikte methode voor het bepalen van lood in biologische media is atoomabsorptie-spectrofotometrie (AAS). In die gevallen waarin het duidelijk is dat blootstelling heeft plaatsgevonden aan Et_4Pb of Me_4Pb en niet of nauwelijks aan anorganisch lood kan worden volstaan met het meten van het gehalte aan lood in urine. Men late deze analyses uitvoeren in een laboratorium dat een goede kwaliteitscontrôle kan aantonen. Indien zowel blootstelling plaats vindt aan organisch en anorganisch lood kan men overwegen in de urine het organisch lood te (laten) bepalen. Er zijn in Nederland slechts enkele laboratoria die hierin gespecialiseerd zijn.

9. **Conclusie**

De huidige MAC-waarde is voor:

-tetraethyllood : $0,1 \text{ mg Pb}/\text{m}^3\text{-tgg } 8 \text{ u, H}^*$;

-tetramethyllood: $0,15 \text{ mg Pb}/\text{m}^3\text{-tgg } 8 \text{ u, H}$.

De concentratie van lood in urine, verzameld aan het einde van de werkdag aan het einde van de werkweek, mag niet hoger zijn dan $200 \mu\text{g}/\text{l}$. Dit komt overeen met $125 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinine.

De Werkgroep van Deskundigen van het Directoraat-Generaal van de Arbeid heeft geen advieswaarde voor tetraethyllood en tetramethyllood uitgebracht.

*H: worden relatief gemakkelijk door de huid opgenomen. Bij deze stoffen moeten naast maatregelen tegen inademing ook adequate maatregelen ter voorkoming van huidcontact worden genomen.

10. Literatuur

- Cope, R.F., B.P. Paucamo, W.E. Rinehart et al.
Personal monitoring for tetraalkyllead in the workplace.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 40 (1979) 372-379.
- De Nationale MAC-lijst 1989.
Arbeidsinspectie P-145.
Directoraat-Generaal van de Arbeid, Voorburg.
- Grandjean, Ph. and T. Nielsen. Organolead compounds:
environmental health aspects. Residue Reviews 72 (1979)
97-148.

ISSN 0921-9218/2.09.314/8906



Uitgave van het Directoraat-Generaal van de Arbeid van
het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,
Postbus 69, 2270 MA Voorburg