

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIENE
BILTHOVEN

Rapportnr. 725201005

Voorstel voor de humaan-toxicologische
onderbouwing van C-(toetsings)waarden

T.G. Vermeire, M.E.van Apeldoorn,
J.C. de Fouw en P.J.C.M.Janssen

februari 1991

Samenstelling Adviesgroep Toxicologie:

C.A.van der Heijden, A.G.A.C.Knaap, E.I.Krajnc, G.J.A.Speijers,
R.D.F.M.Taalman en R.M.C.Theelen.

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Directoraat-Generaal
Milieubeheer, Directie Drinkwater, Water, Bodem - Hoofdafdeling Bodem,
Projectnummer 725201

Inlegvel bij RIVM-rapportnr. 725201005

Gegevens over de volgende stoffen zullen nog volgen:

sulfiden

anthraceen

naftaleen

PAKs (groep)

chloorpak's

geoxideerde pak's

minerale olie

tetrahydrothiofeen

VERZENDLIJST

- 1 - 112 Directoraat-Generaal voor Milieubeheer, Directie Drinkwater,
Water, Bodem - Hoofdafdeling Bodem; t.a.v. Dr.J.M.Roels
- 113 - 117 Directoraat-Generaal Milieubeheer, Directie Drinkwater, Water,
Bodem
- 118 Directeur-Generaal Volksgezondheid van het Ministerie van
Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur
- 119 Directeur-Generaal Milieubeheer
- 120 Plv.Directeur-Generaal Milieubeheer
- 121 Ir.J.G.Robberse, DGM/DWB
- 122 Dr.J.A.van Zorge, DGM/SR
- 123 Drs.C.J.van Kuijen, DGM/SR
- 124 Dr.A.G.J.Sedee, DGM/SR
- 125 Depot van Nederlandse publikaties en Nederlandse bibliografie
- 126 Directie RIVM
- 127 Assistent-Directeur WHO Centrum voor Milieu en Gezondheid,
drs.C.A.van der Heijden
- 128 Hoofd Adviescentrum Toxicologie, mw.drs.A.G.A.C. Knaap
- 129 Ir.R.van den Berg
- 130 Ir.J.J.G.Kliest
- 131 Ir.C.A.M.van Gestel
- 132 Drs.E.I.Krajnc
- 133 Dr.F.X.R.van Leeuwen
- 134 Ir.J.B.H.J.Linders
- 135 Dr.G.J.A.Speijers
- 136 Dr.P.G.N.Savelkoul
- 137 Dr.R.D.F.M.Taalman
- 138 Drs.R.M.C.Theelen
- 139 - 142 auteurs
- 143 Projecten- en rapportenregistratie
- 144 Bibliotheek RIVM
- 145 Bibliotheek ACT
- 146 - 175 Reserveexemplaren

INHOUDSOPGAVE

Verzendlijst	ii
Inhoudsopgave	iii
Summary	vi
Samenvatting	vii
1 Inleiding	1
1.1 Beoordeling Risico's Bodemverontreiniging	1
1.2 Criterium "ernstig gevaar voor de volksgezondheid"	2
2 Methode	5
2.1 Relevante blootstellingsroutes	5
2.2 Toxicologisch literatuuronderzoek	5
2.3 Vaststelling van toxicologische advieswaarden	6
2.3.1 Carcinogeniteit	6
2.3.2 Vaststelling advieswaarde voor stoffen met een drempelwaarde	7
2.3.3 Vaststelling advieswaarde voor genotoxisch carcinogenen	9
2.3.4 Vaststelling inhalatoire advieswaarde	9
2.3.5 Dagelijkse blootstelling in een niet gecontamineerde situatie	10
3 Resultaten	13
4 Discussie	19
5 Literatuur	23
Bijlagen	47
I Definities en afkortingen	47
II Onderzochte toxicologische effecten	53
III Stofprofielen	55

I Metalen	55
Ia arseen	55
Ib barium	57
Ic cadmium	59
Id chroom	61
Ie cobalt	64
If koper	66
Ig kwik	67
Ih lood	69
Ii molybdeen	73
Ij nikkel	75
Ik tin	77
Il zink	79
II Anorganische verbindingen	81
IIa ammoniumverbindingen	81
IIb bromiden	84
IIc cyaniden (totaal-vrij)	86
IId cyaniden (complex)	88
IIe fluoriden	90
IIf fosfaten	91
IIg sulfiden	93
IIh thiocyanaten	94
III Aromatische verbindingen	96
IIIa benzeen	96
IIIb cresolen	98
IIIc dihydroxybenzenen	100
IIId ethylbenzeen	104
IIIe fenol	106
IIIf tolueen	108
IIIg xylene	110
IV Polycyclische aromatische koolwaterstoffen	112
V Gechloreerde koolwaterstoffen	117
Va chloorbenzenen	117
Vb chloorfenolen	121
Vc chloorPAKs	124

Vd	1,2-dichloorethaan	125
Ve	dichloormethaan	126
Vf	polychloorbifenylen	128
Vg	tetrachlooretheen	130
Vh	tetrachloormethaan	132
Vi	trichlooretheen	134
Vj	trichloormethaan	136
Vk	vinylchloride	138
VI	Bestrijdingsmiddelen	140
VIa	carbamaten	140
VIb	DDT/DDE	142
VIc	dithiocarbamaten	144
VI d	drins	147
VIe	hexachloorcyclohexaan	150
VIf	triazines	153
VII	Overige verbindingen	155
VIIa	benzine	155
VIIb	cyclohexanon	158
VIIc	ftalaten	160
VIId	geoxideerde PAKs	162
VIIe	minerale olie	163
VII f	pyridine	165
VIIg	styreen	166
VIIh	tetrahydrofuraan	168
VIIIi	tetrahydrothiofeen	170

SUMMARY

This report is a description of a search of the toxicological literature and the derivation of toxicological guideline values and daily intakes for man at the Toxicology Advisory Centre of RIVM. It intends to provide a toxicological basis to proposed so-called C-values of the "Leidraad bodemsanering" (Soil Clean-up Guideline) of the Ministry of Housing, Physical Planning, and Environment.

As far as possible, maximum tolerable risk levels for the total intake of genotoxic carcinogens and toxicologically tolerable daily intakes for threshold compounds have been determined for 55 chemicals or groups of chemically related compounds. In addition, a toxicologically tolerable concentration in air has been derived for 22 substances or groups of substances.

A central issue in this report is the choice of the toxicological criterion for the regulatory concept "serious threat to human health" as associated with the C-value.

SAMENVATTING

Dit rapport beschrijft de vaststelling van toxicologische advieswaarden en dagelijkse blootstelling voor de mens zoals die op basis van een literatuuronderzoek is uitgevoerd bij het Adviescentrum Toxicologie van het RIVM ten behoeve van voorstellen voor de humaan-toxicologische onderbouwing van de C-waarden uit de Leidraad bodemsanering van het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer.

Voor in totaal 55 stoffen of stofgroepen is getracht een maximum toelaatbaar risiconiveau vast te stellen voor de inname van genotoxisch carcinogene stoffen of, voor de overige stoffen, een toxicologisch toelaatbare inname. Bovendien is voor 22 stoffen of stofgroepen een toxicologisch toelaatbare concentratie in de lucht bepaald.

Centraal in dit rapport staat de keuze van het toxicologische criterium voor het beleidsmatige begrip "ernstig gevaar voor de volksgezondheid" waarmee de C-waarde verbonden is.

1 INLEIDING

1.1 Beoordeling Risico's Bodemverontreiniging

In de Leidraad bodemsanering (VROM, 1988a) wordt het rijksbeleid m.b.t. de juridische, technisch-inhoudelijke en financiële aspecten van de aanpak van bodemverontreiniging uiteengezet. Een belangrijk onderdeel van deze Leidraad is de toetsingstabel voor de beoordeling van concentratieniveaus van verontreinigingen in de bodem. In deze tabel geeft de zogenaamde C-waarde die concentratie aan waarboven sprake is van een "ernstig gevaar voor de volksgezondheid of het milieu". Wanneer de concentratie de C-waarde te boven gaat is het noodzakelijk om op korte termijn tot een saneringsonderzoek en een beslissing omtrent het in voorbereiding nemen van sanerende maatregelen te komen.

In het kader van de herziening van de Leidraad bodemsanering loopt binnen het RIVM het project Beoordeling Risico's Bodemverontreiniging. Een deelproject hiervan is een voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van de C-waarden. De doelstelling van dit project is om voor 55 stoffen of stofgroepen in een kort tijdsbestek dergelijke voorstellen te doen op basis van de thans ter beschikking staande humaan-toxicologische gegevens en de kennis t.a.v. de vaststelling van toxicologische advieswaarden, de dagelijkse blootstelling en de verdeling over milieucompartimenten. Dit rapport beschrijft het literatuuronderzoek en de vaststelling van toxicologische advieswaarden en dagelijkse blootstelling, zoals die zijn uitgevoerd voor dit deelproject door het Adviescentrum Toxicologie in samenwerking met deskundigen van het Laboratorium voor Toxicologie en het Laboratorium voor Mutagenese en Carcinogenese. Desgewenst kunnen in de toekomst de voorgestelde waarden nader worden onderbouwd.

De feitelijke berekening van de voorgestelde humaan-toxicologische C-waarden op basis van deze literatuurstudie zal het onderwerp zijn van een vervolgrapport (van den Berg, 1991). Een achtergronddocument dat een basis vormt voor zowel deze berekening als ook voor de berekening van de actuele

blootstelling is reeds gepubliceerd (Linders, 1990). Een voorstel voor een ecotoxicologische onderbouwing van de C-waarden is reeds uitgevoerd (Denneman en van Gestel, 1990).

Een lijst van definities en afkortingen is opgenomen in bijlage I.

1.2 Criterium ernstig gevaar voor de volksgezondheid

Het gekozen criterium is een uitvloeisel van de brochure "Nationaal Milieubeleidsplan - Omgaan met risico's" van het ministerie van VROM (1988b), waarin het "maximaal toelaatbare risico (MTR)" voor stoffen met drempelwaarde gelijk gesteld wordt aan de ADI en voor stoffen zonder drempelwaarde aan een risico van 1 extra geval van kanker per 10000 levenslang blootgestelde individuen ($1:10^4$ /leven). Voorts wordt in de brochure "Milieuprogramma 1991-1994 - Deel III Begrippenkader van het milieubeleid" (VROM 1990) de C-waarde gekoppeld aan het begrip interventiewaarde, een milieukwaliteitsdoelstelling liggend boven de van het "maximaal toelaatbare risico" afgeleide concentraties in het milieu.

Voor de vaststelling van een toxicologisch criterium voor "ernstig gevaar voor de volksgezondheid" in gevallen van bodemverontreiniging moet derhalve onderscheid gemaakt worden tussen niet-genotoxische carcinogenen en niet-carcinogenen enerzijds en genotoxisch carcinogenen anderzijds (zie ook 2.3).

Niet-genotoxische carcinogenen en niet-carcinogenen: er wordt verondersteld dat voor deze stoffen een drempelwaarde bestaat, dat wil zeggen een dosering of concentratie waarbeneden geen schadelijke effecten zullen optreden. Als criterium voor "ernstig gevaar voor de volksgezondheid" is gekozen voor overschrijding van de "het maximaal toelaatbaar risico (MTR)" uit de bovengenoemde Risicobrochure van VROM (1988b) zijnde de "toxicologisch toelaatbare dagelijkse inname" (TDI = tolerable daily intake), gedefinieerd als die hoeveelheid van een stof, uitgedrukt op basis van lichaamsgewicht voor orale blootstelling, die gedurende het hele leven dagelijks door de mens kan worden ingenomen zonder dat schadelijke effecten op de gezondheid te verwachten zijn. De TDI houdt rekening met extra gevoelige

subpopulaties. Deze definitie is equivalent aan die van de "acceptable daily intake" (ADI) voor voedseladditieven van het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) van de wereldgezondheidsorganisatie WHO (IPCS, 1987a). Voor veel stoffen uit de Leidraad bodemsanering kan echter geen ADI - in WHO-terminologie - worden vastgesteld aangezien ze niet als voedseladditief of voedselcontaminant worden aangemerkt, ze onvoldoende toxicologisch onderzocht zijn en/of als genotoxisch carcinogeen voor de mens beschouwd worden. De som van de blootstelling via alle routes (oraal, dermaal, inhalatoir) wordt vergeleken met de TDI (zie voorts van den Berg, 1991).

Equivalent met het begrip TDI is de TCL, de toxicologisch toelaatbare concentratie in lucht (zie 2.3.4).

Genotoxische carcinogenen: er wordt verondersteld dat er voor deze stoffen geen dosering of concentratie is vast te stellen waarbeneden geen risico bestaat voor schadelijke effecten, in casu genotoxiciteit en carcinogeniteit. Als criterium voor "ernstig gevaar voor de volksgezondheid" is gekozen voor overschrijding van het "het maximaal toelaatbaar risico (MTR)" uit de bovengenoemde Risicobrochure van VROM (1988b) zijnde die hoeveelheid van een stof, uitgedrukt op basis van lichaamsgewicht voor orale blootstelling en op basis van luchtvolume voor inhalatoire blootstelling, met een risico van 1 extra geval van kanker per 10000 levenslang blootgestelde individuen.

2 METHODE

2.1 Relevante verspreidingsroutes

Bij de aanvang van het onderzoek is bepaald naar welke fasen de stof zich voornamelijk zal verspreiden in gevallen van bodemverontreiniging (zie verder: van den Berg, 1991). Informatie over de relevante verspreidingsroutes is bepalend voor de in ogenschouw te nemen blootstellingsroutes.

2.2 Toxicologisch literatuuronderzoek

Bij het project is uitgegaan van in het literatuurbestand van het Adviescentrum Toxicologie aanwezige geëvalueerde toxicologische gegevens, die direct kunnen leiden tot de vaststelling van een toxicologische advieswaarde voor de relevante blootstellingsroute(s). In bijlage II worden de onderzochte gegevens-elementen genoemd. In de stofprofielen (bijlage III) worden gegevens alleen vermeld wanneer ze relevant zijn voor de afleiding van toxicologische advieswaarden waarop de interventiewaarden worden gebaseerd. Helaas zijn in veel gevallen geen geëvalueerde toxicologische gegevens beschikbaar. In het algemeen is de volgende procedure gevolgd:

- De conclusies van Nederlandse criteriadocumenten en basisdocumenten zijn zonder verder literatuuronderzoek overgenomen.
- Indien beschikbaar, is een door de WHO vastgestelde ADI zonder verder literatuuronderzoek overgenomen uit de JECFA- of JMPR-rapporten.
- In afwezigheid van bovenstaande documenten is gezocht naar gegevens die door erkende nationale (bijvoorbeeld evaluaties van de Gezondheidsraad, van de Werkgroep van Deskundigen van de MAC-commissie, van het RIVM en van de Environmental Protection Agency in de VS) of internationale (International Agency for Research on Cancer IARC, International Programme on Chemical Safety IPCS) organisaties geëvalueerd zijn en op basis waarvan een toxicologische advieswaarde kon worden vastgesteld.
- Indien dit ook niet tot resultaten leidde is een beroep gedaan op databanken, met name het Integrated Risk Information System IRIS van de Environmental Protection Agency, en op de op het RIVM aanwezige openbare literatuur na ontsluiting via on-line literatuurrecherche.

2.3 Vaststelling van toxicologische advieswaarden

In beknopte vorm zal in het nu volgende worden ingegaan op de manier waarop de toxicologische advieswaarden voor de 55 stoffen of stofgroepen zijn vastgesteld. Voor achtergrondliteratuur wordt verwezen naar onder meer Gezondheidsraad (1978), IPCS (1987a), US-EPA (1989) en IPCS (1990a).

2.3.1. *Carcinogeniteit*

Een stof die beschouwd wordt als een bewezen dan wel een mogelijk of waarschijnlijk genotoxisch carcinogeen voor de mens heeft geen drempelwaarde, het risico op kanker is nooit nul. In theorie is één molecuul van zo'n initiërende stof voldoende om een kankercel te produceren.

Stoffen worden als bewezen genotoxisch carcinogeen voor de mens beschouwd wanneer voldoende aanwijzingen bestaan voor carcinogeniteit vanuit de epidemiologie, en voor genotoxiciteit vanuit daarvoor geschikte testen. Als waarschijnlijk of mogelijk genotoxisch carcinogeen voor de mens worden die stoffen geklassificeerd waarvoor er in elk geval voldoende aanwijzingen bestaan voor carcinogeniteit in proefdieren en voor genotoxiciteit. De mate van overtuigingskracht van de gegevens bepalen verder de onderverdeling in mogelijk of waarschijnlijk carcinogeen. Voorzichtigheidshalve worden ook deze 2 groepen van stoffen (mogelijk en waarschijnlijk carcinogenen) voor de praktijk beschouwd als carcinogeen voor de mens. Bovenstaande is in overeenstemming met de evaluaties van de International Agency for Research on Cancer (IARC, 1987)

Negatieve resultaten van genotoxiciteitstesten gecombineerd met positieve resultaten van carcinogeniteitstesten met proefdieren worden gezien als een indirecte aanwijzing voor een niet-genotoxisch mechanisme voor carcinogeniteit. Verschillende mechanismen kunnen verantwoordelijk zijn voor het carcinogene effect, bijvoorbeeld promotie (polyhalogeenvverbindingen) of toxische manifestaties zoals peroxisomale proliferatie (ftalaten) of α_{2u} -

globuline-nefropathie (bepaalde koolwaterstoffen). Dit proces wordt beschouwd als een reversibele biologische respons waarvoor een drempelwaarde bestaat.

2.3.2 Vaststelling advieswaarde voor stoffen met een drempelwaarde

De toxicologisch toelaatbare dagelijkse inname (TDI) wordt bij voorkeur geschat op basis van betrouwbare humane gegevens. Indien deze niet voorhanden zijn - en dit is meestal het geval - wordt uitgegaan van dierexperimentele gegevens. Het voor de mens meest relevante diermodel wordt gekozen op basis van biologische overwegingen zoals bijvoorbeeld overeenkomsten in metabolisme, kinetiek en/of effecten. Wanneer een dergelijke keuze niet mogelijk is, wordt aangenomen dat de mens minstens even gevoelig is als het meest gevoelige proefdier. Uit de analyse van de waargenomen effecten en dosis-response relaties in de door de deskundigen meest betrouwbaar geachte, bij voorkeur lange-termijn studie volgt de hoogste dosering of concentratie zonder schadelijke effecten, de NOAEL ("no-observed-adverse-effect-level"). De NOAEL is die dosering of concentratie waarbij geen statistisch of biologisch significante toename waargenomen wordt in de frequentie of ernst van schadelijke effecten in de blootgestelde populatie in vergelijking met een controlepopulatie. Wanneer geen NOAEL bepaald kan worden, wordt de laagste dosis of concentratie bepaald waarbij nog schadelijke effecten worden waargenomen, de LOAEL ("lowest-observed-adverse-effect-level").

De TDI wordt afgeleid van de NOAEL (of LOAEL) door toepassing van een veiligheidsfactor, die de onzekerheden ten gevolge van interspecies extrapolaties, intra-species verschillen in gevoeligheid voor de stof en verschillen in de kwaliteit van de toxicologische gegevens moet verdisconteren. In het algemeen is de veiligheidsfactor een product van onzekerheidsfactoren. Min of meer standaard toegepast worden:

- een factor 10 voor de onzekerheid ten gevolge van verschillen in gevoeligheid in de bevolking,
- een factor 10 voor de onzekerheid in de extrapolatie van het proefdier naar de mens.

Gangbare extra onzekerheidsfactoren zijn:

- een factor 10 voor de extra onzekerheid door een extrapolatie op basis van de LOAEL; hiervan kan bijvoorbeeld worden afgezien wanneer de effecten bij de LOAEL marginaal geacht worden,
- een factor 10 voor de extra onzekerheid doordat een NOAEL (LOAEL) van een subchronische test is gebruikt; hiervan kan bijvoorbeeld worden afgezien wanneer de stof snel en volledig wordt gemetaboliseerd en/of uitgescheiden.

Naarmate de kwaliteit van de toxicologische gegevens slechter wordt, kunnen andere, extra factoren worden toegepast. Anderzijds kunnen er overwegingen bestaan om een lagere veiligheidsfactor toe te passen dan gebruikelijk, bijvoorbeeld wanneer nauwkeurige dosis-responsgegevens voor de mens bekend zijn of wanneer de mens minder gevoelig blijkt te zijn dan het proefdier.

Een NOAEL of LOAEL uit een inhalatieonderzoek heeft meestal betrekking op herhaalde blootstelling gedurende enige (x) uren per dag en 5 tot 7 (y) dagen per week. Wanneer in dit rapport een advieswaarde wordt afgeleid uit dergelijke discontinue blootstellingen ($C_{\text{discontinu}}$) worden deze als volgt omgerekend naar een continue blootstelling:

$$C_{\text{continu}} = C_{\text{discontinu}} \times \frac{x}{24} \times \frac{y}{7}.$$

Opgemerkt wordt dat een dergelijke correctie niet toegepast hoeft te zijn bij de vaststelling van de toxicologische advieswaarden die zijn overgenomen uit andere documenten.

In gevallen van bodemverontreiniging worden kinderen beschouwd als de subpopulatie die het hoogste risico lopen. Indien mogelijk is de TDI van een stof dan ook specifiek afgeleid voor deze subpopulatie, wanneer bekend is dat de toxiciteit van deze stof leeftijdsafhankelijk is.

Voor structureel verwante verbindingen met eenzelfde spectrum aan toxische effecten en een vergelijkbare mate van toxiciteit is het zinvol om één TDI vast te stellen om hun cumulatieve inname te beperken. De achterliggende aanname is dat de toxische effecten van de stoffen binnen deze groepen additief zijn. Deze TDI is dan gebaseerd, hetzij op de laagste NOAEL binnen

die groep, hetzij op de NOAEL van die verbinding(en) waarvoor kwalitatief de beste gegevens voorhanden zijn. Interacties tussen niet structureel verwante verbindingen worden alleen in kwalitatieve zin besproken wanneer daarvoor voldoende aanwijzingen zijn en komen niet tot uitdrukking in de toxicologische advieswaarden.

2.3.3 Vaststelling advieswaarde voor genotoxisch carcinogenen

De dosering of concentratie met een maximaal toelaatbaar risico van $1 : 10^4$ wordt bij voorkeur geschat op basis van humaan-epidemiologische gegevens. Deze zijn meestal niet aanwezig en in die gevallen moet worden uitgegaan van chronische carcinogeniteitsstudies met proefdieren. Idealiter wordt het voor de mens meest relevante diermodel gekozen op basis van biologische overwegingen zoals bijvoorbeeld overeenkomsten in metabolisme, kinetiek en/of tumortype. Wanneer een dergelijke keuze niet mogelijk is - en dat is meestal het geval - wordt aangenomen dat de mens minstens even gevoelig is als het geteste proefdier, meestal de rat. Het MTR wordt geschat door lineaire extrapolatie vanuit de relatief hoge doseringen of concentraties in de dierproef naar het lagere blootstellingsniveau met de voor de mens aanvaardbare tumorincidentie. Er wordt geëxtrapoleerd vanuit de laagste dosering of concentratie die nog een significante verhoging van de tumorincidentie gaf (zie bijvoorbeeld Vermeire et al., 1988). Dit extrapolatiemodel is conservatief, dat wil zeggen dat de berekende dosering of concentratie met een toelaatbaar zeker niet lager is en eerder hoger.

2.3.4 Vaststelling inhalatoire advieswaarde

Een toxicologisch toelaatbare concentratie in lucht (TCL) of een concentratie met een maximaal toelaatbaar risico in lucht ($1:10^4/\text{leven}$) wordt volgens bovenstaande werkwijze bepaald uit inhalatoire toxiciteitsgegevens volgens de werkwijze beschreven in respectievelijk 2.3.2 en 2.3.3. De uit de toxicologisch toelaatbare dagelijkse inname of de maximaal toelaatbare inname via alle blootstellingsroutes te berekenen C-waarden zullen niet tot zodanige concentraties in de lucht moeten leiden dat de advieswaarden voor lucht overschreden worden. Wanneer dit wel het

geval blijkt te zijn moet de C-waarde berekend worden op basis van deze advieswaarden voor lucht.

Wanneer geen toxicologische advieswaarde uit orale toxiciteitsgegevens bepaald kan worden, maar wel een advieswaarde (TCL of $1:10^4/\text{leven}$) uit inhalatiegegevens, kan een toelaatbare inname uit hieruit geschat worden door aan te nemen dat de mens 20 m^3 per dag inademt en 70 kg weegt. Tenzij meer gegevens beschikbaar zijn, wordt bovendien aangenomen dat de stof volledig wordt geabsorbeerd via de inhalatoire dan wel de orale route.

De volgens bovenstaande procedures vastgestelde advieswaarden voor lucht kunnen soms hoger zijn dan de voor een bepaalde stof bekende geurdrempel. In dat geval, en ook wanneer geen NOAEL beschikbaar is voor stoffen met drempelwaarde die effecten op de ademhalingswegen geven, kan de TCL gelijk worden gesteld aan deze geurdrempel, die gedefiniëerd kan worden als die concentratie die door een significant deel van een panel proefpersonen kan worden opgemerkt. Hierbij moet worden aangetekend dat er grote variatie bestaat in de manier waarop proefpersonen worden blootgesteld aan stoffen ter waarneming of herkenning van de geur; de spreiding in de voor een stof gerapporteerde geurdrempels vindt deels hierin haar oorzaak.

2.3.5 Dagelijkse blootstelling in een niet gecontamineerde situatie

Bij de inschatting van de risico's ten gevolge van bodemverontreiniging is het van belang informatie te hebben over de dagelijkse blootstelling in een niet gecontamineerde situatie, die gedefinieerd kan worden als de inname door andere oorzaken dan de te beschouwen lokale bodemverontreiniging. Hierbij kan gedacht worden aan inname via de voeding, drinkwater en buiten- en/of binnenlucht. Daarom wordt in dit rapport ook een schatting gemaakt van deze dagelijkse blootstelling op basis van literatuurgegevens.

Lokaal aanwezige puntbronnen van extra blootstelling zoals industriegebieden zijn niet meegenomen in de bepaling van de dagelijkse blootstelling noch een eventuele extra blootstelling door roken, drinken of beroepsmatige blootstelling. Voor de bepaling van de C-waarde wordt namelijk niet uitgegaan van het totale gezondheidsrisico van de aan de

bodemverontreinigende stoffen blootgestelde individuen. Ook speciale omstandigheden zoals medicijngebruik en chemische interacties zoals bijvoorbeeld de vorming van arsine uit arseenverbindingen en de vorming van nitrosoderivaten van carbamaten bij lage pH worden daarom niet in beschouwing genomen. Indien sprake is van "ernstig gevaar voor de volksgezondheid of het milieu" kan bij de schatting van de actuele blootstelling rekening gehouden worden met bijzondere omstandigheden.

De procedure die bij het literatuuronderzoek naar deze dagelijkse blootstelling is gevolgd, is in grote lijnen identiek aan die welke is gevolgd voor het toxicologisch literatuuronderzoek aangevuld met de volgende afspraken:

- Bij voorkeur worden gegevens gebruikt over de dagelijkse blootstelling van kinderen, de subpopulatie met het hoogste risico.
- Bij voorkeur worden Nederlandse gegevens gebruikt dan wel gegevens uit landen met een vergelijkbaar consumptiepatroon en welvaartsniveau.
- Een eventuele extra dagelijkse blootstelling ten gevolge van roken, drinken of beroep kan wel vermeld worden, indien daar weinig twijfel over bestaat, maar wordt niet meegenomen in de bepaling van de totale dagelijkse blootstelling.
- Tenzij anders vermeld wordt de voorkeur gegeven aan gemiddelde waarden boven maximale waarden, omdat er veelal geen relatie aan te geven is tussen de gevonden waarden en specifieke subpopulaties. Uitschieters worden nooit meegenomen. Zo mogelijk wordt vermeld tot welke categorie (gemiddelde waarde of maximale waarde) de gebruikte dagelijkse blootstelling behoort.
- Wanneer geen gegevens over dagelijkse blootstelling gevonden worden, wordt in de meeste gevallen aangenomen dat deze blootstelling verwaarloosbaar is. Wanneer echter van een stof alleen in kwalitatieve zin bekend is dat er een bepaalde dagelijkse blootstelling bestaat wordt deze geschat op 30% van de TDI of van de inname met een $1:10^4$ /leven risiconiveau.
- Voor de omrekening van de dagelijkse blootstelling van de mens via de lucht naar een inname wordt aangenomen dat de mens 20 m^3 per dag inademt en 70 kg weegt en dat, tenzij meer betrouwbare gegevens beschikbaar zijn,

de absorptie 100% bedraagt. Voor kinderen wordt een dagelijks inademingsvolume van 7,6 m³ en een lichaamsgewicht van 15 kg aangenomen.

3 RESULTATEN

De afleiding van de toxicologische advieswaarde(n) per stof of stofgroep staat in bijlage III. De volgorde van de stoffen is die van de toetsingstabel uit de Leidraad bodemsanering (VROM, 1988a). Indien nodig wordt eerst een definitie gegeven van de stof of stofgroep. Besproken worden dan achtereenvolgens:

- de meest relevant geachte route(s) in geval van bodemverontreiniging,
- de relevante toxiciteitsgegevens en de afleiding van de toxicologische advieswaarde, respectievelijk de toxicologisch toelaatbare dagelijkse inname (TDI), de dagelijkse inname met een risico van $1:10^4$ /leven, of de toxicologisch toelaatbare concentratie in lucht (TCL) of de concentratie in lucht met een risico-niveau van $1:10^4$ /leven,
- de dagelijkse blootstelling in een niet-gecontamineerde situatie.

De referenties zijn samengebracht in hoofdstuk 5.

Tabel 1 geeft een overzicht van de conclusies uit bijlage III.

Tabel 1 Overzicht van de toxicologische advieswaarden, de toegepaste extrapolatiemethode en de dagelijkse blootstelling in een niet-gecontamineerde situatie ten behoeve van de afleiding van voorstellen voor humaan-toxicologische C-waarden.

stof ¹	toxicologische advieswaarde $\mu\text{g/kg l.g./dag}$ of $\mu\text{g/m}^3$	type ²	veiligheids- factor, extrapolatie- methode ³	dagelijkse blootstelling ⁴ $\mu\text{g/kg l.g./dag}$
-------------------	---	-------------------	--	---

I METALEN

arseen [55]	2,1	TDI	1 (h)	0,7 (m)
barium [57]	20 x B ⁵	TDI	10 (h)	9 (m)
cadmium [59]	1	TDI	1 (h)	0,28 (g)
chroom (III) [61]	5	TDI	500 (d)	2,9 (m)
chroom (VI) [61]	$7 \cdot 10^{-4}$	R	nvt (l)	$4 \cdot 10^{-4}$ (m)
cobalt [64]	1,4	TDI	100 (d)	0,7 (m)
koper [66]	140	TDI	50 (d)	140 (m)
kwik [67]	0,61	TDI	10 (h)	0,14 (g)
lood [69]	3,6	TDI	1 (h)	1,2 (g)
molybdeen [73]	10	TDI	100 (d)	4 (m)
nikkel [75]	50	TDI	100 (d)	4 (g)
tin [77]	2000	TDI	10 (d)	140 (m)
zink [79]	1000	TDI	3 (h)	300 (m)

II ANORGANISCHE VERBINDINGEN

ammonium (NH_4^+) [81]	1700	TDI	10 (h)	300 (g)
bromiden (Br) [84]	1000	TDI	10 (h)	100 (g)
cyaniden (vrij CN) [86]	50	TDI	100 (d)	0 (a)
	200	TCL	1 (h)	
cyaniden (complex CN) [88]	13	TDI	1000 (d)	0,4 (a)
fluoriden (F) [90]	70	TDI	1 (h)	86 (m)
fosfaten (P) [91]	70000	TDI	1 (d)	33000 (g)

stof ¹	toxicologische advieswaarde $\mu\text{g/kg l.g./dag}$ of $\mu\text{g/m}^3$	type ²	veiligheids- factor, extrapolatie- methode ³	dagelijkse blootstelling ⁴ $\mu\text{g/kg l.g./dag}$
-------------------	---	-------------------	--	---

sulfiden (S) [93]	-			-
thiocyanaten (SCN) [94]	11	TDI	10 (h)	74 (g)

III AROMATISCHE VERBINDINGEN

benzeen [96]	170	R	nvt (1)	6,5 (a)
	1200	RL	(1)	
cresolen [98]	50	TDI	1000 (d)	0 (a)
	170	TCL	1000 (d)	
dihydroxybenzenen [100]	25	TDI	1000 (d)	0 (a)
ethylbenzeen [104]	136	TDI	1000 (d)	1 (m)
	77	TCL	1000 (d)	
fenol [106]	60	TDI	1000 (d)	0,4 (m)
	100	TCL	1 (h)	
tolueen [108]	430	TDI	50 (h)	10 (g)
	3000	TCL	50 (h)	
xylenen [110]	10	TDI	1000 (d)	11 (m)
	54	TCL	1000 (d)	

IV POLYCYCLISCHE AROMATISCHE KOOLWATERSTOFFEN

anthraceen [112]	-	TDI	-	0,0004 (g)
benz(a)anthraceen [112]	20	R	nvt (1)	0,002 (g)
benzo(k)fluorantheen[112]	20	R	nvt (1)	0,009 (g)
benzo(ghi)peryleen [112]	20	R	nvt (1)	0,002 (g)
benzo(a)pyreen [112]	2	R	nvt (1)	0,0011 (g)
chryseen [112]	2	R	nvt (1)	0,017 (g)

stof ¹	toxicologische advieswaarde $\mu\text{g/kg l.g./dag}$ of $\mu\text{g/m}^3$	type ²	veiligheids- factor, extrapolatie- methode ³	dagelijkse blootstelling ⁴ $\mu\text{g/kg l.g./dag}$
fenanthreen [112]	20	R	nvt (1)	0,012 (g)
fluorantheen [112]	20	R	nvt (1)	0,039 (g)
indeno(1,2,3cd)pyreen[112]	20	R	nvt (1)	0,002 (g)
naftaleen [112]	-	TDI	-	-
pyreen [112]	20	R	nvt (1)	0,023 (g)
PAKs-totaal [112]				0,097 (g)

V GECHLOREERDE KOOLWATERSTOFFEN

chloorbenzenen [117]	0,5	TDI	100 (d)	0,09 (m)
	600	TCL	100 (d)	
chloorfenolen [121]				
pentachloorfenol (PCP)	30	TDI	100 (d)	0,3 (m)
totaal excl. PCP	3	TDI	100 (d)	0 (a)
chloorPAKS [124]	-			-
1,2-dichloorethaan [125]	14	R	nvt (1)	0,06 (g)
	48	RL	nvt (1)	
dichloormethaan [126]	60	TDI	100 (d)	18 (a)
	1700	TCL	100 (d)	
polychloorbifenylen [128]	0,09	TDI	1000 (d)	0,002 (g)
tetrachlooretheen [130]	16	TDI	1000 (d)	1,8 (m)
	2500	TCL	50 (h)	
tetrachloormethaan [132]	4	TDI	250 (d)	0,3 (g)
	60	TCL	100 (d)	
trichlooretheen [134]	540	TDI	100 (d)	0,3 (g)
	1900	TCL	100 (d)	

stof ¹	toxicologische advieswaarde $\mu\text{g/kg l.g.}/\text{dag}$ of $\mu\text{g}/\text{m}^3$	type ²	veiligheids- factor, extrapolatie- methode ³	dagelijkse blootstelling ⁴ $\mu\text{g/kg l.g.}/\text{dag}$
-------------------	---	-------------------	--	--

trichloormethaan [136]	30	TDI	1000 (d)	0,4 (g)
	100	TCL	1000 (d)	
vinylchloride [138]	3,5	R	nvt (1)	0,059 (g)
	100	RL	nvt (1)	

VI BESTRIJDINGSMIDDELEN

carbamaten [140]	1	TDI	100 (d)	0 (a)
DDT/DDE [142]	20	TDI	10 (h)	0,1 (m)
dithiocarbamaten (DTC)				
dimethylDTC [144]	5	TDI	250 (d)	0 (a)
ethyleenbisDTC [144]	50	TDI	100 (d)	0,75 (g)
drins [147]	0,1	TDI	250 (d)	0,04 (m)
		TCL		
hexachloorcyclohexaan(HCH)				
α -, γ -, δ -HCH [150]	1	TDI	100 (d)	0,03 (m)
	0,25	TCL	100 (d)	
β -HCH [150]	0,02	TDI	1000 (d)	0,014 (m)
triazines [153]	2	TDI	300 (d)	0 (a)

VII OVERIGE VERBINDINGEN

benzine [155]	3100	TDI	100 (d)	0 (a)
	71	TCL	1000 (d)	
cyclohexanon [158]	4600	TDI	100 (d)	0 (a)
	136	TCL	1000 (d)	
ftalaten [160]	25	TDI	100 (d)	7,1 (g)
geoxideerde PAKs [162]	-			-
minerale olie [163]	-			0 (a)

stof ¹	toxicologische advieswaarde $\mu\text{g/kg l.g./dag}$ of $\mu\text{g/m}^3$	type ²	veiligheids- factor, extrapolatie- methode ³	dagelijkse blootstelling ⁴ $\mu\text{g/kg l.g./dag}$
pyridine [165]	1	TDI	1000 (d)	0 (a)
	120	TCL	1 (h)	
styreen [166]	77	TDI	100 (d)	0,6
	800	TCL	100 (h)	
tetrahydrofuraan [168]	10	TDI	1000 (d)	0 (a)
	35	TCL	1000	
tetrahydrothiofeen [170]	-			-

¹ tussen vierkante haken staat een verwijzing naar de relevante bladzijde van bijlage III

² TDI = toxicologisch toelaatbare dagelijkse inname in $\mu\text{g/kg l.g./dag}$

R = totale inname met 1:10⁴/leven risiconiveau in $\mu\text{g/kg l.g./dag}$

TCL = toxicologisch toelaatbare concentratie in lucht in $\mu\text{g/m}^3$

RL = concentratie in lucht met 1:10⁴/leven risiconiveau in $\mu\text{g/m}^3$

³ (d) = extrapolatie van dierexperimenteel bepaalde NOAEL of LOAEL

(h) = extrapolatie van humane NOAEL of LOAEL

(l) = lineaire extrapolatie van de tumorincidentie

⁴ (m) = maximum waarde

(g) = gemiddelde waarde

(a) = aanname

⁵ B = [totaal barium]/[oplosbaar barium]

4 DISCUSSIE

De C-waarde is een toetsingsgrootte voor bodemkwaliteit. Deze geeft de grens aan waarboven beleidsmatig de bodemkwaliteit zodanig is dat sanering(sonderzoek) noodzakelijk is. De C-waarde is niet bedoeld om aan te geven hoe groot het totaalrisico voor de volksgezondheid zal zijn. De C-waarde gaat uit van potentiële blootstelling waarbij geen rekening gehouden wordt met speciale omstandigheden die het risico van blootstelling aan de bodemverontreinigende stof vergroten dan wel verminderen. Bij overschrijding van de C-waarde en de daaraan gekoppelde saneringsnoodzaak moet een nadere evaluatie worden uitgevoerd om de zich op een lokatie feitelijk voordoende gezondheidsrisico's zo nauwkeurig mogelijk vast te stellen. Hiertoe zal een actuele blootstellingsschatting noodzakelijk zijn. Factoren die verder in beschouwing kunnen worden genomen zijn chemische en fysische interacties tussen stoffen onderling en tussen stoffen en bodemcomponenten, en toxicologische interacties na opname. Nadat zo een zo nauwkeurig mogelijke indicatie van het actuele gezondheidsrisico is verkregen kan de urgentie van het nemen van maatregelen worden bepaald.

Het gebruik van overschrijding van de TDI als toxicologische maat voor het beleidsmatige criterium "ernstig gevaar voor de volksgezondheid" voor stoffen met een drempelwaarde noopt tot een nadere overweging. Bij een inname op of beneden het niveau van de TDI wordt geen nadelig effect verwacht, terwijl daarboven er sprake is van "een risico". Helaas kan voor verreweg de meeste stoffen niet worden aangegeven bij welke dosering de dosis-responscurve zal gaan oplopen en hoe steil de dosis responscurve is. De dosering waarbij sprake zal zijn van ernstig gevaar voor de volksgezondheid voor de meest gevoelige mens uit de risicogroep is daarom, toxicologisch gezien, niet zonder meer uit te drukken als een veelvoud van de TDI.

Dit kan ook gezien worden als een gevolg van het preventieve karakter van de TDI of ADI. Reeds bij de conceptie van het begrip ADI door Lehman en Fitzhugh in 1954 was deze waarde bedoeld als een toxicologische grenswaarde: de veiligheidsfactor wordt zodanig gekozen dat het werkelijke geen-effect-niveau niet wordt overschat (Lewis et al., 1990). Mag deze preventieve benadering

acceptabel zijn voor de vaststelling van preventieve normen, voor de onderbouwing van een interventiewaarde zoals de C-waarde zou het wenselijker zijn inzicht te krijgen in de marge die ligt tussen de geëxtrapolerde TDI en het werkelijke laagste-effect-niveau voor de mens. Immers, een onderschatting van de TDI zal automatisch leiden tot een onderschatting van de C-waarde.

In dit kader dringt de vraag zich op of de gekozen onzekerheidsfactoren niet lager gekozen kunnen worden dan de nu gebruikelijke waarde 10 (zie 2.3.2). Dourson en Stara (1983) en Johannsen (1990) hebben aangetoond dat dit zeker mogelijk is, mits gedetailleerde kennis aanwezig is over toxisch mechanisme, kritisch effect en farmacokinetiek. Deze ontbreekt vaak. Dezelfde auteurs betogen ook dat de gebruikelijke onzekerheidsfactoren door de jaren heen een redelijke biologische basis hebben verkregen. Daardoor is, in afwezigheid van meer stofspecifieke informatie die relevant is voor de extrapolatie, het product van de onzekerheidsfactoren, de veiligheidsfactor, een redelijke schatting van het maximum onzekerheidsinterval.

Niettemin kan ook gesteld worden dat de overschatting van de veiligheidsfactor groter zal zijn naarmate er meer onzekerheidsfactoren in zijn opgenomen, aangezien het gelijktijdig voorkomen van de vrijwel maximale onzekerheidsfactor 10 in elke extrapolatie zeer onwaarschijnlijk geacht kan worden. Dourson en Stara (1983) hebben bijvoorbeeld op basis van een analyse van experimenten met enkele tientallen stoffen aannemelijk gemaakt dat de meest waarschijnlijke waarde voor de onzekerheidsfactor voor intraspeciesextrapolatie 2 tot 3 is, voor de extrapolatie van subchronische toxiciteit naar chronische toxiciteit minder dan 2 en voor de extrapolatie van de LOAEL naar de NOAEL 1 tot 5. Ook is echter aangetoond dat de maximale waarde van 10 of meer kan voorkomen, zij het incidenteel. Zij beargumenteren voorts dat de onzekerheidsfactor voor interspeciesextrapolatie afhankelijk van het proefdier tussen 2 tot 3 (hond, aap, konijn) en 12 (muis) zou kunnen liggen en voor de rat 5 tot 6 zou kunnen zijn.

Voor stoffen met een drempelwaarde wordt daarom voorgesteld het niveau waarbij sprake zal zijn van "ernstig gevaar voor de volksgezondheid", de interventiewaarde (zie blz.2), gelijk te stellen aan één tot enkele malen (N) de TDI, waarbij N groter is naarmate de veiligheidsfactor toeneemt. Uitgaande

van een zeer voorzichtig gebruik van de bevindingen die gerapporteerd zijn door Dourson en Stara (1983) en Johannsen (1990) kan geadviseerd worden te kiezen voor $N = 1$ voor extrapolaties op basis van humane gegevens, $N = 2$ voor extrapolaties op basis van dierexperimentele gegevens met een veiligheidsfactor tot en met 250, $N = 3$ voor extrapolaties met een veiligheidsfactor van 250 tot en met 1000 en $N = 4$ voor extrapolaties met nog hogere veiligheidsfactoren.

5 LITERATUUR

- Ambrose, A.M. et al. (1976) Long-term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. J. Food Sci. Technol., 13: 181-187 (as cited in US-EPA, 1989b)
- Angerer, J. en Heinrich, R. (1988) Cobalt. In: Seiler, H.G. & Sigel, H. (eds.), Handbook of Toxicity of Inorganic Compounds, New York/Basel, Marcel Dekker Inc., pp. 251-264.
- Anoniem (1978) Metalen: Overzicht van G4-Verslagen in de periode 1968 tot 1978. Vertrouwelijke gegevens. Bilthoven, RIVM, Adviescentrum Toxicologie.
- Anoniem (1983) Rapport inzake grenswaarde, Cyclohexanon. Voorburg, Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie, Concept.
- Anoniem (1985) Report to the US Consumer Product Safety Commission by the Chronic Hazard Advisory Panel on di(2-ethoxyethyl)phthalate (DEHP). US Consumer.
- Anoniem (1986) Final report on the safety assessment of 2-methyl-resorcinol and resorcinol. J. Am. Coll. Toxicol., 5: 167-203.
- Anoniem (1987) Survey of plasticizer levels in food contact materials and in foods. Londen, Her Majesty's Stationery Office, Food Surveillance Paper, 21.
- ATSDR (1989) Toxicological profile for benzene. Atlanta, US, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control, Public Health Service, Department of Health & Human Services, ATSDR/TP-88/03.
- Barber, E.D., Astill, B.D., Moran, E.J., Schneider, B.F., Gray, T.J.B., Lake, B.G. en Evans, J.G. (1987) Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. Toxicol. Environ. Health, 3: 7-24.
- Berg, R. van den (1991) *titel*. Bilthoven, RIVM, rapportnr.

Besemer, A.C., van Esch, G.J., Hollander, J.T.C., Huldy, H.J., Laurier, M.B.H.M. en Maas, R.J.M. (1984a) Criteriadocument over 1,2-dichloorethaan. Leidschendam, VROM, Publikatiereeks Lucht, 30.

Besemer, A.C., Eggels, P.G., van Esch, G.J., Hollander, J.T.C., Huldy, en Maas, R.J.M. (1984b) Criteriadocument over tetrachlooretheen. Leidschendam, VROM, Publikatiereeks Lucht, 32.

Besemer, A.C., Eggels, P.G., Esch, G.J. van, Hollander, J.C.T., Huldy, H.J., en Maas, R.J.M. (1984c) Criteriadocument over trichlooretheen. Leidschendam, VROM, Publikatiereeks Lucht, 33.

Besemer, A.C., Hollander, J.T.C., Huldy, H.J., Laurier, M.B.H.M., Maas, R.J.M. en Mulder, H.C.M. (1984d) Criteriadocument over vinylchloride. Leidschendam, VROM, Publikatiereeks Lucht, 34.

Bowers, D.E., Cannon, M.S. & Jones, D.H. (1982) Ultrastructural changes in livers of young and aging rats exposed to methylated benzenes, Am J. Vet. Res., 43: 679-683.

Brinkmann, F.J.J., Knaap, A.G.A.C., Kramers, P.G.N., Aalbers, T.G., Jekel, A.A., Keijzer, J., Kliest, J.J.G., Michel, F.J., Montizaan, G.K., Savelkoul, T.J.F., Vaessen, H.A.M.G., Wammes, J.I. en Wilbers, A.A.M.M. (1989) Onderzoek naar de gehalten aan polycyclische aromaten in binnen het voormalige Laura terrein te Kerkrade verzamelde monsters. Uitloogbaarheidsproeven. Risico-evaluatie met betrekking tot de volksgezondheid. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 748704018.

Bruckner, J.V., MacKenzie, W.F., Muralidhara, S., Luthra, R., Kyle, G.M. en Acosta, D. (1986) Oral toxicity of carbon tetrachloride: acute, subacute and subchronic studies in rats. Fund. Appl. Toxicol., 6: 16-34.

Buckpitt, A.R., Smart, G. en Baker, B. (1982) Pulmonary bronchiolar damage of naphthalene administered by inhalation Fed. Proc., 41: Abstract no.7997.

Buckpitt, A.R., Bahnson, L.S. en Franklin, R.B. (1984) Hepatic and pulmonary microsomal metabolism of naphthalene to glutathione adducts: factors affecting the relative rates of conjugate formation. J. Pharmacol. Exp. Therap., 231: 291-300.

Canton, J.H., van der Heijden, C.A., Heijna-Merkus, E., Knaap, A.G.A.C., van Koten-Vermeulen, J.E.M., van Leeuwen, E.X.R., Maas, R.J.M., van der Plaat, J., Ros, J.P.M., Bergshoeff, G., Besemer, A.C., Duiser, J.A., Huldy, H.J., Huijgen, C., de Jong, P., Lanting, R.W., van der Most, P.F.J. en de Vrijer, F. (1986) Criteriadocument over fenol, Leidschendam, VROM, Publikatiereeks Lucht, 56.

CCRX (1985) PCB's in het Nederlandse milieu. Den Haag, VROM, Coördinatie-Commissie voor de Metingen van Radioactiviteit en Xenobiotische Stoffen.

CCRX (1986) Evaluatierapport kwik in het Nederlandse milieu. Den Haag, VROM, Coördinatie-Commissie voor de Metingen van Radioactiviteit en Xenobiotische Stoffen.

CCRX (1990) Lood in milieu en voeding in Nederland. Den Haag, VROM, Coördinatie-Commissie voor de Metingen van Radioactiviteit en Xenobiotische Stoffen.

Chhabra R.S., Elwell, M.R., Chou, B., Miller, R.A. en Renne, R.A. (1990) Subchronic toxicity of tetrahydrofuran vapors in rats and mice. Fundamental and Applied toxicology, 14: 338-345.

Clayton, G.D. en Clayton, F.E., eds. (1981) Patty's industrial hygiene and toxicology, third revised edition. New York, USA, Wiley & Sons, Inc.

Clemente, G.F., Cignoni Rossi, L. en Santaroni, G.P. (1980) Nickel in foods and dietary intake of nickel. In: Nriagu, J.O. (ed.) Nickel in the environment, New York, Chicester, Brisbane, Toronto, John Wiley & Sons, pp. 493-398 (as cited in IPCS, 1988b).

Cragg, S.T., Clarke, E.A., Daly, I.R., Miller, R.R., Terrill, J.B. en Quellette, R.E. (1989) Subchronic inhalation toxicity of ethylbenzene in mice, rats and rabbits, *Fund. Appl. Toxicol.*, 13: 399-408.

Dahlberg, P.-A., Bergmark, A., Björk, L., Bruce, A., Hambræus en Claesson, O. (1984) Intake of thiocyanate by way of milk and its possible effect on thyroid function. *Am. J. Clin. Nutr.*, 39: 416-420.

Denneman, C.A.J. en van Gestel, C.A.M. (1990) Bodemverontreiniging en bodemecosystemen: voorstel voor C-(toetsings)waarden op basis van ecotoxicologische risico's. Bilthoven, RIVM, rapportnr. 725201001.

Deichmann, W.B. (1982) Chlorinated Naphthalenes (paragraph 6 from Chapter 49: Halogenated Cyclic Hydrocarbons). In: Clayton, G.D. & Clayton, F.E., eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, third revised edition. New York, USA, Wiley & Sons, Inc., Volume IIB, pp. 3669-3675.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1988) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim, Verlag Chemie.

DiNardo, J.C., Picciano, J.C., Schnetzinger, R.W., Morris, W.E. en Wolf, B.A. (1985) Teratological assessment of five oxidative hair dyes in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78: 163-166.

Domingo, J.L. (1989) Cobalt in the environment and its toxicological implications, *Rev. Environm. Cont. Toxicol.*, 108: 105-132.

Don, J.A. (1986) Odour measurement and control, *Filtration & Separation*, May/June, 166-168.

Dourson, M.L. en Stara, J.F. (1983) Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.*, 3: 224-238.

Dijk, A.M. van (1990a) Fysisch-chemische gegevens en expositiegegevens over toluëen. Genève, World Health Organization, concept-document ten behoeve van de WHO Expert Meeting voor het vaststellen van WHO Drinking Water Guidelines.

Dijk, A.M. van (1990b) Fysisch-chemische gegevens en expositiegegevens over xylenen. Genève, World Health Organization, concept-document ten behoeve van de WHO Expert Meeting voor het vaststellen van WHO Drinking Water Guidelines.

ECETOC (1986a) Ethylbenzene CAS: 100-41-4. Brussel, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, Joint Assessment of Commodity Chemicals, No. 7.

ECETOC (1986b) Xylenes CAS: 95-47-6 (o), 108-38-3 (m), 106-42-2 (p), 1330-20-7 (mixture). Brussel, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, Joint Assessment of Commodity Chemicals, No. 6.

ECETOC (1989) Nickel and nickel compounds: Review of toxicology and epidemiology with special reference to carcinogenesis. Brussel, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, Technical Report, No. 33.

Elinder, C.-G. en Friberg, L. (1986) Cobalt. In: Friberg, L., Nordberg, G.F. en Vouk, V.B. (eds.) Handbook of the Toxicology of Metals, 2nd edition - Volume II, Amsterdam/New York/Oxford, Elsevier, pp. 211-232.

Elovaara, E., Engström, K., Nickels, J., Aito, A. en Vainio, H. (1985) Biochemical and morphological effect of long-term inhalation exposure of rats to ethyl benzene, Xenobiotica, 15: 299-308.

Ermans, E.M. (1981) Goitrogens of vegetable origin as possible aetiological factors in endemic goiter. Ann. Endocrinol. - Paris, 42, (iss. 4-5): 435-438 (alleen korte samenvatting beschikbaar).

Esch, G.J. van (1978) Brief aan Dr. A. Betz d.d. 2 oktober, 1978. Bilthoven, Laboratorium voor Toxicologie, RIV (Briefkenmerk: U 200/78 Tox VI vE/1b).

Fan A.M. (1987) In: Advances in modern environmental toxicology, Genotoxic and carcinogenic metals: Environmental and occupational occurrence and exposure, 11: 185-210.

Feron, V.J., Hendriksen, C.F.M., Speek, A.J., Til, H.P. en Spit, B.J. (1981) Lifespan oral toxicity study of vinylchloride in rats. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 19: 317-333.

Friberg, L. en Lener, J. (1986) Molybdenum. In: Friberg, L., Nordberg, G.F. en Vouk, V. (eds.) *Handbook on the Toxicology of Metals*, 2nd edition - Volume II. Amsterdam/New York/Oxford, Elsevier, pp. 446-461.

Gemert, L.J. van en Nettenbreijer, A.H. (1977) *Compilation of odour threshold values in air and water*. Voorburg, National Institute for Water Supply, and Zeist, Central Institute for Nutrition and Food Research TNO.

Gerlofsma, A., Heijden, C.A. van der, Heijna-Merkus, E., Janssen, P.J.C.M., Knaap, A.G.A.C., Leeuwen, F.X.R. van, Maas, R.J.M., Mennes, W.C., Ros, J.P.M., Bergshoeff, G., Besemer, A.C., Duiser, J.A., Huldy, H.J., Huijgen, C., Jong, P. de, Lanting, R.W., Heijden, P.F.J. van der, Most, E. en Vrijer, F. de (1986) *Criteriadocument over chloroform*. Leidschendam, VROM, Publikatiereeks Lucht, 54.

Gezondheidsraad (1978) *Advies inzake de beoordeling van de carcinogeniteit van chemische stoffen*. Rijswijk, rapport nr. 1978/19.

Gezondheidsraad (1984) *Advies inzake lood; Advieswaarde voor de kwaliteit van de buitenlucht*. 's Gravenhage.

Gezondheidsraad (1986) *Vinylchloride. Toetsing van een criteriadocument en voorstel risico-evaluatie*. 's Gravenhage.

Gezondheidsraad (1990) *Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK). Toetsing van een basisdocument*. 's Gravenhage.

Ginjaar, L. (1979) *Aanhangsel handelingen Tweede Kamer 1978 - 1979*, no. 1534.

Gocke, E., King, M.-T., Eckardt, K. en Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. Mutat. Res., 90: 91-101.

Groot, A.P. de, Falke, H.E. en Willems, M.I. (1986) Health aspects of glucosinolates in cruciferous vegetables - II. Feeding study with Brussels sprouts, allylisothiocyanate and potassium thiocyanate in rats. Zeist, CIVO Institutes TNO, rapport nr. V 86.409/350445.

Greve, P.A. en Verschraagen, C. (1978) Anorganisch Bromide in duplicaat 24-uurs voedingen. Bilthoven, RIVM, intern rapport nr. 162/78 RA.

Greve, P.A., Harten, D.C. van, Heusinkveld, H.A.G., Janssen, G.E., Verschraagen, C. en Tonkelaar, E.M. den (1987). Bestrijdingsmiddelen in duplicaat 24-uurs voedingen, deelrapport 1: organochloorbestrijdingsmiddelen. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 388474001.

Guicherit, R. en Schulting, F.J. (1985) The occurrence of organic chemicals in the atmosphere of the Netherlands, Sci. Total Environm., 43: 193-214.

Heijden, C.A. van der, Mulder, H. C.M., Vrijer, F. de, Woutersen, R.A., Davis, P.B., Vink, G.J., Heijna-Merkus, E., Janssen, P., Canton, J.H. en Gestel, C.A.M. van (1988) Integrated Criteria Document Toluene - Effects. Bilthoven, RIVM, appendix to report no. 758473010.

Heijna-Merkus, E., Apeldoorn, M.E. van, Heijden, C.A. van der, Knaap, A.G.A.C., van Leeuwen, F.X.R., Plaat, J. van der, Bergshoeff, G., Besemer, A.C., Duiser, J.A., Huldy, H.J., Huijgen, C., Jong, P. de, Lanting, R.W., Most, P.F.J. van der, Vrijer, F. de, Jol, A. en Venselaar, J. (1986). Criteriadocument over styreen. Leidschendam, VROM, Publicatierreeks Lucht 57.

Hesse, J.M. en Speijers, G.J.A. (1990) Integrated criteria document chlorobenzenes, Effects. Bilthoven, RIVM, appendix to report no. 758701004.

HSDB (1990) Data base via DIMDI. Files catechol, resorcinol en hydrochinon. D.d. 14-5-1990.

IARC (1977) Some Fumigants, the Herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, Chlorinated Dibenzodioxins and Miscellaneous Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 15: 155-175.

IARC (1984) Polynuclear aromatic compounds, Part2, carbon blacks, mineral oils and some nitroarenes. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 33: 87-168.

IARC (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7.

IARC (1989a) Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in paint Manufacture and painting. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 47.

IARC (1989b) Occupational exposures in petroleum refining; crude oil and major petroleum fuels. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 45: 159-201.

IARC (1989c) Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 46.

IARC (1990) Occupational exposures in petroleum refining; crude oil and major petroleum fuels. Lyon, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 45: 159-201.

IPCS (1981) Arsenic. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health organization, Environmental Health Criteria, 18.

IPCS (1984) Tetrachloroethylene, Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 31.

IPCS (1985) Trichloroethylene. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 50.

IPCS (1986a) Ammonia. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 54.

IPCS (1986b) Carbamate Pesticides: A general introduction. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria 64.

IPCS (1987a) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 70.

IPCS (1987b) 1,2 Dichloroethane. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 62.

IPCS (1988a) Nickel. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, draft.

IPCS (1988b) Dithiocarbamate Pesticides, Ethylenethiourea, and Propylenethiourea: A general Introduction. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 78.

IPCS (1989a) Aldrin and Dieldrin. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 91.

IPCS (1989b) Endrin. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, second draft.

IPCS (1990a) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 104.

IPCS (1990b) Barium. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 107.

IPCS (1990c) Methylmercury. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 101.

IPCS (1990d) Polychlorinated biphenyls (PCBs). Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Environmental Health Criteria (wordt gepubliceerd).

ITC/USEPA (1982) Information review #307, addendum A (Tetrahydrothiophene p.4 and addendum B (Tetrahydrothiophene p.1).

Janssen, P. en Heijden, C. van der (1987) Korte samenvatting en evaluatie van de toxicologie van ethylbenzeen (Geaccordeerd door de ACT-Adviesgroep Toxicologie op 24 maart 1987). Bilthoven, Adviescentrum Toxicologie (ACT), RIVM.

Janssen, P. en Heijna, E. (1987) Hydrogen cyanide - Samenvatting van toxicologische gegevens opgesteld bij het Adviescentrum Toxicologie (Geaccordeerd door Adviesgroep Toxicologie op 9 januari, 1987). Bilthoven, RIVM.

Janssen, P., van Koten-Vermeulen, J.E.M., Krajnc, E.I., Canton, J.H., van Gestel, C.A.M., Heijden, C.A. van der, en Heijna-Merkus, E. (1988) Integrated Criteria Document Hexachlorocyclohexanes - Effects. Bilthoven, RIVM, appendix to report no. 758473011 (republishation of report no. 758473004 of July 1987).

Janssen, P.J.C.M., Janus, J.A. en Knaap, A.G.A.C. (1989a) Integrated criteria document fluoride - Effects. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection, appendix to report no. 758474010.

Janssen, P.J.C.M., Heijden, C.A. van der & Knaap. A.G.A.C. (1989b) Korte samenvatting en evaluatie van de toxicologische gegevens over xyleen - (stuk geaccordeerd door de Adviesgroep Toxicologie van ACT op 21 maart 1989). Bilthoven, Adviescentrum Toxicologie (ACT), RIVM.

Janus, J.A. en Krajnc, E.I. (1989) Integrated Criteria Document Chromium: Effects. Bilthoven, RIVM, appendix to report no. 758701001.

Janus, J.A., Canton, J.H., van Gestel, C.A.M. en Heijna-Merkus, E. (1989) Integrated criteria document copper - Effects. Bilthoven, RIVM, appendix to report no. 758474009.

JECFA (1972) Evaluation of mercury, lead, cadmium and the food additives amaranth, diethylpyrocarronate and octyl gallate. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, World Health Organization, WHO Food Additive Series: 4.

JECFA (1974) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, World Health Organization, WHO Food Additives Series, 5.

JECFA (1975) Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavour enhancers, thickening agents and certain other food additives. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, World Health Organization, WHO Food Additives Series, 6.

JECFA (1976) Toxicological evaluation of certain food additives. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health organization, WHO Food Additive Series, 10.

JECFA (1982) Toxicological Evaluation of Certain Food Additives, Twenty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Food Additives Series, 17.

JECFA (1983) Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, World Health Organization, WHO Technical Report Series, 696.

JECFA (1984) Toxicological evaluation of certain food additives and food contaminants, Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Food Additives Series, 19.

JECFA (1986) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, The 30th Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, WHO Food Additive Series, 21.

JECFA (1989) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. The 33rd Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Genève, International Programme on Chemical Safety, World Health organization, WHO Food Additive Series, 24.

JMPR (1970) Pesticide Residues in Food - 1970. Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts on pesticide residues and the WHO Expert Group on Pesticide Residues, Rome 9-16 November, 1970. WHO Technical Report Series, 474, FAO Agricultural Studies, 87 (Monograph published in 1971).

JMPR (1977) Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues and Environment and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues. Genève, 6-15 December 1977. FAO Plant Production and Protection Series, 10 Rev., 1978.

JMPR (1980). Pesticide residues in food - 1980. Evaluations 1980, Data and recommendations of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues, Rome, 6-15 October 1980. FAO Plant Production and Protection Paper, 26 sup.: 180-194.

JMPR (1981). Pesticide residues in food - 1981. Evaluations 1981, Data and recommendations of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues, Geneva, 23 November - 2 December 1981. FAO Plant Production and Protection Paper, 42: 317-374.

JMPR (1984) Pesticide residues in food - 1984. Evaluations 1984, Data and recommendations of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues, Rome, 24 September - 3 October 1984. FAO Plant Production and Protection Paper, 67: 585-601.

JMPR (1988) Pesticide Residues in Food - Report 1988, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues, Rome, 19-28 September. FAO Plant Production and Protection Paper, 92: 14-16.

JMPR (1989) Pesticide Residues in Food - Report 1989, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues, Genève, 18-27 September. FAO Plant Production and Protection Paper, 99: 8-11.

Johannsen, F.R. (1990) Risk assessment of carcinogenic and noncarcinogenic chemical. Crit. Rev. Toxicol., 20: 341-367.

Katahira T., Teramoto, K. en Horiguchi, S. (1982) Experimental Studies on repeated inhalation toxicity of tetrahydrofuran in rats. Proceedings of the tenth Asian Conference on Occupational Health, September 5-10, Singapore, 2: 793-798.

Kolk, J. van der (1985) Intake by man of organohalogen compounds through food: the main route of exposure, In: European Regional Programme on Chemical Safety - Organohalogen Compounds in Human Milk and related hazards - Report on a WHO Consultation, Bilthoven, 9-11 January 1985. WHO - Regional Office for Europe, report no. ICP/CEH/ 501/m05 7619I d.d. August 1988.

Kopp ,S.J., Perry, H.M., Feliksik, J.M., Erlanger, M. en Perry, E.F. (1985) Cardiovascular dysfunction and hypersensitivity to sodium pentobarbital induced by chronic barium chloride ingestion. Toxicol. appl. Pharmacol., 77: 303-314.

Kramers, P.G.N. and Heijden, C.A. Van der (1988) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH): carcinogenicity data and risk extrapolations. Toxicol. Environ. Chem., 16: 341-351.

Krasavage, W.J., O'Donogue, J.L. en Divicenzo, G.D. (1982) Ketones Chapter 56 In: Clayton, G.D. & Clayton, F.E., eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Third Revised Edition. New York, Wiley & Sons, New York, 1982. Volume IIC.

Lewis, S.C., Lynch, J.R., en Nikiforov, A.I. (1990) A new approach to deriving community exposure guidelines from "No-observed-Adverse-Effect Levels". Regulat. Toxicol. Pharmacol., 11; 314-330.

Ligeon, A.J., Huisman, C.H., Zielhuis, R.L. (1981) Gehaltes aan lood in bloed van 4 - 6 jarige Nederlandse kinderen. Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde, 59: 600-608.

Lijinski, W. en Kovatch, M. (1986) A chronic toxicity study of cyclohexanone in rats and mice (NCI study). J. Nat. Cancer Inst., 77, (no. 4): 941-949.

Lijinski, W. en Kovatch, R.M. (1989) Chronic toxicity tests of sodium thiocyanate with sodium nitrite in F344 rats. Tox. Ind. Health, 5: 25-29.

Linders, J.B.H.J. (1990) Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen, Uitgangspunten en veronderstellingen. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 725201003.

Magos L. (1988) Mercury In: Seiler, H.G., Sigel, H. en Sigel, A. (eds.) Handbook on toxicity of inorganic compounds. New York, Basel, Marcel Dekker Inc., pp.419-436.

Magos, L. (1986) Tin. In: Friberg, L., Nordberg, G.F. en Vouk, V. (eds.) Handbook on the Toxicology of Metals, 2nd edition - Volume II. Amsterdam/New York/Oxford, Elsevier, pp. 568-593

Nation, J.R., Bourgeois, A.E., Clark, D.E. en Hare, M.F. (1983) The effects of chronic cobalt exposure on behavior and metallothionein levels in the adult rat, Neurobehav. Toxicol. and Teratol., 5: 9-15.

Owen, B.A. (1990) Literature-derived absorption coefficients for 39 chemicals via oral and inhalation routes of exposure. Regulat. Toxicol. Pharmacol., 11: 237-252.

Paternain, J.L., Domingo, J.L. en Carbella, J. (1988) Developmental toxicity of cobalt in the rat, J. Toxicol. Env. Hlth., 24: 193-200.

Pennington, J.A.T. en Jones, J.W. (1987) Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium, and strontium in total diets. J. of the American Dietetic Association, 87: 1644-1650.

Plasterer, M.R. et al. (1985) Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse. J. Toxicol. Environ. Health, 15: 25-38.

RIVM (1969) Prometryn, propazine en simazine. Samenvattingen voor CvF-Subgroep L, Bilthoven, RIVM.

RIVM (1973) Terbutryn. Samenvatting voor CvF-Subgroep L. Bilthoven, RIVM.

RIVM (1983) Samenvatting 1,3-dihydroxybenzene (resorcinol). Bilthoven, RIVM.

RIVM (1986a) Samenvatting 1,2-dihydroxybenzene (pyrocatechol). Bilthoven, RIVM.

RIVM (1986b) Cyanazine en terbutylazine. Samenvattingen voor CvF-Subgroep L. Bilthoven, RIVM.

Ros, J.P.M. and Slooff, W. (eds.) (1988) Integrated Criteria Document Cadmium. Bilthoven, RIVM, Report nr. 758476004.

Safe, S. (1990) Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds; environmental and mechanistic considerations which support the development of toxicological equivalency factors (TEFs). CRC Crit. Rev. Toxicol. (wordt gepubliceerd).

Samimi, B., Harris, S.B. en De Peyster, A. (1989) Fetal effects of inhalation exposure to cyclohexanone vapour in pregnant rats. Toxicol, Ind. Health, 5 (no. 6): 1035-1043.

Schaafsma, G., Van Beresteijn, E.C.H. en De Waard, H. (1980) Calcium en fosfaat in de voeding, Voeding, 41: 317-321.

Shopp, G.M., White, K.L., Holsapple, M.P., Barnes, D.W., Duke, S.S., Anderson, A.C., Condie, L.W., Hayes, J.R. en Borzelleca, J.F. (1984) Naphthalene toxicity in CD-1 mice: general Toxicology and Immunotoxicology. Fundam. Appl. Toxicol., 4: 406-419.

Slooff, W., (ed.) (1988) Basisdocument benzeen. Bilthoven, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieuhygiëne, Publikatiereeks Milieubeheer, serie basisdocumenten, 1.

Slooff, W. en Blokzijl, P.J. (eds.) (1988) Integrated Criteria Document Toluene. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 758473010.

Slooff, W. en Ros, J.P.M. (eds.) (1988) Integrated criteria document dichloromethane. Bilthoven, RIVM, report nr. 758473009.

Slooff, W. en Matthijsen, A.J.C.M. (eds.) (1988) Integrated Criteria Document Hexachlorocyclohexanes. Bilthoven, RIVM, report no. 758473011.

Slooff, W., Cleven, R.F.M.J. Janus, J.A. en van der Poel, P. (eds.) (1989a) Basisdocument Chroom. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 75701001.

Slooff, W., Cleven, R.F.M.J., Janus, J.A. en Ros, J.P.M. (eds.) (1989b) Integrated criteria document copper. Bilthoven RIVM, report nr. 758474009.

Slooff, W., Cleven, R.F.M.J., Janus, J.A. en Ros, J.P.M. (1989c) Scopingsrapport zink. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 758904001.

Slooff, W., Eerens, H.C., Janus, J.A. en Ros, J.P.M. (eds.) (1989d) Integrated criteria document fluorides. Bilthoven, RIVM, report no. 758474010.

Slooff, W., Janus, J.A., Matthijssen, A.J.C.M., Montizaan, G.K. en Ros, J.P.M. (eds.) (1989e). Basisdokument PAK. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 758474007.

Slooff, W., Haring, B.J.A., Hesse, J.M., Janus, J.A. en Thomas, R. (eds.) (1990a) Basisdocument arseen, Bilthoven, RIVM, rapport no. 758701002.

Slooff, W., Bremmer, H.J., Hesse, J.M. en Matthijssen, A.J.C.M. (eds.) (1990b) Werkdocument Chloorbenzenen. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 758701004.

Slooff, W., Bremer, H.J., Janus J.A. en Matthijssen, A.J.C.M. (eds.) (1990c) Basisdocument chloorfenolen. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 758701003.

Smart, G.A. and Sherlock, J.C. (1987) Nickel in foods and the diet. Food Addit. Contam., 4 (1): 61-71 (as cited in IPCS, 1988b).

Staarink, T. (ed.) (1988a) Het Additievenboekje - Een overzicht van toevoegingen aan drink- en eetwaren. 's-Gravenhage, SDU-Uitgeverij.

Staarink, T. (1988b) Belasting met ftalaten. . Persoonlijke communicatie aan drs. A.G.A.C. Knaap d.d. 19 januari 1988. Leidschendam, HIL.

Staarink, T. en Hakkenbrak, P. (1987) Het contaminantenboekje, een overzicht van stoffen die drink- en eetwaren verontreinigen. 's Gravenhage, Staatsuitgeverij, HIL, WVC.

Stott, W.T. (1988) Chemically induced proliferation of peroxisomes: Implications for risk assessment. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, 8: 125-159.

Swenberg, J.A., Short, B., Borghoff, S., Strasser, J. en Charbonneau, M. (1989) The comparative pathobiology of α_{2u} -globulin nephropathy. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 97: 35-46.

Technische Commissie Bodembescherming (1989) Advies beoordeling van bodemverontreiniging met polycyclische aromaten. Leidschendam.

Turnbull, D. and Rodricks, J.V. (1985) Assessment of possible carcinogenic risk to humans resulting from exposure to di(2-ethyhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 10: 395-412.

US-EPA (1984) Health Assessment Document for Chlorinated Benzenes. Washington, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, review draft EPA-600/8-84-015A.

US-EPA (1986) o, m, p-Cresol. 90-Day oral subchronic toxicity studies in rats, Washington, DC, Office of Solid Waste, United States Environmental Protection Agency (cited in US-EPA, 1989c).

US-EPA (1987a) o, m, p-Cresol. 90-Day oral neurotoxicity study in rats, Washington D.C., Office of Solid Waste, United States Environmental Protection Agency (cited in US-EPA, 1989c).

US-EPA (1987b) Office of Drinking Water Health Advisories, United States Environmental Protection Agency. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 106, 213-222.

US-EPA (1987c) Endrin. Office of Drinking Water Health Advisories, United States Environmental Protection Agency. In: G. Ware (ed.), Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 104, 103-114.

US-EPA (1987d) Chemical file for prometryn and propazine. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System.

US-EPA (1988a) Chemical file for barium. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, file 0010.

US-EPA (1988b) Chemical file for atrazine, cyanazine, and terbutryn. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, files 0209, 0145, 0285.

US-EPA (1988c) Chemical file for cyclohexanon. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, file 0219.

US-EPA (1989a) Risk assessment guidance for superfund, Human health evaluation manual, Part A. Washington, Office of Emergency and Remedial Response, United States Environmental Protection Agency.

US-EPA (1989b) Chemical file for nickel, soluble salts. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, file 0271.

US-EPA (1989c) Chemical file for cresols. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, files 0300 - 0302.

US-EPA (1989d) Chemical file for phenol. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, file 0088.

US-EPA (1989e) Chemical file for simazine. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, file 0263.

US-EPA (1989f) Chemical file for pyridine. Washington, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, file 0261.

US-NRC (1980) National Research Council Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Assembly of Life Sciences, United States Safe Drinking Water Committee. Drinking Water and Health, 3: 190-192, 227-230, 357-364.

US-NRC (1983) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Evaluation of Sources and Effects - Committee on Pyrene and Selected Analogues, Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Commission on Life Sciences, United States National Research Council. Washington, D.C., National Academy Press.

US-NRC (1986) Thomas, R.D. (ed.), National Research Council Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Commission on Life Sciences. Washington D.C., National Academy Press. Drinking Water and Health, 6: 338-359.

US-NTP (1978) Bioassays of DDT, TDE, and p,p'-DDE for possible carcinogenicity. National Cancer Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, United States Department of Health and Human Services, Carcinogenesis Technical Report Series, no.131, DHEW Publication No. (NIH) 78-1386.

US-NTP (1983) Teratologic evaluation of phenol in CD rats and mice, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, United States National Toxicology Program, NTIS PB83-247726 (cited in IRIS, 1989d).

US-NTP (1988) Toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene (CAS no. 79-01-6) in four strains of rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel)(Gavage studies). National Toxicological Program, National Institutes of Health, Public Health Service, United States Department of Health and Human Services, NTP Technical Report Series No. 273, NIH Publication No. 88-2529.

US-NTP (1989a) Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of hydroquinone (CAS No. 123-31-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, National Institutes of Health, Public Health Service, United States Department of Health and Human Services, NTP Technical Report Series, No. 366, NIH Publication No. 90-2821.

US-NTP (1989b) Review of current DHHS, DOE and EPA research related to toxicology. Fiscal Year 1989. National Toxicology Program, Public Health Service, United States Department of Health and Human Services, p.142.

US-NTP (1989c) Technical report on the perinatal toxicity and carcinogenicity of ethylene thiourea (CAS No. 96-45-7) in F/344 rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program, National Institutes of Health, Public Health Service, United States Department of Health and Human Services, NTP Technical Report Series, No. 388, NIH Publication No. 90-2843, draft.

Vaessen, H.A.M.G. en Ooik, A. van (1988) Arseen, ijzer, selenium en tin opname per persoon en per dag, bepaald via analyse van duplicaat 24-uurs voedingen en bemonsterd in 1984/1985. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 388474 006.

Vaessen, H.A.M.G. en Kamp, C.G. van de (1988) Natrium, kalium, magnesium, calcium en fosfor - opname per persoon en per dag, bepaald via onderzoek van duplicaat 24-uursvoedingen bemonsterd in 1984/1985. Rapport nummer 388474 012 d.d. mei 1988 - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven.

Vaessen, H.M.G., Jekel, A.A. en Wilbers, A.A.M.M. (1988) Dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons. Toxicol. Environ. Health, 16: 281-294.

Venugopal, B. and Luckey, T.D. (1978) Metal toxicity in mammals, Volume 2, Chemical toxicity of metals and metalloids. New York, Plenum Press.

Vermeire, T., Heijden, C.A. van de, Gestel, C.A.M. van, Heijna-Merkus, E., Knaap, A.G.A.C. en Krajnc, E.I. (1988) Integrated criteria document propylene oxide: effects. Bilthoven, RIVM, appendix to report nr 758473008:
7-9.

VM (1982) Europees onderzoek, Lood in bloed, Den Haag, Rotterdam, Zoetermeer. Leidschendam, Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

VROM (1988a) Leidraad Bodemsanering, Den Haag, Staatsuitgeverij, Ministerie van VROM.

VROM (1988b) Nationaal Milieubeleidsplan - Omgaan met risico's, Leidschendam, Ministerie van VROM.

VROM (1990) Milieuprogramma 1991-1994 - Deel III Begrippenkader van het milieubeleid, Leidschendam, Ministerie van VROM.

Ware, G.W. (ed.) (1987) Nickel. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 107: 103-115.

Weisburger, E.K., Ulland, B.M., Nam, J., Gart, J.J. en Weisburger, J.H. (1981) Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. J. Natl. Cancer Inst., 67: 75-88.

Weuffen, W., Franzke, Cl. en Thürkow, B. (1984) Zur alimentären Aufnahme, Analytik und biologische Bedeutung des Thiocyanats. Die Nahrung, 28: 341-355.

WGD (1980) Rapport inzake grenswaarde anorganisch lood. Voorburg, Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie, rapport No. 2/80.

WGD (1990) Concept-rapport: Health-based recommended occupational exposure limit for Tetrahydrofuran. Dutch expert committee for occupational standards, Directorate-General of Labour.

WHO (1965) Evaluation of hazard to consumers resulting from the use of fumigants in the protection of food, FAO Meeting Report No. PL/1965/10/2, WHO Food Additive Series, 28.65.

WHO (1972) Evaluation of mercury, lead, cadmium and the food additives amaranth, diethylpyrocatechol and octyl gallate, Food Additive Series: 4.

WHO (1973) Trace Elements in Human Nutrition - Report of a WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series, 532.

WHO (1977) Lead. Genève, World Health Organization, Environmental Health Criteria, 3.

WHO-EURO (1987) Air quality guidelines for Europe. Kopenhagen, World Health organization Regional Office for Europe, WHO Regional Publications, European Series, 23.

WHO (1982) Health Aspects of Chemical Safety. Interim Document 9. Toxicology of Pesticides.

WHO (1987) Consultation on Herbicides in drinking-Water: Atrazine and Molinate. Rome, 11-13 February 1987.

Wiel, H.J. van de en Bos, H.P. (1982) Onderzoek naar de verontreiniging van de lucht in woningen gebouwd op een voormalige stortplaats te Gouderak. Bilthoven, RIVM, rapport nr. 218101034.

Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L. en Oyen, F. (1956) Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. Arch. Ind. Health, 14: 387-398.

Wouters, M., Kramers, P., Kreyll, C. van en Linders, J. (1988) Toxbank-samenvatting en evaluatie van vertrouwelijke toxicologische gegevens - Methylenebisthiocyanate. (Document goedgekeurd door Adviesgroep Toxicologie op 15-11-1988). Bilthoven, Adviescentrum Toxicologie, RIVM.

WVC (1988) Wat eet Nederland? - Resultaten van de voedselconsumptiepeiling 1987-1988. Rijswijk, Centrale Directie Voorlichting, Documentatie en Bibliotheek, WVC.

BIJLAGE I: DEFINITIES EN AFKORTINGEN

acidose	ophoping van zuren of verlies van basen
adenoma	klierweefselgezwel
ADI	Acceptable Daily Intake de hoeveelheid van een stof, uitgedrukt op basis van lichaamsgewicht voor orale blootstelling en op basis van luchtvolume voor inhalatoire blootstelling, die dagelijks door de mens kan worden opgenomen gedurende het hele leven zonder aanmerkelijk risico voor nadelige effecten op de gezondheid (IPCS, 1987a)
anaemie	bloedarmoede; belangrijke typen zijn <u>aplastische anaemie</u> , een te laag aantal rode bloedcellen door onvoldoende aanmaak in het beenmerg, en <u>hemolytische anaemie</u> , een versterkte afbraak van rode bloedcellen
blootstellingsroute	wijze waarop de mens in contact komt met een stof: door inslikken (oraal), inademen (inhalatoir) en/of via de huid (dermaal)
cardiomyopathie	pathologische toestand van de hartspier waardoor deze in functie tekortschiet
C-waarde	toetsingswaarde voor de bodemkwaliteit: de concentratie van een verontreinigende stof in de bodem waarboven sprake is van een "ernstig gevaar voor de volksgezondheid of het milieu"; wanneer de concentratie de C-waarde te boven gaat is het noodzakelijk om op korte termijn tot een saneringsonderzoek en beslissing omtrent het in

	voorbereiding nemen van sanerende maatregelen te komen
dagelijkse blootstelling in een niet gecontamineerde situatie	de totale inname via alle blootstellingsroutes door andere oorzaken dan de bodemverontreiniging
demyelinisatie	degeneratieve verdwijning van de myelineschede van zenuwvezels
drempelwaarde	de laagste concentratie van een stof die nog veranderingen in de fysiologische activiteit van (delen van) een organisme veroorzaakt
enzyminductie	toename van enzymactiviteit door synthese
geurdrempel	de concentratie van een stof in de lucht die door een significant deel van een panel proefpersonen kan worden opgemerkt (perceptie) dan wel herkend
α_{2u} -globuline-nefropathie	toxicologisch syndroom in de nieren van mannelijke ratten dat gekenmerkt wordt door ophoping van een complex van een bepaalde stof met α_{2u} , een eiwit, in niercellen en een daarop volgende degeneratie, necrose, regeneratie en proliferatie
hyperplasie	weefselgroei door toename van het aantal cellen, die individueel hun gebruikelijke grootte behouden
hypertrofie	weefselgroei door toename in de groei van de individuele elementen zonder toename in aantal
inname	de hoeveelheid van een stof (externe dosis) waaraan een individu oraal of inhalatoir wordt

	blootgesteld ongeacht de mate van absorptie; de totale dagelijkse inname is de som van de orale en inhalatoire inname
interstitiële fibrose	toename van tussen ander weefsel gelegen bindweefsel
intraperitoneaal	binnen het buikvlies
intratracheaal	in de luchtpijp
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
leukopenie	verminderd aantal witte bloedcellen
l.g.	lichaamsgewicht (volwassene 70 kg; kind 15 kg)
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level de laagste dosis of concentratie van een stof waarbij nog een statistisch of biologisch significante toename waargenomen wordt in de frequentie of ernst van schadelijke effecten in de blootgestelde populatie ten opzichte van een controlepopulatie.
metaplasie	overgang van de ene weefselvorm in de andere
mucosa	slijmvlies
MTR	maximaal toelaatbaar risico -voor genotoxische carcinogenen: de hoeveelheid van een stof, uitgedrukt op basis van lichaamsgewicht voor orale blootstelling en op basis van luchtvolume voor inhalatoire

blootstelling, met een risico op één extra geval van kanker per tienduizend levenslang blootgestelde individuen

-voor stoffen met drempelwaarde: TDI of ADI

NOAEL

No-Observed-Adverse-Effect-Level

de hoogste dosering of concentratie van een stof waarbij geen statistisch of biologisch significante toename waargenomen wordt in de frequentie of ernst van schadelijke effecten in de blootgestelde populatie ten opzichte van een controlepopulatie.

opname

absorptie

de hoeveelheid van een stof die na orale, dermale of inhalatoire blootstelling terecht komt in de lichaamsvloeistoffen en cellen van een organisme; wanneer dit proces totaal is, is de opname gelijk aan de inname

peroxisoom proliferatie

toename in aantal en grootte van zeer kleine lysosomale celorganellen

polycythemie

vermeerdering van het aantal rode bloedcellen

porfyrie

stoornis in de synthese van haemoglobine

promotie

de stap, of verzameling van stappen, die nodig is om een individueel geïnitieerde cel (premaligene cel) uit te doen groeien tot een populatie van bepaalde omvang

risico

de waarschijnlijkheid dat een bepaalde schadelijke gebeurtenis zal plaatsvinden

TCL

toxicologisch Toelaatbare Concentratie in Lucht

TDI	Tolerable Daily Intake toxicologisch Toelaatbare Dagelijkse Inname de hoeveelheid van een stof, uitgedrukt op basis van lichaamsgewicht, die dagelijks door de mens kan worden ingenomen gedurende het hele leven zonder dat schadelijke effecten op de gezondheid te verwachten zijn
teratogeniteit	het optreden van irreversibele structurele of functionele veranderingen of defecten in een embryo of foetus
toxicologische advieswaarde	TDI, TCL of $1:10^4$ /leven risiconiveau
trombocytopenie	verminderd aantal bloedplaatjes
veiligheidsfactor	een delingsfactor, toegepast op de NOAEL of LOAEL ter bepaling van ADI of TDI, die de onzekerheden in een ten gevolge van extrapolaties, verschillen in gevoeligheid voor de stof en kwaliteit van de toxicologische gegevens moet afdekken
WHO	World Health Organization

BIJLAGE II: ONDERZOCHE TOXICOLOGISCHE EFFECTEN

1. Carcinogeniteit en mutageniteit: - carcinogeniteit in proefdieren
 - mutageniteit
 - epidemiologie
 - risicoschattingen
2. Toxicologische effecten op de mens bij relevante wijze(n) van toediening/blootstelling:
 - acute toxiciteit
 - irritatie
 - sensibilisatie
 - langere-termijn effecten (relevant voor geen-effekt-niveau)
3. Toxicologische effecten op proefdieren bij relevante wijze(n) van toediening/blootstelling:
 - acute toxiciteit
 - irritatie
 - sensibilisatie
 - langere-termijn effecten (relevant voor geen-effekt-niveau)
4. Reproductietoxicologie:
 - teratogeniteit
 - fertiliteit
5. Interacties

BIJLAGE III: STOFPROFIELEN

I METALEN

Ia ARSEEN (ANORGANISCH)

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Er is voor wat betreft de voor de mens relevante blootstellingsroutes onvoldoende bewijs voor de carcinogeniteit van arseen in proefdieren. Epidemiologisch onderzoek toont echter aan dat anorganisch arseen bij de mens zowel na orale als na inhalatoire blootstelling tumoren kan veroorzaken. Arseen induceert chromosoomafwijkingen, maar geen genmutaties in vitro en er zijn duidelijk aanwijzingen dat er sprake is van andere mechanismen dan directe DNA-interactie. Uit metabolismeonderzoek is voorts gebleken dat de ontgiftiging van arseen verzadigbaar is. Op basis van het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat er met betrekking tot het carcinogene effect van arseen onvoldoende argumenten bestaan om voor normstelling een "non-threshold" extrapolatie toe te passen (Slooff, 1990a). Carcinogene effecten kunnen worden verondersteld slechts dan op te treden wanneer ook toxische effecten worden waargenomen (JECFA, 1983; Slooff, 1990a).

Langdurige orale blootstelling van de mens aan anorganisch arseen kan o.a. resulteren in effecten op de huid, lever, cardiovasculair systeem en zenuwstelsel. De WHO (JECFA, 1983) heeft uit deze studies afgeleid, dat bij inname van drinkwater, dat 1 mg anorganisch As per liter bevat, zeer waarschijnlijk toxische effecten optreden. Bij langdurige inname van drinkwater met 0,1 mg As per liter zou de kans dat bij bepaalde gevoelige personen een effect optreedt niet verwaarloosbaar zijn. Rekening houdend met een dagelijkse water consumptie van 1,5 liter en een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg komt dit overeen met een inname van 2,1 µg anorganisch As/kg lichaamsgewicht/dag. Slooff (1990a) et al. sluiten zich hierbij aan met de kanttekening dat deze dosering schadelijke effecten niet geheel uitsluit.

De WHO heeft recent haar standpunt bevestigd met een PTWI (Provisional Tolerable Weekly Intake) van 15 μg anorganisch As/kg lichaamsgewicht voor personen met een lichaamsgewicht van 70 kg (JECFA, 1989).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De dagelijkse inname van totaal arseen via voeding en drinkwater in Nederland is voor niet rokende volwassenen geschat op 25 - 300 μg As/dag, met een gemiddelde beneden 50 μg /dag. Voor anorganisch arseen is dit 15 - 58 μg As/dag. De inname via (binnen)lucht, bijvoorbeeld als gevolg van verbranding van met arseen geconserveerd hout en industriële processen, kan hierbij als verwaarloosbaar beschouwd worden (Slooff, 1990a). Aangenomen wordt dat de dagelijkse blootstelling 50 μg /dag is.

CONCLUSIE

Anorganisch arseen:

TDI	:	2,1 μg As/kg lichaamsgewicht/dag
Dagelijkse blootstelling (maximum):	:	0,7 μg As/kg lichaamsgewicht/dag

Ib BARIUM

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Er zijn geen aanwijzingen dat barium carcinogeen zou zijn voor de mens: er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit bij proefdieren en genotoxiciteitsgegevens en humane gegevens ontbreken (IPCS, 1990b). Geconcludeerd wordt dat voor normstelling een drempelwaarde-benadering gevolgd kan worden.

Barium nitraat veroorzaakte een milde huidirritatie en ernstige oogirritatie in konijnen (IPCS, 1990b).

Beperkte dierexperimentele gegevens, betrekking hebbend op inhalatoire, intratracheale of intraperitoneale blootstelling van ratten of muizen, laten nadelige effecten zien van bariumverbindingen op reproductie-parameters (IPCS, 1990b).

Blootstelling aan barium wordt vooral geassocieerd met een verstoring van de kaliumbalans met als gevolg een stimulering van spierweefsel en zenuwweefsel, gevolgd door verlamming. Speciale risicogroepen zijn dan ook patiënten die diuretica krijgen toegediend waardoor de kaliumbalans extra verstoord wordt. In langdurend dierexperimenteel onderzoek bleek het meest gevoelige effect een verhoging van de bloeddruk te zijn (US-EPA, 1988a; IPCS, 1990b). Groepen vrouwelijke ratten, blootgesteld aan bariumchloride via drinkwater in doseringen van 0, 0,05, 0,5, en 5 mg Ba/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 16 maanden, vertoonden een lichte verhoging in systolische bloeddruk van gemiddeld 4 mm Hg bij 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag en een duidelijke verhoging van gemiddeld 16 mm Hg bij de hoogste dosering (US-EPA, 1988a). In eenzelfde experiment met één dosering van 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag vertoonden de ratten na 16 maanden ten opzichte van controles een duidelijke hypertensie van gemiddeld 26 mm Hg, een overgevoeligheid van het cardiovasculaire systeem voor natriumpentobarbital en andere tekenen van cardiovasculaire disfunctie (Kopp et al., 1985; IPCS, 1990b). Op grond van deze studies kan een dosering zonder effect van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden vastgesteld. Andere dierstudies komen tot hogere doseringen zonder effect, maar kijken niet naar het cardiovasculaire systeem.

In een epidemiologische studie in de VS werd geen correlatie gevonden tussen exceptioneel hoge bariumconcentraties in drinkwater van gemiddeld 7,3 mg Ba/liter (ongeveer 0,2 mg Ba/kg lichaamsgewicht) en het voorkomen van een verhoogde bloeddruk. In een studie met 11 vrijwilligers, die per dag 1,5 liter drinkwater kregen met een gehalte aan barium van 0 mg/l gedurende de eerste 2 weken, 5 mg/l (0,1 mg/kg lichaamsgewicht/dag) gedurende de volgende 4 weken en 10 mg/l (0,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag) gedurende de laatste 4 weken, werden geen significante effecten gevonden op het cardiovasculaire systeem (IPCS, 1990b; US-EPA, 1988a). Hoewel uit deze studies geen duidelijk geen-effect-niveau volgt kan met toepassing van een veiligheidsfactor 10 als TDI 0,02 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden aangenomen.

Benadrukt dient te worden dat het in bovenstaande studies in alle gevallen gaat om oplosbaar barium. Onoplosbaar barium is niet biologisch beschikbaar en kan daarom als weinig toxisch gezien worden. Wanneer de verhouding [totaal barium]/[oplosbaar barium] in de bodem B genoemd wordt, kan de TDI voor totaal barium gesteld worden op $B \times \text{TDI}$.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Voor Nederland zijn geen gegevens voorhanden. Schattingen voor Engeland komen op een inname van 0,6 tot 1,3 mg/persoon (volwassenen) barium per dag via voeding en drinkwater. Ook in de VS zijn dergelijke getallen gevonden (IPCS, 1990b). De fractie biologisch beschikbaar (oplosbaar) barium hierin is niet nauwkeurig bekend. Een absorptie van slechts 2% van barium in de voeding is wel genoemd (Venugopal en Luckey, 1978). Het is daarom gerechtvaardigd om de onderkant van de variatiebreedte van de genoemde dagelijkse blootstelling te kiezen voor de dagelijkse blootstelling in Nederland ofwel een dagelijkse inname van 0,6 mg Ba/persoon/dag of 0,009 mg Ba/kg lichaamsgewicht/dag.

CONCLUSIE

Voor oplosbaar barium geldt:

TDI : $0,02 \times B$ mg Ba/kg lichaamsgewicht/dag

Dagelijkse blootstelling : 0,009 mg Ba/kg lichaamsgewicht/dag

$B = [\text{totaal barium}]/[\text{oplosbaar barium}]$

Ic CADMIUM

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Er is geen verhoogd risico voor kanker waargenomen na langdurige orale blootstelling aan cadmium(verbindingen), noch in studies met proefdieren, noch in epidemiologische studies in oraal blootgestelde bevolkingsgroepen. Mutageniteitsstudies met cadmium(verbindingen) zijn negatief of leveren twijfelachtige resultaten op. Zo er al sprake is van een genotoxisch effect, dan wordt dit verondersteld een indirect effect te zijn. Derhalve kan een TDI van cadmium voor de mens worden berekend op basis van toxiciteitsstudies (Ros en Slooff, 1988).

Bij chronische orale blootstelling van de mens aan cadmium blijken, evenals bij proefdieren, de nieren het gevoeligste orgaan te zijn. Bij stijgende leeftijd van de mens, tot aan een leeftijd 50 - 60 jaar, neemt de cadmiumconcentratie in de verschillende organen toe. Er wordt aangenomen dat, wanneer een kritische concentratie van cadmium in de niercortex wordt overschreden, ten gevolge van verhoogde blootstelling aan cadmium, tubulaire insufficiëntie (onvoldoende werking van de nierbuisjes) in de nieren zal optreden. Dit verschijnsel leidt tot verminderde reabsorptie van stoffen in het ultrafiltraat. Het eerste effect is een verhoogde uitscheiding van laag moleculaire eiwitten, zoals β_2 -microglobuline, in de urine (Ros en Slooff, 1988).

De concentratie in de niercortex, waarbij 10% van de bevolking nog kans heeft op effecten op de nieren (PPC-10), kan worden geschat op ca. 200 mg/kg. In gezonde niet-rokende personen, levend in niet verontreinigde gebieden, bedraagt de cadmium concentratie in de niercortex 10-30 mg/kg op een leeftijd van 40-60 jaar. Voor rokers kan deze waarde tot 2x hoger liggen (Ros en Slooff, 1988).

Aangenomen dat 5% van de via het dieet opgenomen hoeveelheid cadmium wordt geabsorbeerd en dat 0.005% van de totale hoeveelheid cadmium, aanwezig in het menselijk lichaam, dagelijks wordt uitgescheiden, concludeert de WHO (JECFA, 1989) dat, als de cadmiumconcentratie in de niercortex niet hoger mag zijn dan 50 mg/kg, de totale inname van cadmium per dag gedurende 50 jaar de

1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g. niet mag overschrijden. Aangezien deze waarde afgeleid is van een geschatte accumulatie over 50 jaar bij een blootstelling die equivalent is aan 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag voor volwassenen, mag hierboven worden uitgegaan wanneer dit niet langdurig is en geen significante bijdrage vormt aan de totale dosis over de gehele levensduur. De blootstelling zal niet uniform zijn met de leeftijd en deze schatting houdt dan ook rekening met een hogere cadmiuminname per kg l.g. door kinderen.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De gemiddelde dagelijkse orale inname van cadmium in Nederland wordt voor niet rokers geschat op 20 $\mu\text{g}/\text{dag}$. Voor rokers (10 sigaretten/dag, gemiddeld 10 uur verblijf in ruimtes, waar wordt gerookt) ligt deze waarde op 22 $\mu\text{g}/\text{dag}$. Consumptie van groenten verbouwd op grond die met cadmium verontreinigd is, kan de dagelijkse cadmiuminname met ongeveer 15 μg verhogen: de cadmiuminname wordt dan 35 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor kinderen en 37 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor rokers (Ros en Slooff, 1988).

CONCLUSIE

TDI : 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag
Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 0,28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag

Id CHROOM

In de bodem kan chroom als Cr(III) en als Cr(VI) voorkomen; Cr(III) is de meest stabiele vorm in de bodem. Het aanwezige Cr(VI) wordt voor een deel gereduceerd tot het driewaardige ion, een proces dat verloopt onder invloed van organisch materiaal in de bodem. In zandgronden en gronden arm aan organisch materiaal kan hexavalent chroom stabiel zijn. Onder Nederlandse condities domineert Cr(III) (Slooff et al., 1989a).

Relevante route van blootstelling bij bodemverontreiniging: oraal en dermaal.

TOXICITEIT

In verband met voorkomen in het milieu zijn voor chroom de speciatievormen Cr(III) en Cr(VI) belangrijk. De twee speciatievormen verschillen in toxicologische eigenschappen. Cr(VI) wordt beschouwd als een genotoxisch carcinogeen voor dier en mens, hetgeen als consequentie heeft dat een drempelwaardebenadering niet mogelijk is. Vanwege de genotoxische werking van Cr(VI) dient de blootstelling aan deze speciatievorm zo laag mogelijk te zijn. Een gedegen schatting van het orale carcinogeniteitsrisico voor Cr(VI) is niet mogelijk vanwege de afwezigheid van adequate chronische studies met Cr(VI)-verbindingen. Als grove benadering is omrekening van de schatting voor de inhalatoire route naar de orale route mogelijk. De inhalatoire risicoschatting leidt tot een waarde van 2,5 ng Cr(VI)/m³ (hierbij is uitgegaan van een risiconiveau van 1 extra geval van longkanker per 10000 levenslang blootgestelde personen) (Slooff et al., 1989a; Janus en Krajnc, 1989). Omgerekend naar de orale route komt dit overeen met een inname van 50 ng/dag (voor een persoon van 70 kg is dit 0,7 ng/kg lichaamsgewicht). Hierbij dient opgemerkt dat de schatting voor de inhalatoire route is gebaseerd op de inductie van longtumoren. Een verdere complicerende factor is de gedeeltelijke reductie van Cr(VI) tot Cr(III) optredend in de maag (omzettingspercentages onbekend).

Voor Cr(III) is carcinogeniteit of mutageniteit niet aangetoond; voor deze speciatievorm is daarom wel een drempelwaardebenadering mogelijk. Cr(III) is een essentieel element voor de mens; de minimaal benodigde dagelijkse opname wordt geschat op 0,03 tot 0,13 µg/kg lichaamsgewicht per dag. In het Basisdocument (Slooff et al., 1989a) wordt geconcludeerd dat de beschikbare orale studies te beperkt zijn voor het vaststellen van een maximum

aanvaardbare dagelijkse inname. Wel worden de volgende orale NOAELs gegeven voor langdurige toediening aan ratten: 1210 mg Cr(III)/kg l.g./dag (berekende geabsorbeerde hoeveelheid 6 mg/kg l.g.; absorptiepercentage 0,5 %) en 2,5 mg Cr(III)/kg l.g./dag (berekende geabsorbeerde hoeveelheid 0,125 mg/kg l.g.; absorptiepercentage 5 %) (Slooff et al., 1989a; Janus en Krajnc, 1989). Dermale expositie aan chroomverbindingen kan allergische contactdermatitis tot gevolg hebben; Cr(VI) heeft dit effect in sterkere mate dan Cr(III) (Janus en Krajnc, 1989).

Op basis van de laagste NOAEL van 2,5 mg/kg l.g./dag kan met behulp van een veiligheidsfactor van 500 (verhoogde factor vanwege beperkte karakter van de betreffende studie) een voorlopige tolereerbare inname van 5 µg/kg lichaamsgewicht/dag berekend worden.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

In het Basisdocument wordt de dagelijkse chroominname (speciatievorm onbekend) op basis van buitenlandse gegevens, geschat op gemiddeld 100 µg met een spreiding van 50 tot 200 µg. Gegevens over de speciatie van chroom in het dieet ontbreken; op basis van de gegevens over de speciatie in biologisch materiaal wordt er van uitgegaan dat chroom in het dieet vrijwel uitsluitend voorkomt als organisch Cr(III). Dit resulteert in een maximale dagelijkse inname van 2,9 µg Cr(III)/kg l.g. voor een persoon van 70 kg. De blootstelling aan Cr(III) via de inhalatoire route is te verwaarlozen ten opzichte van de orale inname.

De exacte concentraties aan Cr(VI) in de lucht (gemeten: totaal chroom 2 tot 5 ng/m³; lokaal kunnen hogere concentraties voorkomen) en voedsel zijn niet bekend vooral omdat er geen goede bepalingsmethode is voor het onderscheiden van de twee speciatievormen bij lage concentraties. Schattingen inzake de fractie Cr(VI) in de buitenlucht lopen uiteen van 0,01 tot 30 % (Slooff et al., 1989a). Omgerekend naar de orale route is dit een inname van maximaal 30 ng Cr(VI)/dag voor een volwassene (100 % absorptie aangenomen). Aangenomen wordt dat de Cr(VI)-concentraties in het voedsel verwaarloosbaar zijn.

CONCLUSIE

Voor Cr(III):

TDI : 5 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximaal): 2,9 µg/kg l.g./dag

Voor Cr(VI):

Risiconiveau $1:10^4$ /leven, oraal : 0,7 ng/kg/l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximaal): 0,4 ng/kg l.g./dag

Chroom is een humaan contact-allergeen.

Ie COBALT

Relevante blootstellingsroute in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Cobalt is een essentieel element voor de mens als bestanddeel van vitamine B12; de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van ongeveer 3 µg vitamine B12 representeert een kobaltopname van 0,012 µg (Elinder en Friberg, 1986).

De absorptie uit het maagdarmkanaal hangt af van de vorm van inname en van de dosis. Bij zeer hoge doseringsniveaus wordt tot 80 % direct (zonder dat absorptie optreedt) uitgescheiden in de faeces (Domingo, 1989). Bij lagere doseringsniveaus zijn bij de mens intestinale absorptiepercentages van ≤ 45 % gevonden (Elinder en Friberg, 1986).

Domingo (1989) vat de resultaten van enige subacute orale toxiciteitsstudies in de rat samen, uitgevoerd met (zouten van) kobalt. Groeivertraging, polycythaemie en histopathologische hartafwijkingen zijn de belangrijkste effecten. Uit deze proeven is geen NOAEL af te leiden; het laagste effectniveau was 1 mg/kg l.g. Co/dag (met toediening gedurende 6 weken) met als bij dat niveau waargenomen effecten groeivertraging, verminderde voedselbenutting en polycythaemie. Daarnaast zijn testeseffecten waargenomen, en wel bij ≥ 20 mg/kg l.g./dag (toedieningsduur 60-70 dagen); 5 mg/kg l.g./dag is hiervoor NOAEL (Domingo, 1989; Nation et al., 1983).

Carcinogeniteitsgegevens zijn beperkt tot een inhalatieproef in hamsters met een negatief (geen effect) resultaat (Domingo, 1989). Op grond van de beschikbare mutageniteitsstudies is geen eenduidige conclusie mogelijk (Domingo, 1989; Elinder en Friberg, 1986).

In orale teratogeniteitsstudies in de rat deden zich toxische effecten in de moederdieren en, in beperkte studies, een verminderde postnatale groei en sterfte (effecten waargenomen bij ≥ 11 mg/kg l.g./dag; NOAEL: 5,4 mg/kg) Er werden geen teratogene effecten gevonden in de betreffende studies (Domingo, 1989; Paternain et al., 1988).

Gecontroleerde toxiciteitsexperimenten bij de mens zijn niet uitgevoerd. Cardiomyopathie en een verminderd vermogen van de schildklier om jodium te concentreren zijn gerapporteerd bij geschatte innameniveaus van respectievelijk 6-8 mg en 20-30 mg kobalt per dag (niveaus waarop deze

effecten niet meer voordoen zijn niet gerapporteerd) (WHO, 1973; Elinder en Friberg, 1986).

Cobalt kan contactallergie veroorzaken bij de mens.

Voor cobalt wordt in het Verpakkings- en Gebruiksartikelenbesluit (Deel A, hdst.IV) een aanvaardbare dagelijkse inname als resultaat van migratie vanuit verpakkingsmiddelen naar voeding van 100 µg/mens/dag gegeven. Deze waarde, vastgesteld in 1972, is gebaseerd op NOAELs van 1 mg/kg l.g. in vee en 0,5 mg/kg l.g. in jong vee. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100, is een voor de mens toxicologisch toelaatbare orale inname berekend van 5 µg/kg l.g./dag (dit komt overeen met 350 µg/mens/dag) (Anoniem, 1978). Bovengenoemde norm voor migratie is gesteld op 100 µg/mens omdat migratie niet de enige bron voor de aanwezigheid van cobalt in het voedsel is.

Door toepassing van een veiligheidsfactor van 1000 op het laagste effectniveau van 1000 µg/kg l.g./dag (rat, subacuut - zie boven) kan met behulp van een veiligheidsfactor van 1000 een TDI berekend worden welke ligt in dezelfde orde van grootte als de geldende migratienorm van 100 µg/dag (ofwel, voor een persoon van 70 kg 1,4 µg/kg l.g./dag).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Over de cobaltinname via het voedsel en drinkwater in Nederland zijn geen recente gegevens. De spreiding in de gerapporteerde waarden voor andere landen is aanzienlijk. Volgens Angerer en Heinrich (1988) is 40 tot 50 µg/dag een redelijke schatting van de totale inname via het voedsel. De resultaten van de meest recente 'total diet studies' ondersteunen deze schatting: in het Verenigd Koninkrijk en in de Verenigde Staten werden (gemiddelde) innameniveaus van 3,4 tot 40 µg/dag gevonden (onderzoeksjaren: 1972/73, 1977 & 1978, 1984) (Pennington & Jones, 1987). Er kan van worden uitgegaan dat deze totale dagelijkse innameniveaus de uit verpakkingsmiddelen gemigreerde hoeveelheid insluit.

CONCLUSIE

TDI : 1,4 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximum): 0,7 µg/kg l.g./dag

If KOPER

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Koper is een voor alle levende organismen essentieel element. De humane behoefte bedraagt 20 tot 50 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$.

In proefdieren is de NOAEL voor koper ongeveer 8 mg/kg l.g./dag (afgeleid uit een 1-jaarsstudie in de hond). De resultaten van het uitgevoerde mutageniteitsonderzoek zijn tegenstrijdig; de schaarse carcinogeniteitsgegevens wijzen niet op een carcinogene werking. Bij toepassing van de gebruikelijke veiligheidsfactor 100 op de NOAEL van 8 mg/kg resulteert een toxicologisch toelaatbare inname van 80 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$, een niveau nauwelijks hoger is dan de dagelijkse behoefte. In het RIVM-Basisdocument wordt aangegeven dat op grond van de in voedsel en drinkwater gevonden koperconcentraties er van kan worden uitgegaan dat de dagelijkse inname voor volwassenen het niveau van 10 mg (dit komt overeen met 0,14 mg/kg l.g./dag) niet makkelijk zal overschrijden. De veiligheidsmarge tussen dit niveau en de NOAEL van 8 mg/kg l.g./dag bedraagt ongeveer 50. Rekening houdend met levenslange expositie aan variërende achtergrondniveaus aan koper zonder bekende nadelige effecten als gevolg van deze exposities, wordt de veiligheidsmarge van 50 voldoende groot geacht. Aldus resulteert 0,14 mg/kg l.g./dag als norm voor levenslange orale expositie van de mens (Slooff et al., 1989b; Janus et al., 1989).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De belangrijke expositieroutes zijn voedsel en drinkwater, waarbij de concentratie in het drinkwater vooral bepalend is voor het innameniveau. De actuele expositieniveaus bedragen gemiddeld 20 tot 30 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$, met een range van 3 tot 100 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$ (Slooff et al., 1989b).

CONCLUSIE

TDI	:	140 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$
Dagelijkse blootstelling (maximum):	:	140 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$

Ig KWIK

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Methylkwik kan zowel door chemische als door micro-biologische methylering gevormd worden en het is zowel vanuit eco- als humane toxicologie een belangrijke verbinding (CCRX, 1986).

Er zijn geen aanwijzingen dat kwik of methylkwik carcinogeen zou zijn voor de mens (Fan A.M., 1987; JECFA, 1972 en 1989; IPCS, 1990c).

Het kritisch orgaan voor kwik en methylkwik is het centraal zenuwstelsel. De eerste symptomen na intoxicatie zijn verlamningsverschijnselen die worden gekenmerkt door onzekere gang, uitspraakstoornissen en gezichts- en gehoorverlies (Magos L., 1988). De WHO Committee on Food additives (JECFA, 1972) heeft voor kwik een "provisional tolerable weekly intake" vastgesteld van 300 ug kwik/ persoon (hetgeen overeenkomt met een dagelijkse inname van 43 ug kwik/persoon/dag) waarvan niet meer dan 200 ug/persoon het methylkwik mag zijn (= 28 ug/persoon/ dag). Deze waarden zijn voornamelijk gebaseerd op epidemiologische studies waarbij sprake was van een hoge kwik inname via het voedsel door consumptie van vis met hoge methylkwik concentraties. Bij recente herevaluatie (JECFA, 1989) is geconcludeerd dat er geen additionele gegevens bestaan waardoor de "provisional tolerable weekly intake" aangepast dient te worden.

Methylkwik is teratogeen; het passeert de placenta en veroorzaakt een groeivertraging in de foetale hersenen hetgeen een mentaal geretardeerd kind tot gevolg heeft (de foetus blijkt 2-5 maal gevoeliger dan een volwassene). De vastgestelde "provisional tolerable weekly intake" is 1/10 van de minimum toxische dosis bij volwassenen en wordt verondersteld voldoende bescherming te geven tegen foetale schade (JECFA, 1972; CCRX, 1986; Magos L., 1988).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De belangrijkste bron van blootstelling voor de mens is de consumptie van vis met relatief hoge concentraties methylkwik. De gemiddelde dagelijkse blootstelling aan kwik uit water, voedsel en lucht is 5-10 ug/persoon (het luchtaandeel hierin is 160 ng kwik/persoon) (CCRX, 1986).

CONCLUSIE

TDI : 0,61 $\mu\text{g Hg}^*$ / kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 0,14 $\mu\text{g Hg}$ / kg l.g./dag

* waarvan niet meer dan 0,4 $\mu\text{g/kg}$ l.g./dag het methylkwik mag zijn.

Ih LOOD

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal

TOXICITEIT

Anorganisch lood is carcinogeen in dierproeven (IARC, 1987). Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor carcinogeniteit uit de epidemiologie. Op basis van de bevinding dat er voor lood en al zijn verbindingen onvoldoende aanwijzingen zijn voor genotoxiciteit kan geconcludeerd worden dat er met betrekking tot het carcinogene effect van lood onvoldoende argumenten bestaan om voor normstelling een "non-threshold" extrapolatie toe te passen.

De gevoeligste effecten van anorganisch lood op de mens bij langdurende blootstelling zijn : een verstoring van de bloedaanmaak en het vitamine D metabolisme en effecten op het zenuwstelsel. Ook is gebleken, en dit is bevestigd door dierexperimenteel onderzoek, dat met name ten aanzien van effecten op het zenuwstelsel en de bloedvorming jonge kinderen, en ook het ongeboren kind, gevoeliger zijn dan volwassenen. Kinderen absorberen bovendien meer lood na orale inname, namelijk ongeveer 40 - 50%, versus ongeveer 5 - 10% in volwassenen (Gezondheidsraad, 1984; JECFA, 1986; WGD, 1980; WHO-EURO, 1987). De WHO (JECFA, 1986) heeft een voorlopige toelaatbare wekelijkse inname vastgesteld voor kinderen van 0 tot 6 maanden oud, gebaseerd op de observatie dat bij deze inname de loodconcentratie in bloed (Pb-B) van zuigelingen niet verder zal stijgen en dat er derhalve geen accumulatie van lood zal plaatsvinden. Een stijging van de huidige Pb-B niveau's wordt dus onwenselijk geacht. De toelaatbare wekelijkse inname (TDI) voor lood voor kinderen is vastgesteld op 25 µg/kg l.g. ofwel 3,6 µg Pb/kg l.g./dag.

Diëten met lage concentraties fosfor, calcium, zink en ijzer en vitamine D zijn geassocieerd met een verhoging van de absorptie van lood evenals een slechte voedingstoestand in het algemeen. IJzergebrek en blootstelling aan lood hebben een additief effect op de verstoring van de bloedaanmaak (WHO, 1977; JECFA, 1986; WHO-EURO, 1987).

Naast deze normstelling op basis van opname zoals hierboven samengevat, is voor lood een alternatieve risicoschatting mogelijk, gebaseerd op de relatie tussen de Pb-B en de biologische respons. Het voordeel hiervan is dat de Pb-B

een maat is voor de totale blootstelling; bovendien is de relatie tussen Pb-B en de biologische respons nauwkeuriger bekend.

In de EEG is een richtlijn betreffende "toezicht op de bevolking in verband met het gevaar van lood" aanvaard(77/312/EEG). In artikel 6 van deze richtlijn is voor de evaluatie van Pb-B een criterium opgenomen - de "Biological Quality Guide" - die als volgt luidt:

- ten hoogste 200 $\mu\text{g/l}$ bloed voor 50% van de onderzochte bevolkingsgroep,
- ten hoogste 300 $\mu\text{g/l}$ bloed voor 90% en
- ten hoogste 350 $\mu\text{g/l}$ bloed voor 98%.

Ongeveer 10 jaar geleden is in alle lidstaten een onderzoek uitgevoerd (in twee etappes met een tussenperiode van tenminste een jaar) met als doel na te gaan in hoeverre aan deze richtlijn wordt voldaan. In Nederland is dit onderzoek (1979 en 1981) voornamelijk uitgevoerd bij kinderen van 4 - 6 jaar, waarbij tevens aandacht is besteed aan de invloed van leefomgeving (oude binnensteden met grote verkeersdichtheid, loden waterleidingen, aanwezigheid van puntemissiebronnen) (Ligeon et al., 1981; VM, 1982). Voor de evaluatie is in Nederland de bovengenoemde Biological Quality Guide aangescherpt (Ginjaar, 1979), om rekening te houden met de grotere gevoeligheid van kinderen vergeleken met volwassenen, tot:

- ten hoogste 200 $\mu\text{g/l}$ bloed voor 50% van de onderzochte kinderen,
- ten hoogste 250 $\mu\text{g/l}$ bloed voor 90% en
- ten hoogste 300 $\mu\text{g/l}$ bloed voor 98%.

De resultaten van het Nederlandse onderzoek kunnen als volgt worden samengevat:

- alle onderzochte bevolkingsgroepen voldoen aan de aangescherpte BQG,
- populaties uit oude binnensteden vertonen een significant hoger Pb-B,
- de resultaten van de tweede ronde zijn lager dan die van de eerste ronde.

Aangetekend moet worden dat kinderen van 1 - 3 jaar - de leeftijdscategorie met de hoogste Pb-B waarden -, niet bij het Pb-B onderzoek betrokken konden worden.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De dagelijkse inname van totaal lood via voeding en drinkwater in Nederland is voor volwassenen in twee onafhankelijke studies in de periode 1984-1986 geschat op gemiddelden van respectievelijk 31,8 en 34 $\mu\text{g/dag}$. In het algemeen kan worden gesteld dat de loodgehalten in voeding in de afgelopen jaren een

duidelijke daling vertonen: de dagelijkse inname over de periode 1976-1978 is geschat op gemiddeld 107 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (CCRX, 1990). Voor kinderen (vanaf 1 jaar) moeten deze getallen gehalveerd worden (WHO-EURO, 1987). Extra risicogroepen zijn die welke een extra blootstelling aan lood krijgen via beroep, consumptie van drinkwater uit loden leidingen (2-3% van de Nederlandse bevolking) en door inname van stof, zand etc. door hand-mond gedrag (CCRX, 1990). De gemiddelde loodconcentraties in de lucht in Nederland, gemeten over de periode 1984-1987, vertonen een dalende tendens en blijven een factor 2 (in 1987) tot 5 (in 1984) onder de grenswaarde voor lood van 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (jaargemiddelde). De gemiddelde bijdrage van lood in de lucht aan de totale inname in Nederland wordt geschat op 2,0 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor volwassenen en 0,8 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor kinderen uitgaande van de gemeten gemiddelde luchtconcentratie in de stad in 1987 van 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (CCRX, 1990).

CONCLUSIE

Op basis van de WHO norm:

TDI : 3,6 $\mu\text{g Pb/kg l.g.}/\text{dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld) : 1,2 $\mu\text{g Pb/kg l.g.}/\text{dag}$

In het licht van de beschikbare informatie over lood kan echter voor de toxicologische normstelling ook uitgegaan worden van de benadering op basis van de relatie tussen Pb-B en biologische respons. Uit milieumetingen ten tijde van het Pb-B onderzoek blijkt dat de concentratie van lood in de bodem in enkele binnensteden gemiddeld ca. 290 mg/kg bedroeg (mediaan 200 mg/kg en spreiding 32 - 527 mg/kg). Rekenend met het BRB-model (Linders, 1990) zou dit een bijdrage aan de dagelijkse inname leveren van 6 - 105 μg (gemiddeld 60 μg) of 0,4 - 7,5 $\mu\text{g/kg l.g. per dag}$. Derhalve zou verwacht kunnen worden dat onder deze omstandigheden alleen al door bodemingestie een aanzienlijk deel van de kinderen boven de WHO-grenswaarde zou uitkomen. In de praktijk werd echter geen zodanige verhoging van de Pb-B waargenomen dat effecten verwacht moeten worden.

De conclusie is dat het gebruik van een eenvoudig model zoals het BRB model (Linders, 1990) zeer waarschijnlijk resulteert in sterke overschattingen en derhalve niet bruikbaar is voor het afleiden van de C-waarde voor lood gezien het diffuse en complexe karakter van de loodbelasting.

II MOLYBDEEN

Relevante blootstellingsroute in geval van bodemverontreiniging: oraal

TOXICITEIT

Molybdeen is een essentiële nutriënt voor mens en dier; het is een bestanddeel van vele enzymen. De minimumbehoefte voor de mens is niet bekend; volgens de Amerikaanse National Research Council (US-NRC, 1980) is 150 tot 500 µg/dag een adequate en veilige inname. Molybdeen wordt in het maagdarmkanaal relatief goed geabsorbeerd (absorptiepercentages bij de mens $\leq$ 80 %) (US-NRC, 1980). Er zijn een aantal modificerende factoren aangetoond voor de orale toxiciteit van molybdeen: de aanwezigheid van koper remt de toxische werking terwijl de aanwezigheid van sulfaat, sulfide en cysteine synergistisch werkt. De interacties met ijzer en fluoride zijn niet in detail onderzocht (US-NRC, 1980; Friberg & Lener, 1986).

De beschikbare toxicologische gegevens zijn relatief beperkt. Adequate gegevens over de carcinogeniteit en mutageniteit ontbreken. In subacute toxiciteitsexperimenten in de rat zijn groeivertraging, anemie en vorming van kraakbeenexostoses de waargenomen effecten. Friberg & Lener (1986) vermelden dat deze effecten optreden bij 50 en 400 mg/kg voer (overeenkomend met respectievelijk 2,5 en 20 mg/kg l.g.); zij geven geen NOAEL voor deze effecten. Van Esch (1978) geeft op dat bij de rat zich nierbeschadiging voordoet bij 20 mg/kg l.g. maar afwezig is bij 1 mg/kg l.g. en berekent hieruit een indicatieve voor de mens toelaatbare inname van 10 µg/kg l.g./dag. Dit niveau (700 µg/dag voor een volwassene) is vrijwel gelijk aan de bovengrens van bovengenoemd door de US-NRC vastgestelde traject van adequate en veilige inname.

In de eerste helft van de 60-er jaren werd in Armenië een verhoogde incidentie aan jicht-achtige aandoeningen gerapporteerd onder personen die via het voedsel gedurende lange tijd 10-20 mg molybdeen per dag innamen bij een geschatte dagelijkse inname van het antagonistisch werkende koper van 5-10 mg/dag); deze effecten werden niet waargenomen in een controlegroep met een dagelijkse molybdeeninname van 1-2 mg (koperinname 10-15 mg/dag) (US-NRC, 1980; WHO, 1973).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Gegevens, specifiek voor Nederland ontbreken. Pennington & Jones (1987) concluderen op basis van een overzicht van de beschikbare literatuur en eigen onderzoek dat in Westerse diëten de molybdeeninname varieert van 100 tot 276 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor mannen, voor vrouwen van 70 tot 165 $\mu\text{g}/\text{dag}$ en voor kinderen van 45 tot 75 $\mu\text{g}/\text{dag}$.

Gangbare concentraties in het drinkwater zijn 0,1 tot 6 $\mu\text{g}/\text{liter}$. In bepaalde gebieden, met name gebieden waar molybdeenerts gedolven wordt, komen in het drinkwater aanmerkelijk hogere concentraties voor, welke leiden tot verhoogde dagelijkse innameniveaus (tot 1000 $\mu\text{g}/\text{dag}$) (Friberg & Lener, 1986).

CONCLUSIE

TDI : 10 $\mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

Dagelijkse blootstelling (maximaal) : 4 $\mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

Ij NIKKEL (ANORGANISCH)

Relevante routes van blootstelling in geval van bodemverontreiniging zijn oraal en dermaal.

TOXICITEIT

Nikkel is in zeer geringe hoeveelheden essentieel voor proefdieren en dus waarschijnlijk ook voor de mens (Staarink en Hakkenbrak, 1987).

Nikkelverbindingen vertoonden geen mutagene aktiviteit in bacterie-systemen; in eukaryotische testsystemen in vitro vertoonden nikkelverbindingen mutagene tot zwak mutagene aktiviteit. In in vivo testsystemen werd in het algemeen geen mutagene aktiviteit van nikkelverbindingen waargenomen (IPCS, 1988a; IARC, 1987; Ware, 1989; ECETOC, 1989). In perifere lymfocieten van beroepsmatig aan nikkelverbindingen blootgestelde personen zijn geen duidelijke mutagene effecten waargenomen (IARC, 1987).

In chronische orale studies met oplosbare nikkelverbindingen in ratten werd geen inductie van tumoren waargenomen (ECETOC, 1989; IPCS, 1988a).

Op grond van bovenstaande gegevens wordt besloten een te verdagen dagelijkse inname voor de mens te berekenen op basis van een geen-effect-niveau in toxiciteitsstudies.

Toxiciteit van nikkel voor de mens is afhankelijk van de chemische vorm en de route van blootstelling.

De meer oplosbare nikkelverbindingen zoals nikkelhydroxide, nikkelcarbonaat, nikkelsulfaat, nikkelsulfaathexahydraat en nikkelchloride zijn toxischer dan de onoplosbare nikkelverbindingen zoals nikkeloxides, zowel kristallijn als amorf, nikkelsulfide en nikkelsubsulfide en ook toxischer dan metallisch nikkel. In het algemeen zijn nikkel en anorganische nikkelverbindingen weinig toxisch bij orale blootstelling als gevolg van geringe absorptie in het maag-darm kanaal (IPCS, 1988a).

Bij dermale blootstelling aan nikkel(verbindingen) treedt sensibilisatie op (IPCS, 1988a).

De meest voorkomende verschijnselen na intoxicatie met oplosbare nikkelverbindingen zijn misselijkheid, diarree, duizeligheid, hoofdpijn en ataxie. Beperkt histologisch onderzoek wijst op irritatie van slijmvliezen (ECETOC, 1989). Bij chronische orale blootstelling van proefdieren zijn o.a. de volgende effecten waargenomen: vertraagde groei, veranderde lever- en

niergewichten, hematologische veranderingen, effecten op diverse enzymactiviteiten, necrose van de nieren en myocardiale necrose.

De meest geschikte studie voor het vaststellen van een NOAEL is een 2-jaar onderzoek in ratten waarin de dieren 0, 100, 1000 en 2500 mg nikkelsulfaathexahydraat/kg dieet (equivalent aan 0, 5, 50 en 125 mg Ni/kg l.g.) (Ambrose et al., 1976) kregen toegediend. In deze studie is 5 mg Ni/kg l.g. de NOAEL. Deze NOAEL wordt ondersteund door de resultaten van een 90-dagen orale studie in ratten, waarin de dieren nikkelchloride opgelost in water per maagsonde kregen toegediend (US-EPA, 1989b). Ook in deze studie bleek 5 mg Ni/kg l.g. een NOAEL te zijn.

In een 2-generatie studie in ratten, waarin de dieren nikkelchloride via het drinkwater kregen toegediend gedurende 90 dagen voor de paring, bedroeg het geen-effect-niveau 7.3 mg Ni/kg l.g. (US-EPA, 1989b). Andere orale toxiciteitsstudies of reproductiestudies in proefdieren (laagste dosis 0,43 mg Ni/kg l.g.) vertoonden zodanige tekortkomingen, dat deze niet geschikt werden geacht voor het vaststellen van een NOAEL (US-EPA, 1989b).

Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TDI voor de mens worden berekend van 0,05 mg/kg l.g.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De gemiddelde dagelijkse inname van nikkel via de voeding voor volwassenen in Westerse landen wordt geschat op 200-300 µg (kan echter variëren van 100-800 µg als gevolg van bepaalde eetgewoontes) (Clemente et al., 1980). In Engeland zijn dagelijkse innames van 240-250 µg gemeten (Smart en Sherlock, 1987).

CONCLUSIE

TDI : 50 µg/kg l.g./dag
Dagelijkse inname (gemiddeld) : 4 µg/kg l.g./dag

Nikkel is een humaan contact-allergeen.

Ik TIN (ANORGANISCH)

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging is oraal.

TOXICITEIT

Anorganische tinverbindingen hebben een lage toxiciteit, hoofdzakelijk t.g.v. geringe absorptie, geringe accumulatie in weefsels en snelle uitscheiding via voornamelijk de feces.

Kortdurende proefdierstudies met verschillende anorganische tinverbindingen inclusief tindichloride lieten anemie, veranderingen in een aantal enzymactiviteiten en nadelige effecten op lever en nieren zien. Een orale NOAEL in de rat kon worden vastgesteld op basis van een 2 jaar durende studie waarin de dieren tin als tindichloride via het dieet kregen toegediend. Voorbijgaande anemie werd gezien in alle dosis groepen. Een lichte verhoging van het relatieve miltgewicht werd waargenomen in mannelijke dieren in de middelste en hoogste dosis groep (400 en 800 mg/kg dieet), maar histopathologie liet geen veranderingen in dit orgaan zien. In de hoogste dosis groep (800 mg/kg dieet) werd een licht verhoogd tingealte in de beenderen waargenomen. De dosis zonder effect in deze studie bedraagt 400 mg/kg dieet equivalent aan 20 mg/kg l.g./dag (JECFA, 1982 en 1989).

In chronische studies met tindichloride in muizen en ratten werd geen carcinogene aktiviteit van tindichloride waargenomen.

Het belangrijkste effect bij mensen is acute irritatie van slijmvlies in het maag-darmkanaal na orale inname van voedingsmiddelen uit blik (vooral vruchten(sappen)) met een hoog tingealte. In enkele gevallen wordt dit effect waargenomen bij een tingealte van 150 en 250 mg/kg voedingsmiddel. In andere gevallen veroorzaakt een gehalte van 700 mg tin/kg voedingsmiddel geen effect. Er zijn geen aanwijzingen voor nadelige chronische effecten na langdurige blootstelling van de mens aan tin (JECFA, 1982 en 1989).

Op basis van bovenstaande gegevens stelde de WHO (JECFA, 1982) een aanvaardbare dagelijkse orale inname voor de mens vast van 2 mg/kg l.g. In 1989 veranderde de WHO de ADI voor anorganisch tin in een voorlopig toelaatbare wekelijkse orale inname (PWTI) van 14 mg/kg l.g. (JECFA, 1989)

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Wanneer verse groentes, vlees en granen worden gegeten, wordt de blootstelling gewoonlijk op 1 mg tin/dag geschat. Een representatief Noord-Amerikaans dieet bevat ca. 4 mg tin/dag, maar er zijn ook waarden variërend van 1,5 to 8,8 mg/dag gerapporteerd. Voor Engeland is een dagelijkse orale inname van ca. 0,2 mg/dag gerapporteerd (Magos, 1986). In een "total diet" studie in Nederland (Vaessen en van Ooik, 1988) werden waarden variërend van 0,09-9,81 mg/dag gevonden (mediaan waarde <0,21 mg).

CONCLUSIE

TDI	: 2	mg/kg l.g./dag
Dagelijkse inname (maximum)	: 0,14	mg/kg l.g./dag

II ZINK (ANORGANISCH)

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Er zijn geen aanwijzingen dat zink en zijn verbindingen carcinogeen zouden zijn voor de mens. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor mutageniteit en carcinogeniteit in proefdieren en uit de epidemiologie (JECFA, 1982; Slooff et al., 1989c). Geconcludeerd wordt dat voor normstelling een drempelwaardebenadering gevolgd kan worden.

Zink oxide is niet irriterend voor de huid, maar zinkzouten van sterke minerale zuren zijn corrosief (Clayton and Clayton, 1981).

Er zijn geen aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek voor nadelige effecten van zink(verbindingen) op de vruchtbaarheid en op embryo of foetus (Clayton en Clayton, 1981; JECFA, 1982).

Zink is een essentieel element. Volgens de Food and Nutrition Board of the US (1980) moeten de volgende hoeveelheden via het dieet worden opgenomen: kinderen van 0 tot 0,5 jaar 2 mg/dag, kinderen van 0,5 tot 1 jaar 5 mg/dag, kinderen van 1 tot 10 jaar 10 mg/dag, mannen en vrouwen van 11 jaar en ouder 15 mg/dag, zwangere vrouwen 20 mg/dag en borstvoeding gevende vrouwen 25 mg/dag. De vereiste inname is sterk afhankelijk van de biologische beschikbaarheid van zink in de voeding (WHO, 1973).

Uit proefdierstudies is gebleken dat blootstelling aan hoge doseringen zink in het dieet anaemie kan veroorzaken evenals een afname in de koper en ijzer absorptie en een afname in de activiteit van verscheidene enzymen. Bij koperdeficiënte dieten kunnen deze effecten ook optreden bij lagere doseringen (JECFA, 1982).

Verscheidene klinische studies onder huidpatiënten, die gedurende enkele maanden oraal behandeld zijn met zinksulfaat tot doseringen van ongeveer 3 mg Zn/kg l.g./dag (200 mg Zn/dag), laten geen nadelige effecten zien, ook niet op het bloedbeeld en op serum biochemie. Uitgaande hiervan heeft de WHO een voorlopige toelaatbare dagelijkse inname vastgesteld van 0,3 - 1,0 mg Zn/kg l.g./dag (JECFA, 1982).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

In 24-uurs voeding zijn in Nederland gemiddelde doseringen van 8,3 (2,6 - 18) en 14 mg Zn gevonden. Via drinkwater kan een volwassene maximaal tot 1 mg/dag opnemen (Slooff et al., 1989c). Aangezien voeding en drinkwater de belangrijkste bronnen van zink zijn voor de mens kan de dagelijkse blootstelling bepaald worden op maximaal 19 mg Zn ofwel 0,3 mg Zn/kg l.g./dag.

CONCLUSIE

TDI : 1,0 mg Zn/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling (maximaal): 0,3 mg Zn/kg l.g./dag

II ANORGANISCHE VERBINDINGEN

IIa AMMONIUMVERBINDINGEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

De orale proeven die uitgevoerd zijn met ammoniumzouten worden als representatief beschouwd voor ammoniumverbindingen. Veel proeven zijn uitgevoerd met het ammoniumchloride, een stof die in hoge doses acidose veroorzaakt, hetgeen toegeschreven moet worden aan het chloorion (HCL-vorming in het lichaam) en niet aan het ammoniumion. Ammoniumionen blijken wel een direct effect op de eetlust te hebben door inwerking op de hersenschors. Levenslange orale inname van ammoniumhydroxide via drinkwater door muizen toonde geen carcinogene effecten. Ammoniumchloride en ammoniumwolfraam-antimoon en gerelateerde verbindingen worden verondersteld een remmend effect te hebben op maligne celgroei.

Ammonium-sulfaat en bicarbonaat zijn niet mutageen in *Salmonella typhimurium* en *Saccharomyces cerevisiae*. Ammoniumsulfaat toont een zwak mutagene activiteit in *Escherichia coli* bij toxische concentraties. Verschillende onderzoekers rapporteren effecten in *Drosophila* die minimaal waren of pas bereikt werden bij toxische concentraties.

Effect na inname van 1,28 g ammoniumchloride/kg l.g./dag door ratten gedurende 5 dagen was nierhypertrofie zonder DNA-synthese of celdeling. Inname van 0,5-1,0 g ammoniumchloride/kg l.g./dag gedurende 1-8 dagen induceerde een metabole acidose in muizen, cavia 's, ratten, konijnen en honden. De ernst van de klinische symptomen van acidose was dosis-afhankelijk en varieerde van pH-verlaging in bloed en urine en verminderde eetlust tot nierhypertrofie, longoedeem en storingen in het centraal zenuwstelsel. In een andere studie werden echter geen effecten gevonden na een inname van ammoniumchloride tot 1 g/kg l.g. door ratten, cavia 's en katten (50 dieren/groep). Uit dierproeven met verschillende ammoniumzouten blijkt dat een nierhypertrofie het gevolg is van het anion chloride en niet van het ammoniumion. In ratten die gedurende 3 weken 1,6 g ammonium-chloride/kg l.g. via drinkwater innamen werden geen nierafwijkingen gevonden net zo min als

in ratten die 1 g ammoniumchloride/kg l.g. via drinkwater innamen gedurende 2,5 maanden. De glutaminase activiteit per kg nier nam toe in de 3 weken studie; dit is echter een natuurlijke aanpassing aan acidose.

Ammoniumsulfamaat werd oraal aan ratten toegediend in doses van 0,1, 0,2 of 5 g/kg l.g./dag, 6 dagen/week gedurende 30, 60 en 90 dagen. In de hoogste dosisgroep werd na 60 en 90 dagen een lichte daling in de groei gezien bij vrouwtjes en na 30, 60 en 90 dagen een verminderde eetlust en een toename in waterconsumptie in beide sexen. Haematologisch en histologisch werden er geen effecten gevonden.

Effecten na orale inname van ammonium-carbonaat, chloride, hydrofosfaat, sulfaat of hydroxide in concentraties van 0,1-0,2 g/kg l.g. om de dag gedurende 5-16 maanden (3 weken blootstelling gevolgd door 1 week zonder blootstelling) door vrouwelijke konijnen waren: vergroting van de eileiders, baarmoeder en spenen, melksecretie en rijping van de follikels.

Konijnen die oraal 0,1 g ammoniumhydroxide/kg l.g./dag innamen gedurende 17 maanden toonden vergrote bijnieren, een daling van de bloeddruk in de eerste maanden gevolgd door een stijging van de bloeddruk na enige maanden blootstelling.

Resultaten uit studies met ratten, konijnen en honden tonen aan dat chronische blootstelling aan ammoniumchloride osteoporose kan veroorzaken (secundair effect van acidose).

Uit een studie met ratten die ammoniumchloride via drinkwater innamen wordt geen aanwijzing gevonden voor een teratogeen effect (IPCS 1986a; JECFA 1982). Klinische studies in mensen tonen aan dat hoge doses ammoniumchloride resulteren in veranderingen in de zuur-base balans. In de studies werd 0,05 tot 1,75 g ammoniumchloride/kg l.g./dag toegediend gedurende 3 tot 90 dagen hetgeen resulteerde in een dosis-gerelateerde mate van acidose en verminderde eetlust. Na toediening van 0,05 g ammoniumchloride/kg l.g./dag (gelijk aan 0,017 g ammonium/kg l.g./dag) gedurende 3 maanden (20 dagen/maand) werd alleen een marginale vermindering van de eetlust gezien (JECFA, 1982). Op basis van deze studie wordt een TDI van 1,7 mg ammonium/kg l.g. berekend (veiligheidsfactor 10).

De JECFA (1982) heeft geen ADI voor ammoniumcarbonaat in voedsel vastgesteld. De concentraties in het voedsel zijn zo klein, i.t.t. de concentraties die nodig zijn voor fysiologische effecten, dat er geen toxicologische risico's zijn.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Ammoniumzouten worden aan het voedsel toegevoegd. Op basis van de informatie omtrent de normale concentraties van ammoniumzout-additieven in voedsel en de geschatte totale hoeveelheden van deze verbindingen die als voedseladditief gebruikt worden is de gemiddelde dagelijkse inname van 6 ammoniumzouten (ammonium-bicarbonaat, carbonaat, hydroxide, mono- en dibasisch fosfaat en sulfide) berekend. Deze blijkt 18 mg ammonium/dag te zijn. Voor het ammoniumchloride was geen schatting mogelijk (IPCS, 1986a).

CONCLUSIE

TDI : 1,7 mg NH_4^+ /kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 0,3 mg NH_4^+ /kg l.g./dag

IIb BROMIDEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging is oraal.

TOXICITEIT

Bromide veroorzaakt diverse toxische effecten in de rat. Bij hoge doses worden effecten op het centrale zenuwstelsel gezien. In kortdurende toxiciteitsstudies wordt "motor"incoördinatie van de achterpoten en een afwijkend gedrag waargenomen. De belangrijkste effecten van het bromide ion zijn die op de endocriene organen. Aangenomen wordt dat bromide direct werkt op schildklier, bijniere en testes waarbij een verandering in de hypofyse wordt geïnduceerd via "feed-back" mechanismen. Het effect op de schildklier kan verklaard worden door interactie met de iodide opname en is het meest gevoelige effect in dierstudies. In kortdurende studies met ratten met een normale chloride opname werden effecten op de meeste endocriene organen waargenomen terwijl in speciale studies (eveneens met een normale chloride opname) verlaagde gehalten van een aantal hormonen (thyroxine, groeihormoon, testosteron en corticosteron) werden gemeten. De gehalten TSH en insuline waren daarentegen verhoogd. De toxiciteit van natriumbromide in ratten met een lage chloride opname is ongeveer 10 x hoger dan de toxiciteit in ratten met een normale chloride opname.

De no-effect dosis in de rat, gebaseerd op alle beschikbare gegevens met betrekking tot de effecten op de schildklier, is vastgesteld op 300 ppm natriumbromide (240 ppm bromide) in het voer, equivalent aan 12 mg bromide/kg l.g./dag.

In de Ames-test vertoonde bromide geen mutagene activiteit.

In studies met vrijwilligers veroorzaakte natriumbromide geen neurofysiologische of endocrinologische veranderingen bij een dosis van 9 mg/kg l.g./dag. De FAO/WHO (JMPR, 1988) stelde een aanvaardbare dagelijkse orale inname voor de mens vast van 1 mg/kg l.g./dag.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

In onderzoek in Nederlandse duplicaat 24-uurs voedingen is een gemiddelde inname van anorganisch bromide gemeten van 7,6 - 7,8 mg/persoon/dag (Greve en Verschraagen, 1978).

CONCLUSIE

TDI : 1 mg Br/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 0,1 mg Br/kg l.g./dag

IIc CYANIDEN (TOTAAL - VRIJ)

Definitie: vrij cyanide kan worden gedefinieerd als de som van cyanide als HCN en als CN^- ; de toxicologische gegevens over HCN en van zouten (calcium, natrium, kalium) van CN^- zijn dan van belang.

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Zowel via de orale route als de inhalatoire wordt cyanide goed geabsorbeerd. Na opname in het lichaam vormt cyanide een coördinatiecomplex met het ijzerion uit cytochroom-c-oxidase; hierdoor wordt de werking van dit enzym, en daarmee het aerobe celmetabolisme, geblokkeerd. De voornaamste metaboliet van cyanide is thiocynaat, een stof die goitrogeen (veroorzaakt schildkliervergroting) werkt als gevolg van competitie met jodium.

Toxiciteitsgegevens voor vrij cyanide zijn schaars. Adequate carcinogeniteitsgegevens ontbreken. In beperkte semichronische orale toxiciteitsstudies in ratten werd schildkliervergroting waargenomen bij 1500 mg CN^- /kg voer; dit effect was afwezig bij 100 mg CN^- /kg voer (Janssen & Heijna, 1987). In een chronische rattenproef, uitgevoerd in 1955, werd met HCN behandeld voer gegeven waarin HCN-residuen van 100 of 300 mg CN^- /kg voer aanwezig waren. Op basis van de resultaten van dit onderzoek heeft de WHO in 1965 een aanvaardbare dagelijkse inname van 50 μg CN^- /kg l.g./dag voorgesteld (waarde berekend op basis van een NOAEL van 100 mg/kg voer ofwel 5 mg/kg l.g./dag) (WHO, 1965).

Vaststelling van een toxicologische advieswaarde voor chronische inhalatoire expositie is niet mogelijk vanwege het ontbreken van adequate studies van langere duur. Bij acute expositie doen zich geen effecten voor bij concentraties ≤ 1 mg CN^- /m³ (laagste gerapporteerde geurdrempel 0,2 mg/m³). Onder arbeidsomstandigheden bij (waarschijnlijk) herhaalde kortdurende blootstelling zijn in studies van twijfelachtige kwaliteit effecten gevonden bij 7 tot 14 mg CN^- /m³; in een van de betreffende studies werden geen effecten gerapporteerd bij 0,05 tot 2,7 mg CN^- /m³ (Janssen & Heijna, 1987). Op basis van deze gegevens lijkt de laagste gerapporteerde geurdrempel van

200 $\mu\text{g CN}^-/\text{m}^3$ het meest geëigend om als voorlopige toxicologisch toelaatbare concentratie in lucht te dienen.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Mogelijke bronnen van CN^- in voedsel zijn residuen als gevolg van begassing van voedingsmiddelen met blauwzuur en de aanwezigheid (van nature) van cyanogene glycosiden. Waarschijnlijk zijn de hieruit resulterende dagelijkse innameniveaus voor de Nederlandse situatie laag; opgaven van de gemiddelde totale dagelijkse orale inname aan CN^- ontbreken echter. Iets dergelijks geldt voor de gangbare inhalatoire innameniveaus: waarschijnlijk zijn de normale concentraties in de buitenlucht laag maar resultaten van metingen zijn er niet. In specifieke gevallen is er sprake van substantiële inhalatoire inname, met name bij inhalering van sigarettenrook (inname voor roker geschat op 150 tot 300 μg per sigaret), onder beroepsomstandigheden (MAK-waarde: 11 mg/m^3) en bij verblijf in de nabijheid van voorraadbegassingsinstallaties (maximaal uurgemiddelde 4 mg/m^3) (Janssen & Heijna, 1987).

Concluderend moet de schaarste aan gegevens gesignaleerd worden; de beschikbare gegevens suggereren de afwezigheid van substantiële blootstelling in gangbare gevallen.

CONCLUSIE

TDI	: 50 $\mu\text{g CN}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$
Dagelijkse blootstelling	: 0 $\mu\text{g CN}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$
TCL (geurdrempel)	: 200 $\mu\text{g CN}/\text{m}^3$

IIc CYANIDEN (COMPLEX)

Definitie: Onder de aanduiding 'cyaniden (complex)' wordt verstaan gebonden cyanide; gebonden cyanide = totaal cyanide - vrij cyanide.

Relevante blootstellingsroute in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

In verband met bodemverontreiniging zijn, voor zover bekend, ferrohexacyaniden en ferrihexacyaniden, en ferriferrocyanide (Berlijns Blauw) de belangrijkste complex gebonden cyaniden. Voor de ferricyaniden ontbreken toxicologische gegevens vrijwel geheel, reden waarom het doen van enige nadere uitspraak voor deze groep stoffen niet mogelijk is. Ferrocyaniden (calcium-, kalium- en natriumzouten) worden gebruikt als voedseladditief (antiklontermiddel); de JECFA heeft de beschikbare toxicologische gegevens geëvalueerd in 1973 en 1974. Op basis van een orale NOAEL bij de rat van 0,05 % in het voer (toedieningsduur 90 dagen) werd een ADI van 0,025 mg/kg l.g./dag vastgesteld (ADI berekend als natriumferrocyanide; uitgedrukt als cyanide is dit 0,013 mg CN/kg l.g./dag) (JECFA, 1974 en 1975) Opgemerkt dient nog dat voor diverse toxiciteitsaspecten (carcinogeniteit, mutageniteit, teratogeniteit) ook voor de ferrocyaniden er geen gegevens zijn. Berlijns Blauw is vrijwel onoplosbaar in water, verdunde zuren en organische oplosmiddelen en daardoor minder biologisch beschikbaar dan de calcium-, kalium, en natriumzouten van ferrocyaniden.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens over de inname aan complex gebonden cyanide via voedsel, drinkwater en lucht.

Voor de ferrocyaniden is een zeer grove benadering mogelijk op grond van het in het kader van de Warenwet toegelaten gebruik als voedseladditief. Het toegelaten gebruik van ferrocyaniden is in Nederland (en in andere landen eveneens), beperkt tot een toegestaan gehalte van 10 mg/kg in keukenzout (als K- of Na-zout; 10 mg/kg komt dan overeen met maximaal 5 mg CN/kg) (Staarink, 1988a). De dagelijkse natriuminname in Nederland is maximaal 5,6 g/dag (Vaessen en van der Kamp, 1988); ervan uitgaande dat deze inname volledig in

de vorm van keukenzout plaatsvindt wordt aldus 0,028 mg CN/dag ingenomen (voor een persoon van 70 kg komt dit overeen met 0,4 µg CN/kg l.g./dag).

CONCLUSIE

Voorgesteld wordt de C-waarde te baseren op de best onderzochte stof uit de groep van complex gebonden cyaniden, namelijk natriumferrocyanide.

TDI : 13 µg CN/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling : 0,4 µg CN/kg l.g./dag

IIe FLUORIDEN

Relevante orale blootstellingsroute in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Fluoride is mogelijkwerijs een voor de mens essentieel element. Over de toxicologie van fluoriden bestaat een zeer uitgebreide literatuur; niettemin is het aantal gerapporteerde gecontroleerde toxicologische experimenten beperkt. Bij de mens doet zich bij een te hoge dagelijkse opname botfluorose voor. In een groot aantal studies bij de mens is de fluoride-inname via het drinkwater gecorreleerd aan het voorkomen van botfluorose. De overkoepelende conclusie uit de betreffende studies luidt dat bij levenslange expositie een totale dagelijkse orale inname van ongeveer 5 mg het maximaal aanvaardbare is (voor een volwassene van 70 kg komt dit overeen met 0.07 mg/kg l.g./dag) (Janssen et al., 1989a; Slooff et al., 1989d).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De totale dagelijkse fluorinname in Nederland wordt geschat op 1,4 tot 6,0 mg per dag (voedsel: 1,2 - 5 mg; drinkwater: 0.03 - 0,7 mg; tandpasta: 0,2 mg; gemiddelde inname via lucht verwaarloosbaar). Voor de gemiddelde dagelijkse inname worden geen opgaven gedaan. De inname bij kinderen kan afwijkend zijn bij gebruik van fluoridetabletten of in geval van (habituëel) doorslikken van tandpasta. In het Basisdocument wordt erop gewezen dat de bovengrens van de geschatte range van innames (6 mg) uitgaat van een cumulatie van 'worst case' situaties en daarom de voorkomende expositieniveaus in zekere mate overschat; op grond van deze overweging werd geconcludeerd dat de huidige orale expositieniveaus in het algemeen geen risico inhouden voor de bevolking (Slooff et al., 1989d).

CONCLUSIE

TDI : 70 µg F/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling (maximaal): 86 µg F/kg l.g./dag

IIf FOSFATEN

Relevante blootstellingsroute in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Fosfor is een voor de mens essentieel element; de dagelijkse minimumbehoefte is niet goed bekend. Vaessen & van de Kamp (1988) citeren Schaafsma et al. (1980) die aangeeft dat de reële behoefte lager is dan 400 mg per dag. De Deutsche Gesellschaft für Ernährung beveelt een dagelijkse inname van 800 mg P aan (Vaessen & van de Kamp, 1988).

De JECFA (1982) geeft een overzicht van de toxicologie van anorganische fosfaten met uitsluiting van aluminiumfosfaat. Bij de toxicologie van fosfaten is primair van belang de toxiciteit als gevolg van verstoring van de balans van calcium, magnesium en fosfaat in het dieet. In een groot aantal studies in proefdieren is waargenomen dat overmatige fosforopname via het dieet een toename veroorzaakt in de concentratie fosfor in het bloedplasma, gepaard gaand met een afname in de concentratie calcium in het plasma. Het verlaagde calciumgehalte in het bloed dat daaruit resulteert stimuleert de secretie van parathyroïd hormoon dat op zijn beurt de snelheid van botresorptie doet toenemen en de calciumexcretie doet afnemen. Deze homeostatische aanpassingen aan hoge fosforgehaltes in het dieet kunnen in proefdieren leiden tot verlies aan botweefsel en calcificering van zachte weefsels. Het laagste niveau dat in ratten nog een calciumneerslag in de nierbuisjes veroorzaakte (namelijk 1 % P in het voer) is door de JECFA gebruikt als basis bij de schatting van vaststelling van de 'maximum tolerable daily intake' (MTDI) voor de mens van 70 mg P/kg l.g. (dit is uitgedrukt als fosfor). Deze MTDI is gebaseerd op gegevens over fosforzuur en over fosfaat-zouten (te weten verschillende zouten van natrium, kalium, calcium, magnesium en ammonium) (JECFA, 1982).

Voor natriumaluminiumfosfaat is een aparte (tijdelijke) ADI vastgesteld vanwege de aanwezigheid van aluminium, een kation dat additionele effecten teweeg kan brengen. Deze tijdelijke ADI bedraagt 6 mg/kg l.g./dag (uitgedrukt als natriumaluminiumfosfaat) (JECFA, 1982).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De dagelijkse inname aan fosfor via de voeding in Nederland bedraagt gemiddeld 1230 mg (range 370-2300 mg) (Vaessen & Van de Kamp, 1988).

CONCLUSIE

TDI : 70 mg P/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximum) : 33 mg P/kg l.g./dag

Voor natriumaluminiumfosfaat is de TDI 6 mg/kg l.g./dag; de dagelijkse inname is onbekend.

IIg SULFIDEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Voor de anorganische sulfides worden natriumsulfide (Na_2S) en kaliumsulfide (K_2S) als representatief beschouwd. Voor K_2S zijn geen toxiciteitsstudies beschikbaar, de gegevens voor Na_2S zijn uiterst beperkt.

Met Na_2S zijn enkele mutageniteitsstudies uitgevoerd. Na_2S was negatief in de Amestest met uitzondering van de Salmonella typhimurium 1535 waarin Na_2S een zwak mutagene activiteit vertoonde, echter alleen zonder metabole activatie en in een specifiek medium. In een test met Drosophila werd eveneens een zwak mutagene activiteit waargenomen. Een micronucleus test in muizen was negatief (Gocke et al., 1981).

In een chronische studie in ratten kregen de dieren gedurende 78 weken 2-3 x/week per maagsonde 0, 9 of 18 mg/kg l.g. natriumbisulfide opgelost in water toegediend. De overlevende dieren werden na 104 weken gedood. In deze studie werd na 52 weken bij de mannelijke dieren een dosis-gerelateerde verhoogde sterfte waargenomen (2, 15 en 18% bij resp. 0, 9 en 18 mg/kg l.g.). Andere toxische effecten in mannelijke of vrouwelijke dieren werden niet vermeld. Het aantal dieren per groep (25/sex) in deze studie was te gering en de behandelingsduur was te kort voor een chronisch/carcinogeniteits onderzoek (Weisburger et al., 1981).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Geen gegevens beschikbaar.

IIIh THIOCYANATEN

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Toxicologische gegevens zijn beschikbaar voor thiocynaat als ion (toediening dan als anorganisch zout) en daarnaast voor methyleendithiocynaat (dit is de methyleenester van HSCN); dit laatste wordt gebruikt als biocide in industrieel afvalwater.

Thiocynaat remt de schildklierfunctie (goitrogene werking); dit effect is het gevolg van een verhoging van de uitscheiding van jodium uit de schildklier. (Ermans, 1981) De Groot et al. (1986) vonden een effect op de schildklier bij 0,06 en 0,18 % SCN^- in het voer (toegediend als KSCN) in een 4-wekenproef in de rat; in deze proef werd geen NOAEL bepaald. Met methyleendithiocynaat werd in een beperkte semichronische studie in de rat schildkliervergroting waargenomen bij $\geq 0,45 \text{ mg } \text{SCN}^-/\text{kg l.g.}/\text{dag}$; ook in deze proef werd geen NOAEL bepaald (Wouters et al., 1988). Een uiterst beperkt carcinogeniteitsonderzoek in de rat uitgevoerd met natriumthiocynaat had een negatief (geen effect) resultaat (Lijinski & Kovatch, 1989).

Dahlberg et al. (1984) hebben een experiment uitgevoerd bij de mens. Bij gezonde volwassen proefpersonen bleek toevoeging van thiocynaat aan melk in hoeveelheden resulterend in een inname van $8 \text{ mg } \text{SCN}^-/\text{dag}$ gedurende een periode van 3 maanden, geen effect te hebben op de schildklierfunctie (bepaalde parameters: concentraties thyroxine, triiodothyronine en thyrotropisch hormoon in het bloedserum) (Dahlberg et al., 1984).

Op basis van bovenstaande humane gegevens wordt, met gebruikmaking van een veiligheidsfactor van 10, de voorlopige totaal toxicologisch toelaatbare dagelijkse inname voor een volwassene geschat op $0,8 \text{ mg } \text{SCN}^-/\text{dag}$ (dit komt overeen met $11 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Door enzymatische vorming van thiocyanaten uit van nature in voedsel voorkomende verbindingen wordt de mens blootgesteld aan substantiële hoeveelheden SCN^- . De belangrijkste bron zijn de glucosinolaten voorkomend in koolsoorten, waaruit door hydrolyse thiocynaat vrijkomt. Voor de

verschillende koolsoorten worden SCN^- -gehaltes tot 200 mg/kg gegeven en incidenteel zelfs nog hogere. In melk en melkproducten en andere producten van dierlijke oorsprong komen gehaltes voor van 3 - 9 mg/kg (Weuffen et al., 1984). Dezelfde auteurs schatten de gemiddelde dagelijkse belasting met thiocynaat via het voedsel op 5,2 mg SCN^- /dag (wanneer de koolsoorten niet worden meegerekend komen ze uit op een gemiddelde van 1,8 mg/dag) (Weuffen et al., 1984). Het niveau van 5,2 mg/dag komt voor een persoon van 70 kg overeen met 74 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$.

CONCLUSIE

TDI : 11 $\mu\text{g SCN}^-/\text{kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 74 $\mu\text{g SCN}^-/\text{kg l.g./dag}$

III AROMATISCHE VERBINDINGEN

IIIa BENZEEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Benzeen is een genotoxische verbinding. Er is geen overtuigend bewijs dat benzeen direct reageert met DNA. Wel is aangetoond dat overerfbare chromosoomaberraties een neoplastische transformatie van cellen veroorzaakt. Benzeen is carcinogeen gebleken in knaagdieren na orale en inhalatoire blootstelling. Humane studies laten zien dat langdurende blootstelling aan benzeenconcentraties in de lucht groter of gelijk aan 325 mg/m^3 leukemie kan induceren, die dikwijls, maar niet altijd, voorafgegaan wordt door niet-neoplastische effecten op het bloedvormend systeem. Chronische blootstelling van de mens aan hoge concentraties boven 100 mg/m^3 brengt schade teweeg aan het hematopoietische systeem. Deze schade omvat anemie, leukopenie en trombocytopenie, en in ernstige gevallen aplastische anemie. Er kan geconcludeerd worden dat er voldoende aanwijzingen bestaan voor de carcinogeniteit van benzeen voor de mens en dat de normstelling gebaseerd moet zijn op een non-threshold benadering. Door lineaire extrapolatie op basis van een epidemiologische studie met betrouwbare blootstellingsgegevens kan berekend worden dat een levenslange inademiningsconcentratie van $12 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ of een totale levenslange inname door orale (100% absorptie; zie ook Owen, 1990) en/of inhalatoire (50% absorptie; zie ook Owen 1990) blootstelling van ca. $120 \text{ } \mu\text{g}$ per dag een risico vormt van $1 : 10^4$. Aangezien het mechanisme waardoor benzeen bij de mens leukemie veroorzaakt niet bekend is, neemt men aan dat gelijke hoeveelheden benzeen hetzelfde effect hebben, of de inname nu oraal is of via inademing plaatsvindt (Slooff, 1988).

De Gezondheidsraad heeft geconcludeerd dat het gebruikte lineaire model tot een forse overschatting leidt van het werkelijke risico en dat het risico van $1 : 10^4$ niet zal worden overschreden bij chronische, inhalatoire blootstelling aan gemiddelde concentraties beneden $1200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (ca. $12000 \text{ } \mu\text{g/dag}$ inname) (Slooff, 1988).

In onderzoek met konijnen veroorzaakte benzeen lichte tot matige irritatie aan huid en ogen met lichte tot matige necrose (ATSDR, 1989). Een 25 tot 35 minuten durende onderdompeling van de onderarm veroorzaakte bij de mens een steeds heviger worden pijnlijk brandend gevoel (Slooff, 1988)

Er zijn geen bruikbare gegevens over teratogene effecten of effecten op de reproductie bij de mens. In dierexperimenteel werk zijn voldoende aanwijzingen voor foetotoxiciteit verkregen bij blootstellingsconcentraties in de lucht van 160 mg/m³ of meer, maar niet voor teratogeniteit of effecten op de reproductie (Slooff, 1988; ATSDR, 1989).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen of onvoldoende gegevens over de benzeenniveaus in voedselproducten in Nederland. In de VS wordt de dagelijkse inname geschat op 250 µg. Aangenomen zou mogen worden dat dit in Nederland aanzienlijk minder is: Slooff (1988) schat een inname van 185 µg/dag via de voeding. Daarnaast wordt de totale dagelijkse individueel opgenomen hoeveelheid benzeen vooral bepaald door woongebied (platteland, 15 tot 85 µg/dag extra; stad, 15 tot 255 µg/dag extra), verkeersdeelname (15 µg/dag extra), actief roken (90 tot 1005 µg/dag extra) en passief roken (10 tot 195 µg/dag extra). De totale onvrijwillige inname wordt geschat op 200 tot 455 µg/dag, ofwel 2,8 tot 6,5 µg/kg l.g./dag. Door roken worden deze niveaus 2 tot 3 (steden) of 2 tot 6 (platteland) maal verhoogd. Blootstelling op de werkplaats kan deze inname aanzienlijk verhogen.

CONCLUSIE

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 170 µg/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling (maximum): 6,5 µg/kg l.g./dag

Risiconiveau 1:10⁴/leven, inhalatoir: 1200 µg/m³.

IIIb CRESOLEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat cresolen carcinogeen zouden zijn voor de mens. Geconcludeerd kan worden dat voor normstelling een drempelwaarde-benadering gevolgd kan worden.

Evenals fenol zijn de cresolen corrosief voor huid en ogen. De drie isomeren hebben ongeveer dezelfde mate van toxiciteit (Clayton and Clayton, 1981). Recentelijk zijn 90-dagen algemene toxiciteitsstudies en 90-dagen neurotoxiciteitsstudies gerapporteerd door de US-EPA voor elk van de drie cresolen. Deze studies kunnen dienen als basis voor normstelling. De algemene toxiciteits studies zijn uitgevoerd met groepen ratten bij doseringen van 0, 50, 175 en 600 (o- en p-cresol) of 0, 50, 150 en 450 (m-cresol) mg/kg l.g./dag. Bij de 2 hoogste doseringen werden effecten waargenomen zoals sterfte (o-cresol), vertraagde groei en effecten op het centrale zenuwstelsel. Het relatieve gewicht van lever en/of nieren was verhoogd in de proeven met o- en p-cresol. Metaplasie van het trachea-epitheel kwam in verhoogde mate voor bij de hoogste dosering p-cresol. Geen effecten werden gevonden bij 50 mg/kg l.g./dag. De neurotoxiciteitsstudies, eveneens uitgevoerd met ratten bij doseringen van 50 tot 600 mg/kg l.g./dag, bevestigden de schadelijkheid van de cresolen voor het centrale zenuwstelsel. Bij 50 mg/kg l.g./dag werd alleen nog een zeer geringe stimulering van het centrale zenuwstelsel gevonden (US-EPA, 1986 en 1987a; US-EPA, 1989c). Op basis van de marginale-effect-dosering van 50 mg/kg l.g./dag in deze semi-chronische studies en met toepassing van een veiligheidsfactor van 1000 kan voor de mens een TDI worden afgeleid van 0,05 mg/kg l.g..

Voor inhalatoire blootstelling zijn de toxicologische gegevens ontoereikend voor het vaststellen van een geen-effect-niveau. Aannemend dat gelijke hoeveelheden cresol hetzelfde (neurotoxische) effect hebben, of de inname nu oraal is of via inademing plaatsvindt, een biologische beschikbaarheid van 1 voor beide routes (Owen, 1990) en een ademvolume van 20 m³/dag kan een TCL in de lucht worden berekend uit de TDI. Deze bedraagt dan 0,17 mg/m³.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens voorhanden die wijzen op de aanwezigheid van cresolen in lucht, water en voeding.

CONCLUSIE

TDI : 0,05 mg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling : 0 mg/kg l.g./dag

TCL : 0,17 mg/m³

IIIc DIHYDROXYBENZENEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

Dihydroxybenzenen (1,2-, 1,3- en 1,4-dihydroxybenzeen; resp.(pyro)catechol, resorcinol en hydrochinon) vertoonden geen mutagene activiteit in bacterietesten. In plantecellen in vitro werden door deze stoffen chromosoomafwijkingen geïnduceerd. In enkele in vitro testen in zoogdiercellen induceerden 1,3- en 1,4-dihydroxybenzeen SCE's en chromosoomafwijkingen. Testen met *Drosophila* waren negatief met 1,3- en 1,4-dihydroxybenzeen. Andere in vivo studies met 1,3-dihydroxybenzeen (SCE's in ratten, micronuclei in muizen, DNA-synthese in muizetestes, "sperm-head abnormalities" in muizen) waren eveneens negatief.

1,4-Dihydroxybenzeen daarentegen induceerde micronuclei en "DNA-strand breaks" in in vivo studies, maar geen gen-mutaties in een spot-test in muizen (US-NRC, 1980; Anoniem, 1986; RIVM, 1986a; US-NTP, 1989a).

In een dermale studie met muizen vertoonde 1,2-dihydroxybenzeen cocarcinogene activiteit (RIVM, 1986a). 1,3- en 1,4- dihydroxybenzeen vertoonden geen tumor-promotende of cocarcinogene activiteit in dermale studies met muizen. In chronische skin-painting studies in muizen en konijnen met 1,3-dihydroxybenzeen werden geen significant verhoogde tumorincidenties waargenomen (IARC, 1977; US-NRC, 1980; US-NTP, 1989a).

Orale carcinogeniteitsstudies met 1,2- en 1,3-dihydroxybenzeen in proefdieren zijn niet beschikbaar.

Een chronische orale studie met 1,4-dihydroxybenzeen in muizen liet verhoogde incidenties van leverceladenoma zien bij de beide doseringen (50 en 100 mg/kg l.g.), zonder een duidelijke dosis-relatie. Daarnaast werd ook ernstige levertoxiciteit waargenomen. Ook werden bij beide doseringen significant verhoogde incidenties van folliculaire celhyperplasie in de schildklier waargenomen (US-NTP, 1989a). In een chronische orale studie met 1,4-dihydroxybenzeen in ratten werden adenoma in de nierbuisjes van mannelijke dieren in de behandelde groepen waargenomen (incidenties bij 0, 25 en 50 mg/kg l.g. resp. 0/55, 4/55 en 8/55). Echter in alle groepen, inclusief de controles, werd nierziekte waargenomen, die significant meer voorkwam in de 50 mg/kg l.g. groep. In vrouwelijke dieren werden verhoogde incidenties van

mononucleaire celleukemie waargenomen in de behandelde groepen (incidenties bij 0, 25 en 50 mg/kg l.g. resp. 9/55, 15/55 en 22/55). De gebruikte rattestam (F344) vertoont echter al een zeer hoge achtergrondincidentie van dit soort neoplasmen (US-NTP, 1989a).

In een 2 jaaronderzoek met Sprague-Dawleyratten werden bij doseringen tot en met 5% 1,4-dihydroxybenzeen in het voer geen tumoren waargenomen (IARC, 1977).

Uit de beschikbare gegevens betreffende mutageniteit en carcinogeniteit blijkt dat voor 1,4-dihydroxybenzeen de meeste gegevens voohanden zijn. Derhalve wordt het gerechtvaardigd geacht op basis van mutageniteitsstudies en chronische studies met 1,4-dihydroxybenzeen voor alle dihydroxybenzenen een TDI voor de mens te berekenen op basis van een NOAEL uit toxiciteitsstudies.

1,2-dihydroxybenzeen

In een 12-weken orale studie in ratten was 40 mg/kg l.g. het geen-effect-niveau voor 1,2-dihydroxybenzeen. Bij de twee hoogste doseringen (200 en 150 mg/kg l.g., na 4-8 weken verlaagd tot resp. 120 en 100 mg/kg l.g.) werden tremoren, stuiptrekkingen, vertraagde groei en sterfte waargenomen. Bij 100 en 80 mg/kg l.g. werden verlaagde Hb-gehaltes in bloed gezien. Chronische studies zijn niet beschikbaar (RIVM, 1986a).

Een TDI voor de mens wordt berekend uit de NOAEL van 40 mg/kg l.g. uit de 12-weken studie met ratten met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 1000 en bedraagt 0,04 mg/kg l.g.

1,3-dihydroxybenzeen

Ratten die gedurende 2 weken 5% resorcinol in het voer kregen toegediend vertoonden een verhoogd schildkliergewicht. 261 mg resorcinol/kg l.g./dag, toegediend via het voer veroorzaakte een verlaagd relatief bijnier gewicht in ratten (Anonymous, 1986). Orale toediening van 100 mg/kg l.g. aan ratten gedurende 30 dagen veroorzaakte geen duidelijke effecten op groei of hematologie, serum T3 en T4 gehalten; macroscopie van schildklier en ruggemerg vertoonden geen afwijkingen (HSDB, 1990). Orale toediening per maagsonde aan ratten van 20 mg/kg l.g. opgelost in water 5 dagen/week, gedurende 12 weken, veroorzaakte geen effect op de groei, hematologie was

normaal, urine onderzoek liet geen afwijkingen zien en orgaan gewichten en histopathologisch onderzoek waren normaal (RIVM, 1983).

Resorcinol veroorzaakte geen embryotoxische of teratogene effecten in teratogeniteitsstudies met ratten en konijnen bij orale doses tot en met respectievelijk 500 en 250 mg/kg l.g. (DiNardo et al., 1983; Anoniem, 1986).

Een 2 jaar oraal carcinogeniteitsonderzoek met 1,3-dihydroxybenzeen in muizen en ratten is gaande (US-NTP, 1989b).

Een TDI voor de mens wordt berekend uit de NOAEL van 20 mg/kg l.g. uit de 12-weeken studie in ratten met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 1000 en bedraagt 0,02 mg/kg l.g.

1,4-dihydroxybenzeen

In een 13 weken orale studie in muizen werd bij 400 en 200 mg/kg l.g. verhoogde mortaliteit waargenomen voorafgegaan door lethargie, tremoren en stuiptrekkingen. Pathologie lieten ontsteking en eptheliale hyperplasie van de voormaag zien. Met uitzondering van niet dosis-gerelateerde verhoogde levergewichten in mannelijke muizen, werden bij doses $\leq$ 100 mg/kg l.g. geen duidelijke effecten waargenomen (US-NTP, 1989a).

In een 13 weken orale studie in ratten werd 100 % mortaliteit gezien bij 400 mg/kg l.g. en verhoogde mortaliteit bij 200 mg/kg l.g. voorafgegaan door lethargie, tremoren en stuiptrekkingen. Levergewicht van vrouwelijke dieren was verhoogd bij 50, 100 en 200 mg/kg l.g. Pathologie liet ontsteking en epitheliale hyperplasie in de voormaag bij 200 mg/kg l.g. en toxische nierziekte bij 200 en 100 mg (1 dier)/kg l.g. zien. Bij 50 en 25 mg/kg l.g. werden geen duidelijke toxische effecten waargenomen afgezien van het verhoogde levergewicht (US-NTP, 1989a).

Tweejarige orale studies in muizen en ratten van US-NTP (1989a) zijn reeds in de algemene inleiding hierboven beschreven. In een andere 2 jaar durende orale studie in ratten werd geen effect op de groei, hematologie of histopathologie gezien bij doses tot en met 1% hydrochinon in het dieet. 5 % in het dieet veroorzaakte 46% gewichtsverlies binnen 9 weken. De dieren lieten bij deze dosis eveneens aplastische bloedarmoede, beenmerg depletie, "liver-cord cell" atrofie, en oppervlakkige ontsteking en bloedingen in maag-slijmvlies zien (IARC, 1977). Honden (pups) die gedurende 80 weken 40 mg/kg l.g. kregen toegediend of gedurende 26 weken (volwassen honden) 100 mg/kg

l.g., groeiden normaal en vertoonden geen pathologische afwijkingen bij autopsie (IARC, 1977).

Een TDI voor 1,4-dihydroxybenzeen zou berekend kunnen worden op basis van de laagste (marginale) effect dosis van 25 mg/kg l.g. in de 2 jaar orale studie in ratten. Bij deze dosis wordt er nog een gering effect op de nieren waargenomen. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 1000 (gezien het marginale effect) kan een TDI van 0,025 mg/kg l.g. worden berekend.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Aangenomen wordt dat de dagelijkse blootstelling verwaarloosbaar is.

CONCLUSIE

Voorgesteld wordt de C-waarde te baseren op de best onderzochte stof uit deze groep nl. 1,4 -dihydroxybenzeen.

TDI : 25 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling : 0 µg/kg l.g./dag

IIIId ETHYLBENZEEN

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

De toxicologische kennis over ethylbenzeen vertoont enige hiaten; diverse aspecten (carcinogeniteit, teratogeniteit) kunnen niet goed beoordeeld worden omdat er onvoldoende experimentele gegevens zijn. De beschikbare orale toxiciteitsgegevens zijn relatief beperkt; volwaardige recente studies van langere duur ontbreken. In een studie uit 1956, uitgevoerd in de rat, werden bij ≥ 400 mg/kg l.g./dag (toegediend 5 dagen per week gedurende 6 maanden) effecten op lever en nieren waargenomen; bij 136 mg/kg lichaamsgewicht werden deze effecten niet meer waargenomen (Janssen & Van der Heijden, 1987; Wolf et al., 1956). Van dit laatste niveau kan met behulp van een veiligheidsfactor van 1000 - (hoge factor, gelet op de schaarsheid en onzekere kwaliteit van de gegevens) - een nog te tolereren inname van $136 \mu\text{g/kg l.g./dag}$ berekend worden.

Levereffecten zijn ook waargenomen in een aantal kortdurende inhalatoire studies; de laagste waargenomen effectconcentratie voor dergelijke effecten is 1350 mg/m^3 ; bij 218 en 430 mg/m^3 (toegediend 6 uur per dag, 5 dagen per week) werd geen effect gevonden (Elovaara et al., 1985; Cragg et al., 1989; ECETOC, 1986a; Janssen & Van der Heijden, 1987). Chronische inhalatiestudies ontbreken. Op basis van het niveau van bovengenoemd niveau van 430 mg/m^3 (overeenkomend met 77 mg/m^3 , 24 uur/dag, 7 dagen/week) kan met een veiligheidsfactor van 1000 een TCL van $77 \mu\text{g/m}^3$ berekend worden.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Gegevens over de totale dagelijkse inname van ethylbenzeen via het voedsel en het drinkwater voor Nederland dan wel andere landen, ontbreken. Een mogelijke bron voor de aanwezigheid van ethylbenzeen in voedsel is migratie uit polystyreen verpakkingen (aangetoond in melkproducten en soep: 2,5 tot $21 \mu\text{g/liter}$) (ECETOC, 1986a). Een grove schatting op basis van deze cijfers en gangbare consumptieniveaus voor soep en melkproducten (WVC, 1988) leidt tot een dagelijkse inname van maximaal ongeveer $10 \mu\text{g}$. Daarnaast vindt expositie plaats via de lucht. Guicherit & Schulting (1985) rapporteren voor

buitenlucht in Nederland (stedelijk gebied) gemiddelde concentraties van 0,87 tot 2,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ met maximumwaarden van 10 tot 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Op basis van deze gegevens schatten zij de totale dagelijkse inname 40 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (berekend op basis van een ventilatievolume van 20 m^3 per dag).

Aldus resulteert een geschatte maximale totale dagelijkse blootstelling van 50 μg (voor een persoon van 70 kg komt dit overeen met ongeveer 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag)

CONCLUSIE

TDI : 136 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximum): 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag

TCL : 77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

IIIe FENOL

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat fenol carcinogeen zou zijn voor de mens: er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit in proefdieren, er zijn onvoldoende aanwijzingen voor genotoxiciteit en geen aanwijzingen voor carcinogeniteit uit de epidemiologie. Geconcludeerd kan worden dat voor normstelling een drempelwaarde-benadering gevolgd kan worden (Canton et al., 1986).

Fenol is corrosief voor huid en ogen. Chronische studies met ratten en muizen bij doseringen van 250 mg/kg l.g./dag (2500 mg/l water, rat) en hoger laten geen duidelijke dosering zonder nadelige effecten zien (Canton et al., 1986). Door de US-EPA is een teratogeniteitsexperiment gepubliceerd, dat kan dienen als basis voor normstelling. Op dag 6 - 15 van de zwangerschap kregen groepen ratten oraal fenol toegediend in doseringen van 0, 30, 60 en 120 mg/kg l.g.. De doseringen waren niet toxisch voor de moederdieren. Er werd een dosis-gerelateerde afname vastgesteld van het gemiddelde foetale l.g. per nest, die statistisch significant was bij de hoogste dosering (US-NTP, 1983; US-EPA, 1989d). Op basis van de dosering zonder nadelige effecten van 60 mg/kg l.g./dag in deze studie en met toepassing van een veiligheidsfactor van 1000 kan voor de mens een TDI worden afgeleid van 0,06 mg/kg l.g..

Voor inhalatoire blootstelling zijn de toxicologische gegevens ontoereikend voor het vaststellen van een geen-effect-niveau. Kortdurende inhalatoire blootstelling aan fenolconcentraties tussen 100 en 200 mg/m³ veroorzaakte bij konijnen en cavia's beschadigingen van longen, hart, lever en nieren. Voor de vaststelling van de TCL wordt in Nederland uitgegaan van de geurwaarnemingsdrempel voor fenol, geschat op 0,1 mg/m³ (Canton et al., 1986).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Het overgrote deel van de Nederlandse bevolking wordt aan een buitenluchtconcentratie fenol van ongeveer 0,01 µg/m³ blootgesteld, hetgeen een dagelijkse inname van 0,2 µg betekent. Tengevolge van de verkeersemissies

en de omzetting van benzeen in de atmosfeer kan dit niveau vermoedelijk maximaal een factor 5 hoger zijn. (Passief) roken zal de inname eveneens verhogen. Het gehalte aan fenol in drinkwater is verwaarloosbaar. Via gerookte etenswaren wordt een inname geschat van 30 µg/dag (Canton et al., 1986).

CONCLUSIE

TDI : 60 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximaal): 0,4 µg/kg l.g./dag

TCL : 0,1 mg/m³

III f TOLUEEN

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

De resultaten van de uitgevoerde carcinogeniteits- en mutageniteitsexperimenten wijzen niet op een carcinogene/genotoxische werking door tolueen (Slooff en Blokzijl, 1988). Toluene kan daarom op basis van een drempelwaarde-benadering worden geevalueerd.

Het overgrote deel van de beschikbare toxicologische gegevens betreft de inhalatoire route. In kortdurende inhalatieproeven in dieren waren leverenzyminductie en neurofysiologische afwijkingen de waargenomen effecten. Adequate orale toxiciteitsexperimenten in proefdier of mens (chronisch dan wel semichronisch) welke kunnen dienen als basis voor een orale norm voor de mens, ontbreken. In het Basisdocument is een inhalatoire toxicologische advieswaarde voor continue humane expositie vastgesteld van 3 mg/m^3 op basis van een NOAEL van 150 mg/m^3 uit kortdurende inhalatoire experimenten bij de mens (Slooff en Blokzijl, 1988). Een orale toxicologische advieswaarde is in het Basisdocument niet vastgesteld. De met de inhalatoire toxicologische advieswaarde equivalente inname bedraagt 30 mg/dag , aannemend dat gelijke hoeveelheden geabsorbeerd tolueen dezelfde effecten hebben, of de inname nu oraal is of via inademing plaatsvindt, een dagelijks ventilatievolume van 20 m^3 en een biologische beschikbaarheid van 0,5 bij inademing en 1 bij orale inname (Owen, 1990). Dit komt voor een persoon van 70 kg overeenkomt met $0,43 \text{ mg/kg l.g./dag}$.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De inname van tolueen via voedsel en drinkwater in Nederland is niet bekend; gegevens voor het buitenland ontbreken vrijwel. Voor drinkwater worden gemiddelde concentraties van 1 tot $2 \text{ } \mu\text{g/liter}$ (Canada) gegeven met incidenteel gehalten tot $27 \text{ } \mu\text{g/liter}$ (Canada, VS); Nederlandse gegevens ontbreken. Waarschijnlijk is de gemiddelde orale inname gering ten opzichte van de inname door inhalatie. Via de inhalatoire route bedraagt in Nederland in stedelijke gebieden de jaargemiddelde blootstellingsconcentratie ongeveer $35 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (deze schatting is gebaseerd op metingen binnenshuis en

buitenshuis); de expositieniveaus zijn verhoogd ten opzichte van dit gemiddelde, in het verkeer ($60 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en bij inhalering van sigarettenrook ($1200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bij actief roken, $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bij passief roken) (Slooff en Blokzijl, 1988; van Dijk, 1990a).

Op basis van deze gegevens kan de dagelijkse blootstelling als volgt geschat worden. De inname via voedsel en drinkwater wordt verwaarloosbaar geacht ten opzichte van die via de inhalatoire route. Expositie aan $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gedurende het gehele etmaal leidt tot een geschatte inname van $700 \mu\text{g}/\text{dag}$ (voor een persoon van 70 kg is dit $10 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$).

CONCLUSIE

TDI : $430 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): $10 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

TCL : $3000 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

IIIg XYLENEN

Relevante blootstellingsroute in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

De beschikbare toxicologische gegevens over xyleenisomeren (1,2-, 1,3- en 1,4-dimethylbenzeen) zijn op enkele punten fragmentarisch. Ten aanzien van de mogelijke carcinogeniteit concludeerde de IARC in 1989 dat er inadequaats bewijs is voor een carcinogeniteit in proefdieren en mensen (IARC, 1989a). De resultaten van de uitgevoerde mutageniteitsexperimenten wijzen niet eenduidig op een mutageen effect. Orale toxiciteitsgegevens zijn schaars; volwaardige semichronische of chronische experimenten in proefdier dan wel mens welke kunnen dienen als basis voor orale normstelling, ontbreken. Meerdere beperkte kortdurende orale studies zijn uitgevoerd; in deze proeven was 200 mg/kg voer het laagste gerapporteerde effectniveau (waargenomen effect: ultrastructurele leverafwijkingen; NOAEL niet bepaald) (Bowers et al., 1982). In orale teratogeniteitsproeven was 255 mg/kg l.g./dag de NOAEL (ECETOC, 1986b; Janssen et al., 1989b). Op basis van het marginale-effect-niveau bij de rat van 200 mg/kg voer ($\hat{=}$ 10 mg/kg l.g./dag) kan met behulp van een veiligheidsfactor van 1000 een voorlopige TDI van 10 μ g/kg l.g./dag berekend worden.

Adequate inhalatieproeven van langere duur ontbreken. In kortdurende studies in de rat werd leverenzyminductie waargenomen bij concentraties $\geq$ 217 mg/m³, toegediend gedurende 6 uur per dag (NOAEL niet bepaald). In kortdurende studies bij de mens treden bij concentraties $\geq$ 390 mg/m³ (toegediend 6 uur/dag, 5 dagen/week) afwijkingen in psychomotorische functies op (NOAEL niet bepaald) (ECETOC, 1986b; Janssen et al., 1989b; US-EPA, 1987b). Op basis van het genoemde laagste effectniveau van 217 mg/m³, overeenkomend met 54 mg/m³, 24 uur/dag, kan met een veiligheidsfactor van 1000 een voorlopige TCL voor continue expositie van 54 μ g/m³ worden berekend.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De totale dagelijkse inname van xylenen via voedsel en drinkwater in Nederland is niet bepaald. Gerapporteerde concentraties in drinkwater (gegevens voor Canada en de VS) zijn in de regel $\leq$ 1 μ g/liter, met

uitschieters tot 8 $\mu\text{g/liter}$. Gegevens over gehalten in voedsel ontbreken (van Dijk, 1990b). Voor wat betreft de xyleenconcentraties in buitenlucht worden voor stedelijke gebieden concentraties gegeven van ongeveer 20 tot 120 $\mu\text{g/m}^3$ (buitenlandse gegevens; enige Nederlandse meting: 70 $\mu\text{g/m}^3$). Specifiek voor plattelandsgebieden (in West-Duitsland) is 1-40 $\mu\text{g/m}^3$ bepaald. Voor binnenshuislucht werden concentraties gevonden van 14 tot 29 $\mu\text{g/m}^3$ met duidelijk verhoogde waarden voor ruimtes waar gerookt wordt (200 $\mu\text{g/m}^3$) (IARC, 1989a).

Op basis van de beschikbare gegevens kan de dagelijkse inname als volgt geschat worden: de blootstelling via de orale route wordt verwaarloosbaar geacht ten opzichte van die via de inhalatoire, expositie aan maximaal 29 $\mu\text{g/m}^3$ in de binnenhuislucht leidt tot een geschatte inname van maximaal 462 $\mu\text{g/dag}$ (aangenomen verblijf binnenshuis gedurende 80 % van het etmaal) en expositie aan 70 $\mu\text{g/m}^3$ in de buitenlucht leidt tot een geschatte inname van maximaal 280 $\mu\text{g/dag}$ (verblijf buitenshuis gedurende 20 % van het etmaal). De resulterende totale dagelijkse inname is 11 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$.

CONCLUSIE

TDI : 10 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (maximaal): 11 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$

TCL : 54 $\mu\text{g/m}^3$

IV POLYCYCLISCHE AROMATISCHE KOOLWATERSTOFFEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging is oraal.

TOXICITEIT

Direkte gegevens over de carcinogene activiteit van individuele PAK's zijn niet beschikbaar voor mensen wel voor proefdieren. Het werkingsmechanisme, zoals waargenomen in experimenten en zoals beschreven in theoretische modellen, is ook verantwoordelijk voor de mutagene werking. Bij de beoordeling van de carcinogeniteit van PAK's worden daarom de resultaten van mutageniteits- en aanverwante kortdurende toetsen op genotoxiciteit en van theoretische benaderingen even zwaar meegewogen als dierexperimenteel onderzoek. Op grond van deze gegevens kan worden gesteld dat de PAK's met 2 en 3 benzeenringen in een rechte keten (naftaleen en anthraceen) niet carcinogeen zijn. PAK's met niet-rechte ketens van 3 of meer benzeenringen moeten als carcinogeen of mogelijk carcinogeen worden beschouwd (Slooff et al., 1989e).

Carcinogene PAK's

De carcinogene effecten na inhalatie en dermale applicatie zijn voornamelijk lokaal, terwijl de effecten na orale en intraperitoneale toediening zowel lokaal als systemisch zijn. De longen, mammae en de lever zijn hierbij de belangrijkste doelorganen (Slooff et al., 1989e).

De gegevens over orale blootstelling van mensen aan PAK's zijn te beperkt om een risico-evaluatie op te baseren. Slechts enkele dierexperimenten zijn geschikt voor een risico-evaluatie naar de mens. Deze studies hebben alleen betrekking op benzo[a]pyreen. Met behulp van lineaire-extrapolatie kan uit twee studies met muizen een risico van één extra kankergeval per 10000 blootgestelden worden berekend na orale inname van 2000-4000 ng benzo[a]pyreen/ kg l.g./dag gedurende het gehele leven. De Gezondheidsraad is hiermee accoord gegaan (Gezondheidsraad, 1990). Het risico van de andere carcinogene PAK's kan niet op een dergelijke wijze worden berekend bij gebrek aan geschikte gegevens. Wel kan iets gezegd worden over de relatieve carcinogene potentie van andere carcinogene PAK's t.o.v. benzo[a]pyreen. De carcinogene potentie van chryseen b.v. is in het meest ongunstigste geval gelijk aan die van benzo[a]pyreen. De carcinogene potenties van fenanthreen,

fluorantheen, benz[a]anthraceen, benzo[k]fluorantheen, benzo[ghi]peryleen en indeno[1,2,3-cd]pyreen liggen een factor 10-100 x lager dan die van benzo[a]pyreen (Slooff et al., 1989e). De carcinogene potentie van pyreen is waarschijnlijk zwak in vergelijking met die van benzo[a]pyreen (Kramers en van der Heijden, 1988). Het probleem is dat de relatieve carcinogene potentie t.o.v. B[a]P voor één bepaalde PAK nogal kan verschillen per toedieningsroute, en ook per doelorgaan (Slooff et al., 1989e).

In het algemeen zou men er vanuit kunnen gaan dat de andere carcinogene PAK's dan benzo(a)pyreen een relatieve carcinogene potentie van 0,1 bezitten. Voor chryseen moet hierop echter een uitzondering gemaakt worden. Van deze PAK moet, anders dan in de conclusie van het Basisdocument, worden aangenomen dat de relatieve carcinogene potentie 1 is. Dit betekent dat voor chryseen bij levenslange orale inname van 2000-4000 ng/kg l.g./dag ook een risico van één extra kanker geval per 10000 blootgestelden moet worden verwacht en dat voor de andere carcinogene PAK's dit risico ligt bij een levenslange orale inname van 20000-40000 ng/kg l.g./dag.

Voor het risico van een mengsel van PAK's in de buitenlucht wordt in de literatuur gesteld dat het ca. 10-25 x hoger kan zijn dan het risico van de hoeveelheid benzo[a]pyreen alleen in het mengsel, afhankelijk van de samenstelling van het PAK-mengsel in elke specifieke situatie (Kramers en van der Heijden, 1988). Uit een onderzoek op het Laura terrein te Limburg blijkt op basis van de samenstelling van het verontreinigende PAK mengsel in de bodem, dat het risico voor dit PAK mengsel in de orde van 2-5 maal dat voor benzo(a)pyreen ligt (Brinkmann et al., 1989). Hieruit kan geconcludeerd worden dat het risico van een mengsel van PAK's alleen dan berekend kan worden wanneer de samenstelling van het mengsel bekend is. In het basisdocument PAK's (Slooff et al., 1989e) wordt een eenvoudige manier aanbevolen om dan, uitgaande van additiviteit van de carcinogene effecten, het totale risico te bepalen: dit totaalrisico wordt gesteld op de som van de producten van de concentratie van elke als carcinogeen beschouwde PAK met zijn carcinogene potentie (1 voor benzo(a)pyreen en chryseen, 0,1 voor de overige carcinogene PAK's). De Technische Commissie Bodembescherming sluit zich hierbij aan in haar advies over de beoordeling van bodemverontreiniging met PAK's (TCB, 1989). De Gezondheidsraad meent echter dat teveel onzekerheden kleven aan deze benadering en geeft, voor blootstelling van de mens via de mond, de voorkeur aan een advieswaarde alleen voor

benzo(a)pyreen. Zij meent dat door toepassing van de schalingsfactoren voor carcinogene potentie slechts een indicatie van het risico van blootstelling aan een mengsel van PAKs verkregen kan worden (Gezondheidsraad, 1990).

Niet-carcinogene PAK's (anthraceen en naftaleen)

In proefdieren is naftaleen na acute orale toediening matig tot weinig toxisch. De laagste gerapporteerde orale dosis naftaleen, die acuut letaal is voor een kind, bedraagt 2 g (Slooff et al., 1989e). Bij inhalatoire blootstelling van muizen gedurende 4 uur werd bronchiale beschadiging gezien bij concentraties vanaf 90 mg/m³ (Buckpitt et al., 1982). De muis blijkt gevoeliger voor inhalatoire effecten van naftaleen te zijn dan ratten en hamsters en waarschijnlijk ook dan mensen (Buckpitt et al., 1984). Bij blootstelling van de mens aan naftaleendampen of naftaleenstof zijn lenstroebeling, cataract en corneale ulceratie waargenomen. Acute blootstelling aan zeer hoge concentraties naftaleen, zowel oraal als in mindere mate ook dermaal en inhalatoir, kan bij mensen ook leiden tot systemische effecten, waarvan acute hemolytische anemie de belangrijkste is (Clayton en Clayton, 1982).

Herhaalde orale toediening (14 dagen) van 276 mg/kg l.g./dag aan muizen veroorzaakte sterfte, groeiremming en afwijkingen in het gewicht van thymus, milt en longen, effecten die bij 53 en 27 mg/kg l.g./dag in dezelfde studie niet werden gezien (Shopp et al., 1984). Bij ratten en konijnen werd na orale toediening van ca. 1 g/kg l.g./dag gedurende 46-60 dagen bruinkleuring van de lenzen, cataract en biochemische veranderingen in lever en ogen beschreven (Slooff et al., 1989e; Clayton en Clayton, 1982).

In een semichronisch oraal onderzoek kregen muizen per maagsonde doses van 5,3, 53 of 133 mg naftaleen/kg l.g./dag in mais olie toegediend. Hematologie vertoonde geen duidelijke afwijkingen. Vrouwelijke dieren lieten significante dosis-gerelateerde verlagingen van bloed ureum stikstof zien bij alle doseringen. Serum proteïnen, albumine en globuline waren zowel in mannelijke als in vrouwelijke dieren significant verhoogd bij 133 en 53 mg/kg l.g. Er werden geen effecten op het "mixed-function" oxidase systeem of het immuunsysteem waargenomen. Bij 133 mg/kg l.g. werd een significant verlaagd relatief milt- en long-gewicht in de vrouwelijke dieren waargenomen. Er is geen histopathologisch onderzoek uitgevoerd (Shopp et al., 1984). Volgens de auteurs waren bij geen enkele dosering de gevonden afwijkingen een duidelijk

bewijs voor een orgaan specifieke toxiciteit. In deze studie werden geen oogafwijkingen (lenstroebeling, cataract) of hemolytische anemie gezien; effecten die in andere proefdiersoorten (rat, konijn) en de mens als specifiek voor blootstelling aan naftaleen werden beschouwd. Derhalve wordt geconcludeerd dat de muizen in deze studie ongevoelig zijn voor deze effecten van naftaleen en dat studie ongeschikt is voor het vaststellen van een NOAEL. In een beperkt teratogeniteitsonderzoek in muizen werd bij een dosis van 300 mg/kg l.g. sterfte en groeivertraging waargenomen zowel in moederdieren als in jongen (Plasterer et al., 1985). In de USA wordt een chronisch inhalatoir carcinogeniteits onderzoek met muizen uitgevoerd (Slooff et al., 1989e). De onderzoeken waren te beperkt om een orale NOAEL voor naftaleen te kunnen vast stellen

Voor anthraceen zijn geen orale studies beschikbaar waaruit een NOAEL en vervolgens een TDI voor de mens zou kunnen worden afgeleid (Clayton en Clayton, 1982; Slooff et al., 1989e).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Gemiddelde dagelijkse orale blootstelling aan PAK's via de voeding in Nederland gemeten in "market basket" or "total diet" studies in 1984-1985:

naftaleen

anthraceen	30 ng	(Slooff et al., 1989e)
fenanthreen	870 ng	(Slooff et al., 1989e)
fluorantheen	2700 ng	(Vaessen et al., 1988)
chryseen	1200 ng	(Vaessen et al., 1988)
pyreen	1600 ng	(Vaessen et al., 1988)
benzo(a)anthraceen	160 ng	(Vaessen et al., 1988)
benzo(k)fluorantheen	600 ng	(Vaessen et al., 1988)
benzo(a)pyreen	80 ng	(Vaessen et al., 1988)
benzo(ghi)peryleen	160 ng	(Vaessen et al., 1988)
indeno(1,2,3-cd)pyreen	160 ng	(Vaessen et al., 1988)
PAK's (totaal)	6800 ng	(Vaessen et al., 1988)

CONCLUSIE

naftaleen

TDI :

Dagelijkse blootstelling :

anthraceen

TDI :

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 0,4 ng/kg l.g./dag

fenanthreen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 20000-40000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 12 ng/kg l.g./dag

fluorantheen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 20000-40000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 39 ng/kg l.g./dag

chryseen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 2000-4000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 17 ng/kg l.g./dag

pyreen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 20000-40000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 23 ng/kg l.g./dag

benz(a)anthraceen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 20000-40000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 2 ng/kg l.g./dag

benzo(k)fluorantheen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 20000-40000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 9 ng/kg l.g./dag

benzo(a)pyreen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 2000-4000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 1,1 ng/kg l.g./dag

benzo(ghi)peryleen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 20000-40000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 2 ng/kg l.g./dag

indeno(1,2,3-cd)pyreen

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 20000-40000 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 2 ng/kg l.g./dag

PAK's (totaal)

De inname met een maximaal toelaatbaar risico kan alleen dan berekend worden wanneer de samenstelling van het mengsel van PAK's bekend is.

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 97 ng/kg l.g./dag

V GECHLOREERDE KOOLWATERSTOFFEN

Va CHLOORBENZENEN

Relevante routes van blootstelling in geval van bodemverontreiniging zijn oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Belangrijkste toxische effecten, waargenomen in proefdieren, zijn effecten op lever, nieren en lymfesysteem en voor de hoger gechloreerde benzenen bovendien verstoring van het porfyryne metabolisme.

Monochloorbenzeen (MCB)

Er zijn geen aanwijzingen dat MCB carcinogene eigenschappen zou bezitten. Uit beperkt in vitro genotoxiciteitsonderzoek blijkt dat MCB mogelijk mutagene eigenschappen bezit.

Een orale dosis zonder effect van 30 mg/kg l.g. kan worden vastgesteld op basis van een 2-jaar onderzoek in muizen. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TDI inname voor de mens van 0,3 mg/kg l.g. worden berekend (Hesse en Speijers, 1990).

Subchronische inhalatie studies met MCB zijn beschikbaar, maar deze studies zijn moeilijk te interpreteren. Oost-Europees onderzoek liet een mogelijke NOAEL in de rat zien van 0,1 mg/m³, maar in ander onderzoek (U.S.A.) veroorzaakten doseringen tot 2000 mg/m³ geen effecten in de rat. In één onderzoek (U.S.A.) werd 345 mg/m³ als een marginale effect level in de rat beschouwd, maar andere onderzoekers vonden neurotoxische effecten in de rat bij 100 mg/m³. In onderzoek met honden is een no-effect level van 750 mg/m³ gerapporteerd (US-EPA, 1984).

De geurdrempel voor MCB bedraagt 1 tot 10 mg/m³ (Hesse en Speijers, 1990).

1,2-Dichloorbenzeen (1,2-DCB)

In studies met proefdieren werden geen carcinogene effecten waargenomen. Met betrekking tot de genotoxiciteit zijn de gegevens te beperkt voor een evaluatie.

Op basis van chronisch onderzoek in muizen en ratten kon een dosis zonder effect van 60 mg/kg l.g. worden vastgesteld. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TDI voor de mens van 0,6 mg/kg l.g. worden berekend (Hesse en Speijers, 1990).

Subchronische (6-7 mnd) inhalatiestudies (7 uur/dag, 5 dagen/week) in meerdere diersoorten lieten bij 560 mg/m³ alleen in mannelijke cavia's een verlaagd miltgewicht zien (studies uit 1958). Bij 290 mg/m³ (61 mg/m³ continu) werden geen effecten waargenomen. In een 15-dagen studie met ratten werd bij 455 mg 1,2-DCB/m³ leverporfyrie gezien (US-EPA, 1984). Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TCL worden berekend van 0,6 mg/m³.

De geurdrempel voor 1,2-DCB bedraagt 305 mg/m³ (Hesse en Speijers, 1990).

1,3-Dichloorbenzeen (1,3-DCB)

Voor 1,3-DCB kon wegens gebrek aan voldoende gegevens geen TDI voor de mens worden berekend (Hesse en Speijers, 1990).

Inhalatiestudies met 1,3-DCB zijn niet beschikbaar.

1,4-Dichloorbenzeen (1,4-DCB)

1,4-DCB vertoonde carcinogene eigenschappen in studies met proefdieren. In vitro en in vivo studies lieten geen genotoxische activiteit van 1,4-DCB zien. Op basis van toxiciteitsonderzoek in ratten (6 maanden studie) kon een dosis zonder effect van 19 mg/kg l.g. worden vastgesteld. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TDI voor de mens van 0,19 mg/kg l.g. worden berekend (Hesse en Speijers, 1990).

Subchronische (6-7 mnd) inhalatiestudies (7 uur/dag, 5 dagen/week) in meerdere diersoorten (kleine aantallen ratten, cavia's, muizen, konijnen, apen) lieten geen effect zien bij 577 mg/m³ (121 mg/m³ continu; studie uit 1956)(US-EPA, 1984). Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TCLtratie in lucht worden berekend van 1,2 mg/m³.

De geurdrempel voor 1,4-DCB bedraagt 1 tot 10 mg/m³ (Hesse en Speijers, 1990).

Trichloorbenzenen (TCB)

De meeste studies waren uitgevoerd met 1,2,4-TCB, welke isomeer als de meest toxische TCB wordt beschouwd. Carcinogeniteitsgegevens zijn niet beschikbaar

en genotoxiciteitsstudies waren zo beperkt dat geen evaluatie kon worden gemaakt.

In een orale studie gedurende 120 dagen met apen werd een dosis zonder effect van 25 mg/kg l.g. gevonden voor 1,2,4-TCB. Er werden met trichloorbenzenen geen effecten op de reproductie van de rat of teratogene effecten in de rat waargenomen.

De gegevens werden onvoldoende geacht om een toxicologisch toelaatbare dagelijkse orale inname voor de mens te berekenen (Hesse en Speijers, 1990).

In een 3 maanden inhalatiestudie in ratten met 1,2,4-TCB werd een geen-effect-niveau gevonden van 22,3 mg/m³. De dosering van 72,4 mg/m³ veroorzaakte een effect op het porfyriene metabolisme (studie uit 1958)(US-EPA, 1984).

In een 3 maanden inhalatiestudie met 1,3,5-TCB in ratten werd een dosis zonder effect van 742 mg/m³ gevonden (US-EPA, 1984).

Tetrachloorbenzenen (TeCB)

Carcinogeniteitsgegevens ontbreken en genotoxiciteitsstudies zijn te beperkt om een evaluatie te make. Uit subchronisch toxiciteitsonderzoek lijkt 1,2,4,5-TeCB de meest toxische isomeer te zijn. 0,4 mg/kg l.g. is voor 1,2,4,5,-TeCB een dosis zonder effect voor de rat. Geen teratogene activiteit van TeCB's is waargenomen. De gegevens werden onvoldoende geacht om TDI's voor de mens te berekenen (Hesse en Speijers, 1990).

Inhalatiestudies met TeCB's zijn niet beschikbaar.

Pentachloorbenzeen (PeCB)

Gegevens betreffende carcinogeniteit ontbreken. De gegevens betreffende genotoxiciteit zijn te beperkt om een evaluatie te maken. Chronische toxiciteitsstudies ontbreken. In een subchronische orale studie in ratten bedraagt de dosis zonder effect 12,5 mg/kg l.g. In een reproductiestudie in ratten werden bij 12,5 mg/kg l.g. nog geringe effecten in de jongen waargenomen. Bij 6,3 mg/kg l.g. werden geen effecten meer waargenomen. De gegevens worden onvoldoende geacht om een TDI voor de mens te berekenen (Hesse en Speijers, 1990).

Inhalatiestudies met PeCB zijn niet beschikbaar.

Hexachloorbenzeen (HCB)

HCB is carcinogeen voor proefdieren (muis, rat, hamster). Er zijn geen aanwijzingen uit in vitro en in vivo studies dat HCB genotoxische eigenschappen zou bezitten. Uit de beschikbare chronische studies kon geen dosis zonder effect worden vastgesteld. Uit subchronisch oraal onderzoek in ratten blijkt 0,05 mg/kg l.g. een dosis zonder effect te zijn (geen inductie van leverenzymen meer waargenomen). Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TDI voor de mens worden berekend van 0,5 µg/kg l.g. (Hesse en Speijers, 1990).

Inhalatiestudies met HCB zijn niet beschikbaar.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De dagelijkse inname van HCB vindt voornamelijk plaats via voeding en drinkwater en wordt geschat op gemiddeld 0,3 µg en maximaal 1 µg. Blootstelling aan de overige chloorbenzenen geschiedt voornamelijk inhalatoir en wordt op minder dan 5 µg per dag geschat. Met betrekking tot 1,4-DCB kan de blootstelling aanzienlijk worden verhoogd door het gebruik van chloorbenzeen-houdende luchtverfrissers. De dagelijkse blootstelling aan 1,4-DCB (via de binnenlucht) wordt in dat geval op gemiddeld 65 en maximaal op 2700 µg geschat (Slooff et al., 1990b).

CONCLUSIE

Voorgesteld wordt de C-waarde met betrekking tot de totale inname aan chloorbenzenen te baseren op de meest toxische vertegenwoordiger van deze groep, nl. hexachloorbenzeen.

Met betrekking tot de inhalatoire blootstelling wordt voorgesteld de C-waarde te baseren op een langdurige inhalatoire test met één van de meer vluchtige chloorbenzenen (de lager gechloreerde verbindingen) nl. 1,2-dichloorbenzeen.

TDI : 500 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximaal): 90 ng/kg l.g./dag

TCL : 600 µg/m³

Vb CHLOORFENOLEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

De meeste gegevens hebben betrekking op pentachloorfenolen (PCP). Ook voor 2,4-DCP (dichloorfenol) zijn voldoende gegevens beschikbaar met betrekking tot mutageniteit, reproductie- en chronische toxiciteit. Voor de overige 17 chloorfenolen zijn minder tot geen gegevens beschikbaar.

Voor 2,4-DCP, 2,4,6-T3CP (trichloorfenol) en PCP zijn orale carcinogeniteitsstudies met muizen en ratten uitgevoerd. Op basis van deze studies werd geconcludeerd dat er geen/onvoldoende bewijs is voor carcinogeniteit van 2,4-DCP, PCP in proefdieren. 2,4,6-T3CP blijkt wel carcinogeen te zijn in proefdieren.

In mutageniteitsstudies zijn 2,4-DCP, 2,6-DCP, 2,4,5-T3CP, 2,4,6-T3CP, 2,3,4,6-T4CP (tetrachloorfenol) en PCP onderzocht (op genmutaties) in bacteriesystemen en zoogdiercellen en/of gist. Daarnaast zijn 2,4-DCP, 2,3,6-T3CP en PCP ook in zoogdiercellen getest met betrekking tot structurele chromosoomafwijkingen en SCE 's. Op basis van de resultaten werd geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor een genotoxische werking van de genoemde stoffen in in vitro systemen. Het 2,4,6-T3CP is derhalve te beschouwen als een niet-genotoxisch carcinogeen waarvoor een drempelwaarde vastgesteld zou kunnen worden indien de proefdierstudies daarvoor toereikend zouden zijn.

In orale proefdierstudies met 2,4-DCP, 2,4,5-T3CP en 2,4,6-T3CP werden bij de lagere concentraties vooral histopathologische veranderingen gevonden in de lever. In een studie met 2,4-DCP werden ook histopathologische veranderingen in het beenmerg gevonden en in een studie met 2,4,5-T3CP werden ook histopathologische veranderingen gevonden in de nieren. Voor 2,4-DCP en voor 2,4,5-T3CP werd een NOAEL van 120 respectievelijk 50 mg/kg l.g./dag vastgesteld. Voor PCP werd in 3 maanden en 2 jaren studies een NOAEL vastgesteld van 3 tot 5 mg/kg l.g./dag.

In teratogeniteitsstudies met vrouwelijke ratten die werden blootgesteld aan 2,4-DCP, 2,3,4,6-T4CP en PCP werd geen bewijs voor teratogene werking gevonden. Wel werd in de studies met 2,3,4,6-T4CP en PCP een embryo-/foetotoxisch effect gevonden bij concentraties waarbij geen aanwijzing

gevonden werd voor maternale toxiciteit. De NOAEL 's in deze studies waren 375 mg/kg l.g./dag voor 2,4-DCP en 10 mg/kg l.g./dag voor 2,3,4,6-T4CP.

Voor 2-MCP, 2,4-DCP, 2,4,6-T3CP en PCP zijn een of meerdere orale reproductiestudies beschikbaar. Alle vier de stoffen waren embryo-/foetotoxisch in ten minste een studie, bij concentraties waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor maternale toxiciteit. De NOAEL 's m.b.t. de embryo-/foetotoxiciteit waren 2,5 - 4 mg/kg l.g./dag voor PCP en 3 - 5 mg/kg l.g./dag voor de overige 3 stoffen. In studies met 2,4-DCP bleek het immuunsysteem de gevoeligste van de onderzochte parameters en was 0,3 mg/kg l.g./dag de NOAEL. In de studie met 2,4,6-T3CP was het levergewicht van de nakomelingen verhoogd bij 3 mg/kg l.g./dag; de NOAEL was 0,3 mg/kg l.g./dag.

Alleen voor PCP en 2,4-DCP is het mogelijk om toxicologisch toelaatbare orale dagelijkse innames af te leiden uit de beschikbare gegevens. Voor 2,4-DCP kan op basis van de in de reproductiestudie gevonden effecten op het enzymstelsel een NOAEL van 0,3 mg/kg l.g./dag worden afgeleid hetgeen, met gebruik van een veiligheidsfactor 100, resulteert in een TDI van 3,0 µg/kg l.g./dag voor 2,4-DCP.

Voor PCP kan eveneens op basis van reproductiestudies en op grond van kort- en langdurende studies een NOAEL vastgesteld worden van 3 mg/kg l.g./dag. Dit leidt, met gebruik van een veiligheidsfactor 100, tot een TDI van 30 µg/kg l.g./dag voor PCP (Slooff et al., 1990c).

De TDI van 2,4-DCP (0,003 mg/kg l.g./dag) wordt genomen als de TDI voor de hele groep van chloorfenolen met uitzondering van het PCP.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De maximaal gemeten orale inname voor PCP bedraagt 0,33 µg/kg l.g./dag. Blootstellingsniveaus van 2,4-DCP zijn in Nederland zeer laag, in voeding en drinkwater wordt deze stof niet aangetoond (Slooff et al., 1990c).

Verondersteld wordt dat de blootstellingsniveaus voor de overige chloorfenolen eveneens zeer laag zijn.

CONCLUSIE

TDI voor chloorfenolen met uitzondering van PCP: 3,0 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling : 0 µg/kg l.g./dag -

TDI voor PCP : 30,0 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximaal) : 0,3 µg/kg l.g./dag

Vc CHLOORPAKS

Definitie: Onder chloorPAKs wordt verstaan de chloorderivaten van de PAKs, waarbij onder PAKs alleen die polycyclische aromatische koolwaterstoffen vallen die uitsluitend koolstof en waterstof bevatten.

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Voor de gechloreerde PAKs zijn er geen toxicologische gegevens. De door Deichmann (1982) vermelde gegevens over gechloreerde naftalenen, uiterst beperkt en van zeer oude datum, zijn inadequaar. Het is te verwachten dat met chloor gesubstitueerde PAKs in hun toxicologische eigenschappen zullen verschillen van de PAKs (de substitutie zal naar verwachting de epoxidevorming, welke een wezenlijke rol speelt in de carcinogene werking van de PAKs, niet onbeïnvloed laten). Om deze reden is beoordeling van de chloorPAKs als PAKs niet mogelijk.

DAGELIJKSE BLOOSTELLING

Er zijn geen gegevens beschikbaar

Vd 1,2-DICHLOORETHAAN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

1,2-Dichloorethaan moet worden beschouwd als een mogelijk humaan carcinogeen zowel na orale als inhalatoire blootstelling. Er zijn voldoende aanwijzingen voor mutageniteit en carcinogeniteit na orale blootstelling in proefdieren. Er zijn geen humane gegevens. Uitgaande van een aanvaardbaar risico van één extra kanker geval per 10000 levenslang blootgestelde personen is door lineaire extrapolatie een toxicologische advieswaarde van $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ofwel een aanvaardbare dagelijkse inname van $14 \mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag berekend op grond van een orale studie met ratten (Besemer et al., 1984). Hierbij wordt aangenomen dat gelijke hoeveelheden 1,2-dichloorethaan hetzelfde effect hebben, of de inname nu oraal of via inademing plaatsvindt, het dagelijkse ademhalingsvolume 20 m^3 is en de biologische beschikbaarheid voor beide routes 1 is.

Bij arbeiders, die gedurende langere tijd waren blootgesteld aan 40 tot $800 \text{ mg}/\text{m}^3$, werden effecten gevonden op het centraal zenuwstelsel, maag-darmkanaal en lever.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De gemiddelde achtergrondconcentratie in Nederland wordt geschat op $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ofwel $0,06 \mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag (Besemer et al., 1984). De bijdrage van 1,2-dichloorethaan in de voeding aan de dagelijkse blootstelling is relatief gering (IPCS, 1987b)

CONCLUSIE

Risiconiveau $1:10^4$ /leven, oraal : $14 \mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag
Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): $0,06 \mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag

Risiconiveau $1:10^4$ /leven, inhalatoir: $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Ve DICHLOORMETHAAN

Relevante routes van blootstelling in geval van bodemverontreiniging zijn inhalatoir en oraal.

TOXICITEIT

Er is onvoldoende bewijs om dichloormethaan als carcinogeen voor de mens te beschouwen. Derhalve wordt het gerechtvaardigd geacht een toxicologische advieswaarde voor dichloormethaan vast te stellen op basis van toxiciteitsstudies met gebruikmaking van een veiligheidsfactor (Slooff en Ros, 1988).

De belangrijkste effecten van dichloormethaan in mensen zijn verhoogde carboxyhemoglobine waarden in het bloed en depressie van het centrale zenuwstelsel.

De voornaamste doelwitorganen voor toxiciteit van dichloormethaan in zoogdieren zijn de lever en het centrale zenuwstelsel.

De meest geschikte studie om een TDI voor de mens te bepalen is een chronische studie in ratten waarin de dieren methyleenchloride via het drinkwater kregen toegediend. De NOAEL in deze studie bedraagt 6 mg/kg b.w. en met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een TDI voor de mens van 0,06 mg/kg l.g. worden berekend (Slooff en Ros, 1988).

De meest geschikte studie waaruit een toxicologisch toelaatbare concentratie voor dichloormethaan in de lucht kon worden afgeleid is een chronische inhalatie studie met ratten. In deze studie wordt een NOAEL van 173 mg/m³ lucht gevonden. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100, werd een advieswaarde voor dichloormethaan in de lucht van 1,7 mg/m³ berekend (Slooff en Ros, 1988).

Door de WHO (WHO-EURO, 1987) is een toxicologische advieswaarde voor de buitenlucht berekend van 1 mg/m³ op basis van het meest gevoelige effect in de mens, i.e. de vorming van COHb in bloed.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De gemiddelde concentratie van dichloormethaan in de buitenlucht wordt geschat op 0,6 µg/m³ (Slooff and Ros, 1988). De dagelijkse orale blootstelling van de Nederlandse bevolking is niet bekend, maar moet

aanzienlijk groter worden ingeschat dan de inhalatoire inname. Bij gebrek aan meer gegevens wordt de dagelijkse inname geschat op 30% van de TDI inname.

CONCLUSIE

TDI	:	60 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$
Dagelijkse blootstelling	:	18 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$
TCL	:	1700 $\mu\text{g/m}^3$

Vf POLYCHLOORBIFENYLEN

Definitie: Polychloorbiphenylen is een mengsel van gechloreerde aromatische koolwaterstoffen. In theorie zijn 209 congenen mogelijk, maar in commerciële producten komen er ongeveer 130 daarvan voor (Safe et al., 1990).

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

De aanwezigheid van polygechloreerde dibenzofuranen in sommige geteste mengsels en de verschillen in samenstelling van zowel de commerciële mengsels als ook de "biologisch gefilterde" mengsels zijn complicerende factoren in de beoordeling van de toxiciteit van PCBs.

Er zijn voldoende aanwijzingen voor een promotor werking van PCB-mengsels op levercarcinogeniteit in knaagdieren die zijn voorbehandeld met levercarcinogenen. Op basis van de genotoxiciteitsstudies wordt geconcludeerd dat PCB-mengsels niet-genotoxisch zijn. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor enige initiërende activiteit van PCB-mengsels in knaagdieren (IPCS, 1990d). Geconcludeerd kan worden dat voor normstelling een drempelwaarde-benadering gevolgd kan worden.

De vrouwelijke Rhesusaap wordt als het beste proefdiermodel voor de mens beschouwd en is tevens het meest gevoelige proefdier voor wat betreft de toxiciteit van PCB-mengsels en individuele PCB-congeneren. De meest gevoelige effecten zijn die welke worden geïnduceerd in de nakomelingen van zogende, met PCBs behandelde moederdieren. Een commercieel PCB-mengsel, Aroclor 1248, bevattend 4,4-8,7 ng PCDFs/kg, induceerde een verhoogde sterfte, groeiremming, haaruitval, acne, zwelling van de Meibomiaanse klieren en mogelijk immunotoxiciteit in vrouwelijke Rhesusapen bij blootstelling aan 0,09 mg/kg l.g./dag via het dieet gedurende gemiddeld 18,2 maanden. Nadelige effecten op de reproductie werden eveneens waargenomen. De nakomelingen, gezoogd door deze moederdieren, vertoonden dezelfde effecten als de moederdieren en bovendien nog langdurende gedragsveranderingen, hyperpigmentatie van de huid, atrofie van de thymus en de lymfeknopen, beenmerghypoplasie en hyperplasie van de maagmucosa. De overlevende moederdieren herstelden na blootstelling, maar de na dit herstel gezoogde jongen vertoonden nog steeds nadelige effecten. Lagere doseringen zijn niet

getest in deze studie. In een ander experiment werden geen effecten gevonden in Rhesus apen na blootstelling aan 0,04 mg Aroclor 1242/kg l.g./dag (PCDF-gehalte onbekend) via het dieet gedurende 133 dagen. Na blootstelling van Rhesusapen aan Aroclor 1016 (zonder PCDFs) werden geen maternale toxiciteit en effecten op de reproductie waargenomen bij een dosering via het dieet van 0,01 en 0,03 mg/kg l.g./dag gedurende 7 maanden, maar de nakomelingen vertoonden hyperpigmentatie van de huid (beide doseringen) en verminderd geboortegewicht (0,03 mg/kg) (IPCS, 1990d).

Geconcludeerd moet worden dat er voor commerciële PCB-mengsels geen dosering is aan te wijzen zonder nadelige effecten. Aanbevolen wordt om voorlopig een laagste-schadelijk-effect-niveau aan te nemen van 0,09 mg/kg l.g./dag, gebaseerd op de meest uitgebreide en betrouwbaar geachte studie met Rhesusapen. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 1000 kan een TDI worden afgeleid van 0,09 µg/kg l.g./dag.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De dagelijkse PCB-inname in Nederland door middel van voedsel is in de zeventiger jaren geschat op gemiddeld 7 tot 15 µg per dag (0.12 - 0.25 µg/kg l.g./dag) voor volwassenen (CCRX, 1985). Op basis van het tijdsverloop van de inname via voeding door volwassenen in de VS van circa 7 µg/dag in 1971 tot minder dan 0,1 µg/dag in 1987, moet ook in Nederland een significante daling verwacht worden over deze periode. Geen Nederlandse gegevens zijn bekend over de PCB-inname van kinderen van 1-2 jaar. In de VS is een inname door tweejarigen en volwassenen in 1982-1984 gerapporteerd van respectievelijk 1,2 en 0,4-0,6 ng/kg l.g./dag (IPCS, 1990d). Voorgesteld wordt deze getallen ook voor Nederland anno 1990 te gebruiken.

De inname van PCBs uit de lucht kan berekend worden uit de bekende gemiddelde buitenlucht concentratie in Nederland in 1984 van 1 ng/m³ (CCRX, 1985). Voor kinderen en volwassenen komt dit neer op respectievelijk 0,5 en 0,3 ng/kg l.g./dag. Andere bijdragen tot de totale inname worden verwaarloosbaar geacht.

CONCLUSIE

TDI : 0,09 µg/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling (kinderen)(gemiddeld): 0,002 µg/kg l.g./dag

Vg TETRACHLOORETHEEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat tetrachlooretheen carcinogeen zou zijn voor de mens: er zijn onvoldoende aanwijzingen voor carcinogeniteit uit dierexperimentele en epidemiologische studies en geen aanwijzingen voor genotoxiciteit. Geconcludeerd kan worden dat voor normstelling een drempelwaarde-benadering gevolgd kan worden (Besemer et al., 1984).

Acute en korte-termijn-studies met vrijwilligers tonen aan dat oogirritatie kan worden ervaren vanaf een concentratie van 500 mg/m³ en keel- en neusirritatie, alsmede effecten op het centrale zenuwstelsel, vanaf 700 mg/m³ (Besemer et al., 1984).

Uit proefdierexperimenten is gebleken, dat een korte-termijnblootstelling aan luchtconcentraties van ongeveer 1300 mg/m³ en hoger kan leiden tot leverschade (Besemer et al., 1984). Er is slechts één studie bekend op grond waarvan een orale dosering zonder effect kan worden vastgesteld: in deze beperkte subacute test met ratten werden lichte veranderingen in de lever (verhoogd relatief gewicht en verhoogde anilinehydroxylase-activiteit) waargenomen bij 81 en 405 mg/kg l.g. per dag. De dosering zonder effect was 16 mg/kg l.g./dag (IPCS, 1984). Met toepassing van een veiligheidsfactor van 1000 kan hieruit een TDI worden afgeleid van 0,016 mg/kg l.g.

De concentratie waarbij levereffecten in de mens waarneembaar worden is niet duidelijk. Bij werknemers van stomerijen die waren blootgesteld aan concentraties tot 2700 mg/m³ werd geen veranderde leverenzymactiviteit gemeten. Op basis van een geen-effect-concentratie van 135 mg/m³ in een studie met herhaalde blootstelling van vrijwilligers gedurende 8 uur per dag en met toepassing van een veiligheidsfactor van 50 is een toxicologische advieswaarde in de buitenlucht voorgesteld van 2,5 mg/m³ (Besemer et al., 1984).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De gemiddelde achtergrondconcentratie in Nederland wordt geschat op 1×10^{-3} mg/m³. Dit leidt tot een inname van 20 µg/dag. De innames via drinkwater en voeding worden geschat op minder dan respectievelijk 3 µg/dag en 100 µg/dag (Besemer et al., 1984). De totale dagelijkse inname kan dan gesteld worden op 123 µg/dag ofwel 1,8 µg/kg l.g./dag.

CONCLUSIE

TDI : 16 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximaal): 1,8 µg/kg l.g./dag

TCL : 2,5 mg/m³

Vh TETRACHLOORMETHAAN

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir

TOXICITEIT

De stof is niet mutageen. In carcinogeniteitsproeven, uitgevoerd in rat en muis, deden zich bij levertoxische doses ook verhogingen in incidenties van levertumoren voor; gegeven de afwezigheid van mutageniteit en de toxische effecten op de lever voordat het komt tot tumorvorming, worden de verhoogde tumorincidenties niet beschouwd als het gevolg van een genotoxische werking. Op grond hiervan is een drempelwaardebenadering mogelijk. De voornaamste doelorganen voor de toxische werking van tetrachloormethaan zijn lever en nieren. In het Nederlandse Criteriadocument van tetrachloormethaan wordt voor de orale route geen norm vastgesteld vanwege het ontbreken van voldoende gegevens (Huiskamp et al., 1986). In de (nadien gepubliceerde) semichronische rattenproef van Bruckner et al. (1986) met toediening per maagsonde werden levereffecten gevonden bij 10 en 33 mg/kg l.g./dag; de NOAEL in deze proef was 1 mg/kg l.g./dag. Op basis van deze NOAEL kan met behulp van een veiligheidsfactor van 250 een TDI van 4 µg/kg l.g. berekend worden.

De inhalatoire toxicologische advieswaarde is in het Criteriadocument gesteld op 60 µg/m³ op basis van een NOAEL van 6,1 mg/m³ voor semichronische continue (24 uur/dag) toediening aan de rat (Huiskamp et al., 1986).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Gegevens over de totale dagelijkse inname via voedsel en drinkwater zijn uiterst schaars. In het Criteriadocument wordt een zeer ruwe schatting gegeven van de gemiddelde dagelijkse inname via het dieet: 5 µg/dag, op basis van een gemiddelde concentratie in voedsel van 5 µg/kg (de inname via drinkwater wordt verwaarloosbaar geacht) (Huiskamp et al., 1986). De berekende jaargemiddelde concentratie in de buitenlucht bedraagt 0,83 µg/m³ (dit houdt in een inname van 17 µg/dag); incidenteel kunnen hogere concentraties aanwezig zijn (tot 3 µg/m³) (Huiskamp et al., 1986).

CONCLUSIE

TDI : 4 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 0,3 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$

TCL : 60 $\mu\text{g/m}^3$

VI TRICHLOORETHEEN

Relevante routes van blootstelling in geval van bodemverontreiniging zijn inhalatoir en oraal.

TOXICITEIT

De resultaten van de beschikbare mutageniteits- en carcinogeniteitsstudies leveren onvoldoende bewijs om trichlooretheen als een voor de mens carcinogene stof te beschouwen. Derhalve kan een TDI voor de mens en een toxicologische advieswaarde in de buitenlucht worden berekend op basis van een NOAEL uit toxiciteitsstudies (Besemer et al., 1984c).

Trichlooretheen is een matig toxische stof. Depressie van het centrale zenuwstelsel (CNZ) en lever- en/of nierschade zijn de voornaamste effecten.

In inhalatiestudies met proefdieren wordt vanaf ca. 400 mg/m³ depressie van het CNZ en effecten op lever en nieren waargenomen. De laagste concentraties waarbij nog effecten worden waargenomen bedragen 200-297 mg/m³. De effecten betreffen verhoogde gewichten van lever en nieren. Bij continue blootstelling van ratten, cavia's, konijnen en apen aan 189 mg/m³ gedurende 90 dagen werd slechts een geringe depressie van de gewichtstoename waargenomen, maar het gedrag was niet beïnvloed en histopathologie liet geen afwijkingen in de lever en nieren zien (Besemer et al., 1984c).

Bij de mens wordt vanaf 540 mg/m³ duidelijk depressie van het CNZ waargenomen in studies met vrijwilligers. In de arbeidssituatie worden bij concentraties ≤ 270 mg/m³ geen duidelijke objectief waarneembare effecten gerapporteerd (Besemer et al., 1984c). In Nederland is op basis van het geen-effect-niveau van 189 mg/m³ uit de proefdierstudies en met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 een toxicologische advieswaarde in de buitenlucht van 1,9 mg/m³ voorgesteld (Besemer et al., 1984c). De WHO (WHO-EURO, 1987) stelde een toxicologische advieswaarde in de buitenlucht voor van 1 mg/m³ gebaseerd op een marginaal-effect-niveau van 135 mg/m³ in de arbeidssituatie en met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100.

De laagste orale doses waarbij nog effecten op lever en/of nieren in proefdieren worden gerapporteerd bedraagt 500 mg/kg l.g./dag. In kortdurende orale studies met muizen worden bij deze dosering verhoogde levergewichten en peroxisoom proliferatie in de lever waargenomen (IPCS, 1985; US-NTP, 1988). Bij chronische toediening aan ratten wordt in de nieren vanaf 500 mg/kg l.g.

vergrootte cellen en celkernen en toxische nierziekte gezien (Besemer et al., 1984; US-NTP, 1988).

Een oraal geen-effect-niveau gebaseerd op adequate parameters is uit de beschikbare orale proefdierstudies niet af te leiden.

Een TDI inname voor de mens kan berekend worden uit de toxicologische advieswaarde in de buitenlucht, aangenomen dat gelijke hoeveelheden trichlooretheen hetzelfde effect hebben, of de inname nu oraal of via inademing plaatsvindt, de mens per dag 20 m³ lucht inhaleert en dat de biologische beschikbaarheid 1 is voor beide routes, en bedraagt dan 0,54 mg/kg l.g./dag.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De dagelijkse inname via het drinkwater wordt geschat op 2 µg en via het voedsel op 1-7 µg. De jaargemiddelde concentratie in de buitenlucht in Nederland is berekend op 0,65 µg/m³ (Besemer et al., 1984c).

CONCLUSIE

TDI : 540 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 0,3 µg/kg l.g./dag

TCL : 1900 µg/m³

een toxicologische advieswaarde bepaald voor lucht van $0,1 \text{ mg/m}^3$ met toepassing van een veiligheidsfactor van 1000 (Gerlofsma et al., 1986).

Bij de mens veroorzaakt trichloormethaan dezelfde symptomen als bij proefdieren, namelijk depressie van het centrale zenuwstelsel en schade aan lever en nieren. De laagste luchtconcentraties waarbij leverschade gerapporteerd is bij werknemers liggen tussen 80 en 160 mg/m^3 bij blootstellingsperiodes korter dan 4 maanden en tussen 10 en 1000 mg/m^3 bij blootstellingsperiodes van 1 tot 4 jaar.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De gemiddelde inname in Nederland is $3,2 \text{ } \mu\text{g/dag}$ ten gevolge van blootstelling aan $0,16 \text{ } \mu\text{g}$ trichloormethaan per m^3 buitenlucht. Daarnaast zal via voedsel en drinkwater ongeveer $5,5 \text{ } \mu\text{g/dag}$ worden opgenomen. Binnenlucht bevat meestal iets hogere concentraties trichloormethaan dan buitenlucht, wat kan leiden tot dagelijkse innames tot $20 \text{ } \mu\text{g/dag}$ (Gerlofsma et al., 1986). De totale dagelijkse blootstelling kan geschat worden op $25 \text{ } \mu\text{g}$ ofwel $0,4 \text{ } \mu\text{g/kg l.g.}$.

CONCLUSIE

TDI : $30 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): $0,4 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

TCL : $0,1 \text{ mg/m}^3$.

Vk VINYLCHLORIDE

Relevante routes van blootstelling in geval van bodemverontreiniging zijn oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Vinylchloride is een genotoxisch carcinogeen, waarvoor geen niveau van blootstelling aan te geven is waarbij de kans op een carcinogeen effect afwezig is. De carcinogene werking treedt op na zowel inhalatoire als orale blootstelling. Tumoren in oorsmeerkluis, lever, bloedvaten, hersenen en nieren zijn waargenomen in studies met proefdieren. In arbeiders, inhalatoir blootgesteld aan vinylchloride is een verhoogde incidentie van kwaadaardige tumoren (hemangiosarcoma) in de lever waargenomen.

Een risico van één extra kankergeval per 10000 inhalatoir blootgestelden kan worden berekend uit een studie met ratten en bedraagt $3,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bij levenslange blootstelling (Besemer et al., 1984d). De Gezondheidsraad (1986) stelde op basis van epidemiologische gegevens een interim toxicologische advieswaarde voor van $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en de WHO (WHO-EURO, 1987) berekende ook uit epidemiologische gegevens een risico van één extra kanker geval per 10000 levenslang blootgestelden bij $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Met behulp van lineaire extrapolatie kan uit een 2-jaren studie met ratten, waarin de dieren PVC met een hoog gehalte aan vinylchloride in poedervorm via het dieet kregen toegediend (Feron et al., 1981), een risico van één extra kankergeval per 10000 blootgestelden worden berekend bij orale inname van $246 \mu\text{g}/\text{persoon}/\text{dag}$ gedurende het gehele leven (verhoogde tumorfrequentie 5/116 bij een dosering van $1,7 \text{ mg}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$ gedurende 135 weken).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Orale blootstelling via drinkwater en/of voeding is maximaal $0,1 \mu\text{g}/\text{dag}$ (WHO, 1987). De gemiddelde concentratie van vinylchloride in de buitenlucht in Nederland wordt geschat op $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Besemer et al., 1984d). Dit leidt tot een totale dagelijkse blootstelling van $59 \text{ ng}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$.

CONCLUSIE

Risiconiveau 1:10⁴/leven, oraal : 3510 ng/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 59 ng/kg l.g./dag

Risiconiveau 1:10⁴/leven, inhalatoir: 100 µg/m³.

VI BESTRIJDINGSMIDDELEN

Via CARBAMATEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging is oraal.

TOXICITEIT

Er zijn geen aanwijzingen dat carbamaten carcinogeen voor de mens zouden zijn.

De werking van carbamaten berust op de remming van acetylcholinesterase (AChE) in het zenuwstelsel. AChE katalyseert de hydrolyse van de neurotransmitter acetylcholine (ACh) tot choline en azijnzuur. Remming van AChE leidt tot accumulatie van endogeen ACh en andere choline esters in het organisme, hetgeen bij acute blootstelling de volgende effecten kan veroorzaken; verhoogde bronchiale afscheiding, hevig transpireren, speekselvloed, tranenvloed, kleine pupillen, bronchoconstrictie, buikkrampen (braken en diarree), kortdurende spiercontracties (in ernstige gevallen ook spieren van het ademhalingsstelsel en diafragma betrokken zijn), abnormaal versnelde hartwerking, hoofdpijn, duizeligheid, angst, geestelijke verwarring, stuiptrekkingen, coma en depressie van het ademhalingscentrum.

Er is een duidelijke relatie tussen de ernst van de symptomen en de mate van AChE remming. De duur van de symptomen is gecorreleerd aan de persistentie van het carbamaat in het organisme.

In chronische studies zijn sommige carbamaten zeer toxisch en andere minder toxisch. Naast AChE remming worden effecten waargenomen op het hematopoietisch systeem en op lever- en nierfunctie (bij hogere doses degeneratie) en degeneratie van de testes. Een duidelijk effect op het zenuwstelsel zowel functioneel als histopathologisch werd gezien in varkens (IPCS, 1986b).

Een overzicht van de door de WHO vastgestelde aanvaardbare orale innames (ADI) voor de mens wordt gegeven in tabel 2.

Uit deze tabel blijkt dat methiocarb de meest toxische carbamaat ester is d.w.z. methiocarb heeft de laagste ADI nl. 0,001 mg/kg l.g. Deze is gebaseerd op een dieetstudie van 104 weken met honden, waarin 60 mg/kg voer de NOAEL

bleek voor algemene toxiciteit en 5 mg/kg voer, ofwel 0,125 mg/kg l.g. de NOAEL voor neurotoxiciteit. Toepassing van een veiligheidsfactor van 100 resulteert in een ADI van 0,001 mg/kg l.g./dag. (JMPR, 1981)

Tabel 2: Carbamaten: overzicht van ADI's

<u>carbamaat</u>	<u>ADI van WHO mg/kg l.g.</u>	<u>jaar waarin ADI is vastgesteld</u>
aldicarb	0,005	1982
aminocarb	0,004	1984
bendiocarb	0,002 (tijdelijk)	1982
benomyl	0,02	1983
carbaryl	0,01	1973
carbendazim	0,01	1985
carbofuran	0,01	1980
ethiofencarb	0,1	1982
methiocarb	0,001	1986
methomyl	0,03	1989
oxamyl	0,03	1985
pirimicarb	0,02	1982
propoxur	0,02	1989
thiodicarb	0,03	1986
thiofanaat-methyl	0,08	1977

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Onder normale omstandigheden zal de blootstelling van de mens aan carbamaten verwaarloosbaar zijn.

CONCLUSIE

Voorgesteld wordt de C-waarde te baseren op de ADI voor de meest toxische vertegenwoordiger van de carbamaten nl. methiocarb.

TDI : 1 µg/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling : 0 µg/kg l.g./dag

VIIb DDT/DDE

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal--

TOXICITEIT

Het opgenomen DDT wordt in het lichaam gemetaboliseerd tot TDE en DDE. DDE wordt met het ongemetaboliseerde DDT in het vetweefsel opgeslagen (US-NTP, 1978).

DDT en DDE blijken niet mutageen in in vitro studies met bacterie systemen. Studies met zoogdiercellen in vitro en in vivo geven geen eenduidige resultaten.

Van DDT werd vaak verondersteld dat het carcinogeen zou zijn voor de mens voornamelijk omdat het levertumoren in muizen veroorzaakte. De metaboliet DDE is in verband gebracht met een groter vermogen om levertumoren te induceren dan DDT. Geen carcinogeniteit werd aangetoond in ratten, hamsters of apen die blootgesteld werden aan DDT (geteste concentraties tot 50 mg/kg l.g.). Epidemiologische studies hebben aangetoond dat DDT niet carcinogeen is voor de mens. Geconcludeerd moet worden dat DDT en DDE geen genotoxisch carcinogene eigenschappen bezitten en derhalve kunnen worden geëvalueerd als stoffen met een drempelwaarde. Bij een chronische blootstelling van werknemers aan gemiddeld 0,25 mg DDT/kg l.g./dag voor de duur van 25 jaar werd geen enkel effect waargenomen en daarom wordt deze concentratie als de NOAEL voor de mens genomen. De gevoeligheid van de muis voor DDT zou het gevolg kunnen zijn van grote species verschillen in het metabolisme van DDT, de muis vormt meer DDE dan de mens en andere species.

Uit studies met mensen (epidemiologie), een 3-generatie studie met honden (concentraties van 10 mg DDT/kg l.g./dag), samen met knaagdier en konijnen studies is niet gebleken dat DDT teratogeen is of effecten heeft op de reproductie. Een ADI is gebaseerd op de NOAEL in de mens: 0,25 mg/kg l.g./dag.

De ADI voor DDT, DDE en TDE apart of in combinatie (DDT-complex) is maximaal 0,02 mg/kg l.g./dag (JMPR, 1984).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De belangrijkste bron van blootstelling voor de mens is inname van gecontamineerd voedsel of water. De hoogste concentraties van DDT en zijn metabolieten komen voor in vlees, vis en gevogelte (US-NTP, 1978).

De dagelijkse blootstelling aan het DDT-complex (p,p'-DDE, o,p'-DDT, TDE en p,p'-DDT) is berekend uit twee series duplicaat 24-uurs voedingen en bedraagt ten hoogste 0,1 ug/kg l.g./dag (Greve et al., 1987).

CONCLUSIE

TDI : 20 ug/kg l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (maximaal): 0,1 ug/kg l.g./dag

VIC DITHIOCARBAMATEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: oraal.

TOXICITEIT

De dimethyldithiocarbamaten (DMDC) ferbam en zineb worden als een groep beschouwd, hetgeen ook het geval is voor de ethyleenbisdithiocarbamaten (EBDC) maneb, mancozeb en zineb. Ethyleenthioureum (ETU) is het afbraak product, de metaboliet en de contaminant van EBDC fungiciden. ETU is toxischer dan de oorspronkelijke stof en wordt verondersteld van belang te zijn voor de schildkliertoxiciteit (JMPR, 1980; WHO, 1982).

Vele lang- en kortdurende studies zijn uitgevoerd met verschillende dithiocarbamaten. Er is geen indicatie voor een carcinogeen effect gebaseerd op ratten- en muizenstudies. Over het algemeen zijn de mutageniteitsstudies negatief (JMPR, 1980; IPCS, 1988b). In aan ETU blootgestelde ratten en muizen zijn schildkliertumoren gevonden, terwijl de verbinding als niet-genotoxisch beschouwd kan worden (US-NTP, 1989c). Geconcludeerd kan worden dat voor normstelling een drempelwaarde-benadering gevolgd kan worden.

De ADI's, zoals die zijn vastgesteld door de WHO voor verschillende dithiocarbamaten, staan weergegeven in tabel 3 op de volgende bladzijde. In ratten werden bij hoge concentraties effecten op de schildklier gevonden (gewichtstoename, kropgezwel, hyperplasie). Concentraties van 50 mg/kg l.g. en meer induceerden in ratten en konijnen neurotoxische effecten zoals ataxie, verlamming van de achterpoten, demyelinisatie en degeneratie van perifere zenuwen. In hoge concentraties induceerden sommige dithiocarbamaten dosis-gerelateerde effecten op de reproductie in ratten. In teratogeniteitsstudies met ratten en muizen werden bij concentraties groter dan 200 mg/kg l.g. voor de rat en 100 mg/kg l.g. voor de muis afwijkingen gevonden.

Beperkte epidemiologische studies met werknemers die aan dithiocarbamaten of ETU waren blootgesteld toonden geen effecten.

Tabel 3: Dithiocarbamaten: overzicht van NOAELs en ADI's

<u>DITHIOCARBAMAAT</u>	<u>NOAEL</u>	<u>ADI</u>
ferbam	rat: 12,5 mg/kg l.g. hond: 5,0 mg/kg l.g.	0,02 mg/kg l.g.*
ziram	rat: 12,5 mg/kg l.g. hond: 5,0 mg/kg l.g.	0,02 mg/kg l.g.*
thiram	rat: 2,5 mg/kg l.g. hond: 5,0 mg/kg l.g.	0,005 mg/kg l.g. ("temporary")
maneb	rat: 12,5 mg/kg l.g.	0,05 mg/kg l.g.**
mancozeb	rat: 5,0 mg/kg l.g.	0,05 mg/kg l.g.**
zineb	rat: <500 mg/kg l.g. hond: 50 mg/kg l.g.	0,05 mg/kg l.g.**

* De ADI heeft betrekking op ferbam of ziram afzonderlijk of op de som van beiden (JMPR, 1980; WHO, 1982).

** De ADI heeft betrekking op maneb, mancozeb of zineb afzonderlijk of op een combinatie van 2 of 3 van de EBDC fungiciden en niet meer dan 0,002 mg/kg l.g. mag als ETU aanwezig zijn (JMPR, 1980; WHO, 1982).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De belangrijkste bron van blootstelling voor de mens is inname via gecontamineerd voedsel of water. De dagelijkse blootstelling aan ethyleenbisdithiocarbamaten is berekend uit 200 bereide maaltijden en bleek 0,75 µg EBDC/kg l.g. te bedragen (JMPR, 1980). De dagelijkse blootstelling aan dimethyldithiocarbamaten is niet bekend, maar wordt verwaarloosbaar geacht.

CONCLUSIE

TDI EBDC : 50 µg/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling EBDC (gemiddeld): 0,75 µg/kg l.g./dag

TDI DMDC	:	5	$\mu\text{g/kg l.g./dag}$
Dagelijkse blootstelling DMDC	:	0	$\mu\text{g/kg l.g./dag}$

VId DRINS

Relevante route in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Aldrin en dieldrin

Aldrin en dieldrin zijn persistente pesticiden die accumuleren in de voedselketen. De toxicologie van beide stoffen is nauw verweven omdat dieldrin een metaboliet is van aldrin (daarnaast treedt ook vorming van dieldrin uit aldrin op in de bodem door chemische oxidatie). De WHO/FAO Joint Meeting on Pesticide Residues heeft in 1977 voor aldrin en dieldrin een ADI vastgesteld van 0,1 µg/kg lichaamsgewicht/dag (deze waarde geldt voor aldrin en dieldrin apart en, wanneer beide voorkomen, voor de som van beide) Deze ADI is gebaseerd op een NOAEL van 25 µg/kg l.g./dag in rat en hond (JMPR, 1977). Een hernieuwde evaluatie van de carcinogeniteitsgegevens over aldrin en dieldrin uitgevoerd door de IARC leidde zowel voor aldrin als voor dieldrin tot de conclusie dat er onvoldoende bewijs is voor een carcinogene werking in mens of proefdier (IARC, 1987).

Hoewel inhalatoire expositie tot de mogelijkheden behoort (zie bijvoorbeeld van de Wiel & Bos, 1982), ontbreken gegevens over inhalatoire toxiciteit op langere termijn geheel (IPCS, 1989a). Om deze reden is het vaststellen van een toelaatbare concentratie in de lucht niet mogelijk.

Endrin

Net als aldrin en dieldrin is endrin een persistente bioaccumulerende stof (US-EPA, 1987c). Endrin is in de uitgevoerde experimenten niet carcinogeen of mutageen gebleken (IPCS, 1989b). De WHO/FAO Joint Meeting on Pesticide Residues heeft voor endrin in 1970 een ADI vastgesteld van 0,2 µg/kg l.g./dag; deze waarde werd vastgesteld op basis van NOAELs in rat en hond van respectievelijk 0,05 en 0,025 mg/kg l.g./dag (JMPR, 1971).

Inhalatoire toxiciteitsgegevens die zouden kunnen dienen als onderbouwing van een toelaatbare concentratie in de lucht, ontbreken.

Isodrin en telodrin

Voor deze stoffen zijn er geen gegevens.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Aldrin wordt in voedsel vrijwel niet aangetroffen omdat het snel wordt omgezet tot dieldrin (IPCS, 1989a). De meest recente gegevens (jaren 1984 en 1985) over gehalten in voedsel in Nederland wijzen op een mediane totale dagelijkse inname via de 24-uursvoeding van $<1 \mu\text{g}$ dieldrin (range $<1 - 3 \mu\text{g}$); aldrin was niet aantoonbaar ($<1 \mu\text{g}/\text{dag}$) (Greve et al., 1987). In een 'total diet study', uitgevoerd in Nederland over de jaren 1976-1978 was endrin afwezig in de 24 uursvoeding (IPCS, 1989b). Voor telodrin en isodrin zijn er geen gegevens omtrent het voorkomen ervan in voedsel.

De gangbare belasting met aldrin en dieldrin via de inhalatoire route is veel lager dan die via de voeding; de gemeten dieldrinconcentraties in de buitenlucht in niet-verontreinigde gebieden in Nederland (jaar 1984) variëren van 0,003 tot $0,5 \text{ ng}/\text{m}^3$ (van de Kolk, 1985) (deze concentraties impliceren volgens een berekening van dezelfde auteur een inname van $< 7 \text{ ng}/\text{dag}$). Van de Wiel & Bos (1982) geven voor normale buitenlucht (gemeten in Delft) voor aldrin en dieldrin gemiddelde concentraties van respectievelijk 0,04 en $0,07 \text{ ng}/\text{m}^3$ (maxima respectievelijk $0,6$ en $0,4 \text{ ng}/\text{m}^3$). De IPCS (1989a) geeft aan dat lokaal verhoogde concentraties aldrin en dieldrin te verwachten zijn in de buurt van productiebedrijven en na toepassing als insecticide in de landbouw of in het huishouden. Voor wat betreft de mogelijke inhalatoire expositie aan endrin in Nederland is het enige gegeven de concentratie van maximaal $0,3 \text{ ng}/\text{m}^3$ gemeten in Delft door van de Wiel & Bos (1982). Voor isodrin werd in buitenlucht $<0,01 \text{ ng}/\text{m}^3$ gemeten (van de Wiel & Bos, 1982); voor telodrin zijn er geen gegevens. Op grond van de in de buitenlucht gemeten concentraties van de verschillende drins wordt de dagelijkse blootstelling aan deze stoffen via de inhalatoire route verwaarloosbaar geacht ten opzichte van die via de orale route.

CONCLUSIE

Voorgesteld wordt de drins te beoordelen aan de hand van de meest belangrijke en het best onderzochte vertegenwoordigers aldrin en dieldrin (dit houdt in de ADI voor de som van aldrin en dieldrin hanteren voor de drins als groep).

TDI : $100 \text{ ng}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

Dagelijkse blootstelling (maximaal): $43 \text{ ng}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

Wegens het ontbreken van gegevens kan er geen toxicologische advieswaarde lucht vastgesteld worden.

Vie HEXACHLOORCYCLOHEXAAN

Definitie: Hexachloorcyclohexaan (HCH) kent 8 stereoisomeren waarvan er 4 in het milieu in significante concentraties voorkomen. In het verleden werd technisch HCH (dit is een mengsel van α -, β -, γ - en δ -HCH) gebruikt als bestrijdingsmiddel; nu wordt alleen nog de zuivere γ -isomeer daarvoor gebruikt. Bij bodemverontreiniging zal meestal een mengsel van isomeren (α , β , γ , δ) aanwezig zijn; verontreiniging met één isomeer (praktijkvoorbeeld β -HCH in Twente) kan incidenteel ook voorkomen.

Relevante routes van blootstelling in geval van bodemverontreiniging met HCH-isomeren: oraal en inhalatoir (α - en γ -HCH) of oraal (β -HCH).

TOXICITEIT

Toxicologische gegevens zijn beschikbaar voor de drie qua voorkomen het meest belangrijke stereoisomeren, te weten α -, β - en γ -HCH. De gegevens voor de in lagere concentraties voorkomende δ -isomeer zijn uiterst beperkt. Daarnaast zijn er met technisch HCH enige experimenten uitgevoerd; deze gegevens zijn niet toereikend voor het vaststellen van een norm voor technisch HCH. Het vaststellen van één norm voor de totale groep van HCH-isomeren ligt overigens ook niet voor de hand gezien de verschillen in toxicologische eigenschappen tussen enerzijds α - en γ -HCH en anderzijds β -HCH.

α - en γ -HCH

De toxicologische eigenschappen van α - en γ -HCH vertonen sterke overeenkomsten. Beide stoffen worden niet beschouwd als genotoxische carcinogenen, zodat voor beide een drempelwaarde voor de toxische werking gegeven kan worden. Voor α -HCH is voor de mens een maximale tolerereerbare dagelijkse inname (TDI) van 1 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$ voorgesteld op basis van een orale NOAEL van 0,1 mg/kg l.g./dag uit een semichronische rattenproef. Voor γ -HCH is de ADI 1 $\mu\text{g/kg l.g./dag}$, vastgesteld op basis van van een semichronische orale NOAEL in de rat van 0,1 mg/kg l.g./dag (Slooff & Matthijsen, 1988; Janssen et al., 1988).

De inhalatoire toxiciteit van α -HCH op langere duur is niet onderzocht. Voor γ -HCH is de inhalatoire NOAEL (semichronisch, rat, expositie gedurende 6 uur per dag, 7 dagen per week) 0,1 mg/m³ (dit komt overeen met 25 $\mu\text{g/m}^3$, continue

expositie) (Slooff & Matthijsen, 1988; Janssen et al., 1988). Op basis hiervan kan met behulp van een veiligheidsfactor 100 een TCL voor continue blootstelling berekend worden van $0,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Omdat voor α -HCH geen inhalatoire gegevens beschikbaar zijn wordt deze waarde gehanteerd voor de somconcentratie van α - en γ -HCH (en andere HCH-isomeren met uitzondering van β -HCH).

β -HCH

Ook deze stof dient niet beschouwd als een genotoxisch carcinogeen. β -HCH is een sterk accumulerende stof. Uit twee uitgevoerde orale semichronische rattenproeven komt $0,02 \text{ mg/kg l.g./dag}$ naar voren als voorlopige NOAEL. Voor in exceptionele gevallen optredende expositie aan β -HCH kan dit niveau gehanteerd worden voor het beoordelen van het directe toxicologische risico (Janssen et al., 1988; Slooff en Matthijsen, 1988). Op basis van de NOAEL van $0,02 \text{ mg/kg}$ kan met behulp van een veiligheidsfactor van 1000 een TDI van $0,02 \mu\text{g/kg l.g./dag}$ berekend worden.

δ -HCH

Voor deze stof zijn er onvoldoende gegevens; de schaarse gegevens wijzen niet op een met β -HCH vergelijkbaar accumulerend karakter. Beoordeling van δ -HCH samen met α - en γ -HCH lijkt de meest geëigende aanpak.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

α -, γ - en δ -HCH

De meest recente gegevens over de dagelijkse inname via het voedsel in Nederland laten voor α -HCH een mediaan zien van $<1 \mu\text{g}/\text{dag}$ (90%-waarde <1 ; maximum 1); voor γ -HCH was de mediaan eveneens $<1 \mu\text{g}/\text{dag}$ (90%-waarde 2; maximum 4) (Greve et al., 1987). Voor δ -HCH zijn er geen gegevens. De gemeten concentraties in de buitenlucht in Nederland zijn $\leq 1,5 \text{ ng}/\text{m}^3$ (som van α - en γ -HCH, δ -HCH niet aantoonbaar) (Slooff en Matthijsen, 1988).

Op basis van deze gegevens wordt de dagelijkse inname geschat op $2 \mu\text{g}/\text{dag}$ (voor een persoon van 70 kg is dit $0,03 \mu\text{g/kg l.g./dag}$).

β -HCH

De meest recente gegevens over de dagelijkse inname via het voedsel in Nederland laten voor β -HCH een mediaan zien van $<1 \mu\text{g}/\text{dag}$ (90%-waarde <1 ;

maximum 2) (Greve et al., 1987). De gemeten concentraties in de buitenlucht liggen beneden de detectielimiet ($<3 \text{ pg/m}^3$) (Slooff & Matthijsen, 1988).
Op basis van deze gegevens wordt de dagelijkse inname geschat op $\leq 1 \text{ } \mu\text{g/dag}$ (voor een persoon van 70 kg is dit $0,014 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$)

CONCLUSIE

HCH-isomeren (som exclusief β -HCH):

TDI : $1 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (maximaal): $0,03 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

TCL : $0,25 \text{ } \mu\text{g/m}^3$.

β -HCH:

TDI : $0,02 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling (maximaal): $0,014 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

VIF TRIAZINES

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging is oraal.

TOXICITEIT

Triazines worden gebruikt als onkruidbestrijdingsmiddelen. Formuleringen met triazines als actieve stof bezitten een lichte tot matige toxiciteit. Triazines zijn bekende sensibiliserende en fotosensibiliserende stoffen voor mens en dier. In dierproeven veroorzaken triazines effecten op het centrale zenuwstelsel, lever, nieren en schildklier. Bij hoge doses worden embryotoxische effecten en effecten op de reproductie waargenomen. Voorlopig wordt aangenomen dat triazines geen carcinogene eigenschappen voor de mens bezitten; in de meeste mutageniteitstoetsen zijn triazines negatief en in chronische dierstudies worden geen stof gerelateerde verhoogde incidenties van tumoren gezien (WHO, 1982).

Derhalve kan een TDI voor de mens berekend worden op basis van toxiciteitsstudies.

In tabel 4 op de volgende bladzijde staat een overzicht van NOAELs en de daaruit berekende ADI's voor de mens voor triazines (US-EPA, 1987d, 1988b, 1989e; RIVM, 1969, 1973 en 1986b; WHO, 1987 en 1989).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Onder normale omstandigheden wordt de dagelijkse blootstelling aan triazines verwaarloosbaar beschouwd.

CONCLUSIE

Aangezien atrazine en simazine de meest gebruikte triazines zijn lijkt het de beste keus de op één na laagst ADI van 0,002 mg/kg l.g./dag voor simazine te gebruiken voor de berekening van de C-waarde.

TDI	: 2 µg/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling	: 0 µg/kg l.g./dag

Tabel 4: Triazines: overzicht van NOAELs, veiligheidsfactoren (F) en ADI's

Triazine	Dierstudie waaruit NOAEL is gehaald	NOAEL	F	ADI	verantwoordelijke instantie en referentie
anilazine	18 mnd. hond	10 mg/kg l.g.	100	0,1 mg/kg l.g.	JMPR, 1989
atrazine	2-generatie repro- ductie in ratten	10 ppm~0,5 mg/kg l.g.	100	0,005 mg/kg l.g.	US-EPA, 1988b
	idem	10 ppm~0,7 mg/kg l.g.	1000	0,0007 mg/kg l.g.	WHO, 1987
cyanazine	2 jaar rat	12 ppm~0,6 mg/kg l.g.	100	0,006 mg/kg l.g.	RIVM, 1986b
	1 jaar hond	25 ppm~0,625 mg/kg l.g.	300	0,002 mg/kg l.g.	US-EPA, 1988b
desmetryn	1 jr interim van 2 jr rat (ametryn)	ws. >20 ppm~>1 mg/kg l.g.	100	>0,01 mg/kg l.g.	-----
	1 jr interim van 2 jr hond (ametryn)	ws. >15 ppm~>0,4 mg/kg l.g.	100	>0,004 mg/kg/l.g.	-----
	90-dagen rat met desmetryn inadequaet	10 mg/kg l.g.?	1000	0,01 mg/kg l.g.?	-----
prometryn	2 jaar rat	50 ppm~2,5 mg/kg l.g.	100	0,025 mg/kg l.g.	RIVM, 1969
	2 jaar hond	15 ppm~0,4 mg/kg l.g.	100	0,004 mg/kg l.g.	RIVM, 1969
	idem	150 ppm~3,75 mg/kg l.g.	1000	0,004 mg/kg l.g.	US-EPA, 1987d
propazine	90-dagen rat	50 ppm~2,5 mg/kg l.g.	500	0,005 mg/kg l.g.	RIVM, 1969
	90-dagen hond	50 ppm~1,25 mg/kg l.g.	500	0,0025 mg/kg l.g.	RIVM, 1969
	2 jaar rat	100 ppm~5 mg/kg l.g.	100	0,05 mg/kg l.g.	US-EPA, 1987d
simazine	2 jaar rat	100 ppm~5 mg/kg l.g.	100	0,05 mg/kg l.g.	RIVM, 1969
	2 jaar hond	120 ppm~3 mg/kg l.g.	100	0,03 mg/kg l.g.	RIVM, 1969
	2 jaar rat	10 ppm~0,52 mg/kg l.g.	300	0,002 mg/kg l.g.	US-EPA, 1989e
terbutyl- azine	2 jaar rat	0,3 mg/kg l.g.	100	0,003 mg/kg l.g.	RIVM, 1986b (niet geaccordeerd)
terbutryn	2 jaar rat	2 ppm~0,1 mg/kg l.g. (volgende dosis 300 ppm)	100	0,001 mg/kg l.g.	US-EPA, 1988b
	90-dagen rat	600 ppm~30 mg/kg l.g.	500	0,06 mg/kg l.g.	RIVM, 1973

VII OVERIGE VERBINDINGEN

VIIa BENZINE

Definitie: benzine is een complex mengsel vluchtige, ontvlambare koolwaterstoffen, met voornamelijk 4 tot 12 koolstofatomen en met een kookpunttraject tussen 25 en 220 °C voor autobenzine en 25 en 170 °C voor vliegtuigbenzine. Benzine bevat benzeen (<1-4%). Naast lood kunnen tal van andere additieven voorkomen (IARC, 1989b).

Relevante route van blootstelling bij bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

De IARC heeft onlangs geconcludeerd dat benzine mogelijk carcinogeen is voor mensen. Deze conclusie is gebaseerd op basis van beperkte aanwijzingen voor carcinogeniteit van ongelode autobenzine in proefdieren zonder aanwijzingen voor carcinogeniteit in de mens. Bovendien is in overweging genomen dat er beperkte aanwijzingen zijn voor carcinogeniteit van naphtha in proefdieren en dat benzeen carcinogeen is voor de mens (IARC, 1989b).

In mannelijke ratten induceerde ongelode benzine (2% benzeen) niertumoren (IARC, 1989b). Dit effect moet echter beschouwd worden als specifiek voor de mannelijke rat: ongelode benzine veroorzaakt α_{2u} -globuline nierziekte (nephropathie), een syndroom dat veroorzaakt wordt door binding van stoffen aan endogeen gevormd α_{2u} -globuline en kan leiden tot renale cel proliferatie en de vorming van neoplastische veranderingen. Het eiwit α_{2u} -globuline wordt in de mens niet aangemaakt (Swenberg et al., 1989). De inductie van nierziekte en daaraan gerelateerde niertumoren door ongelode benzine in de mannelijke rat wordt daarom niet relevant geacht voor de mens.

In muizen induceerde ongelode benzine (2% benzeen) levertumoren. Een significante toename van het totaal aan adenomas en carcinomas in de lever werd alleen gevonden in de vrouwelijke muizen (IARC, 1989b). De betreffende muizenstam kent een hoge achtergrondincidentie van levertumoren.

De gegevens met betrekking tot de genotoxiciteit zijn niet eenduidig. Ongelode benzine induceerde DNA-herstel-synthese in vitro en in vivo, maar geen genmutaties in vitro of chromosoomaberraties in vivo. Gelode benzine was positief in een somatische mutatietest in Drosophila melanogaster. DMSO extract van benzine was negatief in een Ames/Salmonellatest, maar positief in een genmutatietest met muizencellen (IARC, 1989b). Geconcludeerd moet worden dat er onvoldoende aanwijzingen zijn op benzine als genotoxisch carcinogeen voor de mens te beschouwen en dat deze groep van verbindingen kan worden geevalueerd op basis van een drempelwaarde voor toxiciteit.

Bij de mens staan vooral de effecten op het centrale zenuwstelsel, longen, huid en ogen op de voorgrond bij acute intoxicaties. In vrijwilligers werden lichte effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen na blootstelling aan concentraties benzine tussen 2100 en 8400 mg/m³ (tijdsduur niet opgegeven). In een andere studie met vrijwilligers werd oogirritatie waargenomen bij blootstelling vanaf 600 mg/m³ gedurende 30 minuten.

Effecten na chronische blootstelling van de mens aan benzine zijn moeilijk los te zien van additionele blootstelling aan bijvoorbeeld lood en benzeen. Er zijn weinig algemene toxiciteitsstudies in proefdieren voorhanden ter bepaling van een geen-effect-niveau. De meeste dierexperimentele studies richten zich op het verschijnsel nefropathie (nierziekte) in mannelijke ratten, welke zoals hierboven besproken niet relevant geacht wordt voor de mens. In een korte-termijn-inhalatiestudie met ratten werden lokale effecten op het longparenchym waargenomen, en wel interstitiële fibrose, alveolaire collaps en degeneratieve veranderingen, na blootstelling aan 300 mg gelode benzine (0,45 g/l tetraethyllood)/m³ gedurende 12 weken, 8 uur/dag en 5 dagen/week. In vrouwelijke ratten werden geen nadelige effecten gevonden na chronische blootstelling aan concentraties ongelode benzine tot 6170 mg/m³, 6 uur/dag en 5 dagen/week (IARC, 1989). Op basis van de chronische studie kan een NOAEL geschat worden op groter of gelijk aan 6170 mg/m³, wat equivalent is aan 1100 mg/m³ voor continue blootstelling. Ervan uitgaand dat de afwezigheid van schadelijke lange-termijneffecten onafhankelijk is van het feit of de inname oraal dan wel inhalatoir plaatsvindt en met toepassing van een veiligheidsfactor 100 kan een TDI van minimaal 3,1 mg/kg l.g./dag worden afgeleid.

Voor inhalatoire blootstelling met route-specifieke effecten kan een toxicologische advieswaarde worden afgeleid uit de enige beschikbare dierproeven waarbij effecten op de longen zijn gevonden bij semi-chronische blootstelling aan 300 mg/m³, wat equivalent is aan 71 mg/m³ voor continue blootstelling. Aannemend dat deze concentratie een LOAEL is en met toepassing van een veiligheidsfactor van 1000 (een factor 10 extra bij ontbreken van een NOAEL, geen accumulerende effecten te verwachten) wordt de TCL in lucht 0,071 mg/m³ (IARC, 1989b).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

De orale blootstelling zal te verwaarlozen zijn. Gegevens over de blootstelling aan benzinedampen van de mens in de buitenlucht zijn alleen beschikbaar voor de omgeving van benzinestations. De concentratie elders in de buitenlucht wordt verwaarloosbaar geacht.

CONCLUSIES

TDI	: 3,1	mg/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling	: 0	mg/kg l.g./dag
TCL	: 0,071	mg/m ³ .

VIIb CYCLOHEXANON

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Met cyclohexanon is een chronische toxiciteitsproef annex carcinogeniteitsproef uitgevoerd in rat en muis met toediening aan het drinkwater gedurende 104 weken. Groeivertraging en verhoogde mortaliteit waren de enige waargenomen toxische effecten in deze proef; de NOAEL was 6500 mg/liter bij de rat (dit is equivalent met 462 mg/kg l.g./dag). In de rat werd geen verhoogde tumorincidentie gevonden. In de muis was bij het op één na hoogste doseringsniveau (bij het hoogste doseringsniveau was er hoge sterfte) de incidentie van een voor de betreffende muizenstam gebruikelijke soort tumoren licht verhoogd (US-EPA, 1988c; Lijinski & Kovatch, 1986; IARC, 1989a). De IARC (1989a) concludeerde op basis van deze gegevens dat er inadequaat bewijs is voor carcinogeniteit in proefdieren. Humane carcinogeniteitsgegevens ontbreken. De totaalevaluatie van de IARC leidde tot de conclusie dat cyclohexanon niet klassificeerbaar is voor wat betreft carcinogeniteit voor de mens (IARC, 1989a). Het beschikbare mutageniteitsonderzoek is relatief schaars. De IARC (1989a) geeft een overzicht van de beschikbare resultaten (de originele publicaties van de betreffende studies, uitgevoerd in Egypte en Frankrijk, zijn niet te achterhalen). Cyclohexanon veroorzaakt chromosoomafwijkingen en ploëdieveranderingen in humane cellen in vitro en in ratten in vivo. In humane cellen in vitro werden ook genmutaties waargenomen. In bacteriën werden geen mutaties waargenomen (IARC, 1989a). De bovengenoemde orale chronische proef kan dienen als basis voor het vaststellen van een voorlopige orale norm. Uit een NOAEL van 462 mg/kg l.g./dag kan met een veiligheidsfactor van 100 een TDI van 4,6 mg/kg l.g./dag berekend worden. Inhalatoire gegevens zijn relatief schaars. In een semichronische inhalatiestudie uit 1943 werd bij konijnen nog een licht effect op lever en nieren waargenomen bij de laagste geteste concentratie van 760 mg/m³ (toegediend 6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 13 weken; omgerekend naar continue expositie is dit 136 mg/m³) (Krasavage et al., 1982; Anoniem, 1983). In een experiment uit 1943 trad bij de mens na acute expositie (3

tot 5 minuten) aan $\geq 200 \text{ mg/m}^3$ irritatie van de luchtwegen op terwijl 100 mg/m^3 wordt aangemerkt als de 'lowest objectionable concentration' (Krasavage et al., 1982; Anoniem, 1983). Twee inhalatoire teratogeniteitsstudies in de rat zijn van recentere datum. Cyclohexanon was niet teratogeen in deze proeven. De NOAEL uit deze experimenten was 2000 mg/m^3 (toegediend 7 uur/dag) (US-EPA, 1988c; Samimi et al., 1989). Op basis van de het laagste waargenomen effectniveau voor semichronische expositie van 136 mg/m^3 kan met behulp van een veiligheidsfactor van 1000 een advieswaarde voor continue blootstelling berekend worden van $136 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Voor cyclohexanon worden geurdrempels vanaf $210 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ gerapporteerd (van Gemert & Nettenbreijer, 1977).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Aangenomen wordt dat onder normale omstandigheden de dagelijkse blootstelling aan cyclohexanon verwaarloosbaar is.

CONCLUSIE

TDI	:	4,6 mg/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling	:	0 mg/kg l.g./dag
TCL	:	136 $\mu\text{g/m}^3$.

VIIc FTALATEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging is oraal.

TOXICITEIT

Di(2-ethylhexyl)ftalaat is de meest uitgebreid onderzochte ftalaatester. In het algemeen kan gesteld worden dat ftalaatesters met een lange ketenlengte toxischer zijn dan die met een korte ketenlengte en dat ftalaatesters met een vertakte keten toxischer zijn dan die met een rechte keten. Gebaseerd op zeer veel literatuurgegevens kan voorlopig worden aangenomen dat de andere ftalaatesters dan DEHP even toxisch (diisononyl- en diisodecylftalaat) of minder toxisch zijn dan DEHP (zie onder meer Barber et al., 1987). De norm voor ftalaten zal voorlopig gebaseerd worden op de toxiciteit van DEHP.

Er zijn geen aanwijzingen voor een genotoxische aktiviteit van DEHP. In in vitro en in vivo mutageniteitsstudies vertoont DEHP in het algemeen negatieve resultaten. In chronische orale studies met muizen en ratten worden bij hoge doses in het dieet levertumoren waargenomen (JECFA, 1989). Dit effect berust niet op een genotoxisch werkingsmechanisme, maar wordt verondersteld verband te houden met de inductie van peroxisomale proliferatie in de lever. Bij doses die dit effect niet meer veroorzaken, worden ook geen tumoren meer geïnduceerd. De kennis van het werkingsmechanisme is echter nog steeds niet volledig (Stott, 1988). Voorts is dit effect op de lever (dier)soortafhankelijk; de muis en de rat zijn het meest gevoelig, de aap en de mens het minst. Naast deze effecten op de lever worden ook effecten op nieren en schildklier gerapporteerd (JECFA, 1989). Daarnaast veroorzaakt DEHP embryo-/fetotoxische en teratogene effecten bij blootstelling van zwangere proefdieren. Mannelijke dieren vertonen effecten op de testes en verminderde vruchtbaarheid (JECFA, 1989). Peroxisomale proliferatie in de lever lijkt het meest gevoelige effect van DEHP te zijn en de rat het meest gevoelige proefdier voor dit effect. In de rat zijn NOAELs gevonden van <3,5 mg/kg l.g./dag tot en met 70 mg/kg l.g./dag (Turnbull en Rodricks, 1985).

De NOAEL voor peroxisomale proliferatie in de rat wordt voorlopig vastgesteld op 50 mg DEHP/kg voer (US-NRC, 1986), equivalent aan 2,5 mg/kg

l.g./dag. Met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 kan een voorlopige TDI voor de mens berekend worden van 0,025 mg/kg l.g./dag. Het laatst genoemde getal is voorlopig, omdat onzekerheid bestaat over de meest gevoelige parameter voor de detectie van peroxisomale proliferatie.

De JECFA (1989) heeft geen norm vastgesteld voor orale blootstelling en stelde dat blootstelling van de mens aan DEHP zo laag mogelijk moet zijn.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

In de USA wordt de dagelijkse blootstelling aan DEHP via de voeding geschat op 200 μg (Anoniem, 1985). Getallen voor de maximale dagelijkse blootstelling in Engeland (Anoniem, 1987) bedragen voor DEHP 20 μg , voor dibutylftalaat 1900 μg (gem. 230 μg), voor dicyclohexylftalaat 1400 μg (gem. 120 μg), voor butylbenzylftalaat 1000 μg (gem. 70 μg), voor diethylftalaat 30 μg en voor diisodecylftalaat 20 μg .

In onderzoek van het CIVO zou een gemiddelde belasting met ftalaten van 0,5 mg/persoon/dag in Nederland zijn gemeten (Staarink, 1988b).

Het moet worden opgemerkt dat kinderen via sabbelen op spenen en speelgoed hoger belast kunnen zijn.

CONCLUSIE

TDI : 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): 7,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ l.g./dag

VIIId GEOXIDEERDE PAKS

Definitie: onder geoxideerde PAKs wordt verstaan de volgende groepen van PAK-derivaten: PAK-ketonen, PAK-carboxaldehyden, hydroxy-PAKs, PAK-zuuranhydrides en PAK-quinonen. Deze groepen van stoffen komen voor in uitlaatgassen van dieselmotoren; in totaal maken ze ongeveer 9 % van de vaste deeltjes in de uitlaatgassen uit (IARC, 1989c; US-NRC, 1983).

Relevante blootstellingsroute in geval van blootstelling: oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Voor geen van de bovengenoemde groepen stoffen (of voor representanten ervan) zijn er toxicologische gegevens. De proeven uitgevoerd met (extracten van) uitlaatgassen van dieselmotoren geven geen relevante informatie omdat deze naast geoxideerde PAKs een scala aan andere stoffen bevatten (onder andere metalen, PAKs, heterocyclische verbindingen, fenolen) zodat de in de betreffende proeven waargenomen effecten niet specifiek aan de geoxideerde PAKs toegeschreven kunnen worden.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Gegevens ontbreken geheel.

VIIe MINERALE OLIE

Definitie:

Minerale olie omvat alle raffinageproducten van ruwe olie voor zover die niet als brandstof gebruikt worden. Ze kunnen worden onderverdeeld in een aantal klassen op basis van toenemende graad van raffinage en behandeling. Daarnaast varieert de samenstelling met oorsprong van de ruwe olie. Chemisch gezien zijn het complexe mengsels van vertakte en onvertakte (cyclo)paraffinische en aromatische koolwaterstoffen met 15 of meer koolstofatomen en met kookpunten van ongeveer 300 tot meer dan 800 °C. De belangrijkste onzuiverheden zijn polycyclische aromatische koolwaterstoffen en lood, vooral in gebruikte oliën. Tal van additieven zijn mogelijk.

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging:
oraal.

TOXICITEIT

Een aanvaarbare dagelijkse inname voor hoog-geraffineerde minerale olie (food grade) is niet relevant voor gevallen van bodemverontreiniging.

De IARC heeft geconcludeerd dat er voldoende aanwijzingen zijn dat onbehandelde en licht-behandelde minerale olie carcinogeen is voor de mens: er zijn voldoende aanwijzingen uit dierproeven en uit de epidemiologie. Hoog-geraffineerde olie kon niet worden geclassificeerd met betrekking tot carcinogeniteit voor de mens: er zijn onvoldoende aanwijzingen uit dierproeven en uit de epidemiologie (IARC, 1984 en 1987). De conclusie luidt, dat blootstelling aan minerale olie van onduidelijke herkomst zoveel mogelijk vermeden dient te worden.

Er zijn geen studies die gebruikt kunnen worden voor een extrapolatie naar een aanvaardbaar risico op kanker.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens gevonden over de dagelijkse orale blootstelling aan minerale olie in het algemeen (niet hoog-geraffineerd). Aangenomen mag worden dat onder normale omstandigheden deze voor de algemene bevolking verwaarloosbaar is. In 1976 schatte de WHO (JECFA, 1976) dat de maximale

dagelijkse inname ten gevolge van de aanwezigheid van hoog geraffineerde minerale olie als voedseladditief 100 mg is (1,7 mg/kg l.g./ dag).

VII F PYRIDINE

Relevante blootstellingsroutes in geval van bodemverontreiniging: oraal en inhalatoir

TOXICITEIT

De toxicologische gegevens voor deze stof zijn schaars. De carcinogeniteit en mutageniteit zijn niet of onvoldoende onderzocht. In een orale 90-dagenstudie in de rat waren een toegenomen levergewicht en leverhypertrofie de meest gevoelige effecten; de NOAEL in deze proef was 1 mg/kg l.g./dag (laagste effectniveau: 10 mg/kg l.g./dag) (US-EPA, 1989f). Op basis van deze NOAEL heeft de EPA met gebruikmaking van een veiligheidsfactor van 1000 een TDI van 0,001 mg/kg l.g./dag vastgesteld (US-EPA, 1989f).

Inhalatoire studies ontbreken geheel. De geurdrempel voor pyridine zoals vrij recentelijk bepaald door TNO, bedraagt 0,12 mg/m³ (Don, 1986). De TCL kan hieraan gelijk gesteld worden.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Aangenomen wordt dat onder normale omstandigheden deze blootstelling verwaarloosbaar is.

CONCLUSIE

TDI	: 1	µg/kg l.g./dag
Dagelijkse blootstelling	: 0	µg/kg l.g./dag
TCL (geurdrempel)	: 0,12	mg/m ³ .

VIIg STYREEN

Relevante routes van blootstelling in geval van bodemverontreiniging zijn oraal en inhalatoir.

TOXICITEIT

Styreen wordt niet beschouwd als een stof met carcinogene en mutagene eigenschappen. Een TDI voor de mens en een toxicologische advieswaarde in de buitenlucht kan derhalve worden berekend op basis van een NOAEL uit toxiciteitsstudies (Heijna-Merkus et al., 1986).

Depressie van het centrale zenuwstelsel en lever- en/of nierschade zijn de voornaamste effecten. In een twee jaar durend oraal onderzoek met ratten, waarin de dieren styreen via het drinkwater kregen toegediend, was de no-effect level 125 mg styreen per liter drinkwater overeenkomend met 7,7 mg/kg l.g./dag voor de mannelijke dieren en 12 mg/kg l.g./dag voor de vrouwelijke dieren. Het laagste-effect-niveau in deze studie bedroeg 250 mg/l drinkwater en veroorzaakte vertraagde groei. Op basis van de NOAEL van 7,7 mg/kg l.g./dag in deze chronische studie kan met gebruikmaking van een veiligheidsfactor 100 een TDI van 0,077 mg/kg l.g./dag voor de mens worden berekend (Heijna-Merkus et al., 1986).

De WHO (JECFA, 1984) gebruikte een veiligheidsfactor 200 om vanuit dezelfde NOAEL een ADI te berekenen, maar geeft geen motivatie voor het gebruik van een factor 200 i.p.v. 100.

Gegevens over de effecten van styreen op de mens betreffen hoofdzakelijk effecten na inhalatoire blootstelling aan styreen dampen. De meest voorkomende symptomen zijn irritatie van neus, ogen, mond en bovenste ademhalingswegen en effecten op het centrale zenuwstelsel. Uit een zeer uitgebreide studie in werknemers kon een marginaal effect-niveau van 84 mg/m³ worden afgeleid. Gezien de marginale effecten en de blootstellingsduur van 8 uur/dag gedurende 5 dagen/week van beroepsmatig blootgestelde personen en gezien de variatie binnen een normale populatie, wordt een veiligheidsfactor van 100 gebruikt bij extrapolatie naar een TCL voor niet beroepsmatig blootgestelde personen. Op basis hiervan is een toxicologische advieswaarde in de buitenlucht voorgesteld van 0,8 mg/m³. De geurdrempel voor styreen, in verband met stankhinder, bedraagt 0,1 mg/m³ (Heijna-Merkus et al., 1986).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Dagelijkse inname via de buitenlucht ($0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) wordt geschat op $2 \mu\text{g}$ voor het merendeel van de Nederlandse bevolking. In voedingsmiddelen, vooral zuivelprodukten, verpakt in polystyreen of styreen bevattende copolymeren, kan styreen voorkomen. Bij een verbruik van 500 g zuivelprodukten per dag wordt de styreeninname op ca. $5 \mu\text{g}$ geschat. Inname ten gevolge van het verkeer wordt op 10-50 μg per dag geschat. De schatting voor totale dagelijkse inname voor een niet roker in een niet industrieel gebied bedraagt dus ca. $40 \mu\text{g}$ (~ ca. $0,6 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$).

De blootstelling via drinkwater is verwaarloosbaar. De gemiddelde extra inname voor een actieve roker bedraagt $500 \mu\text{g}$. Ook door passief roken is inname van enkele microgrammen per dag mogelijk. Mensen woonachtig in de buurt van styreen verwerkende industriën kunnen tot maximaal $400 \mu\text{g}$ styreen per dag opnemen (Heijna-Merkus et al., 1986).

CONCLUSIE

TDI : 77 $\mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

Dagelijkse blootstelling (gemiddeld): $0,6 \mu\text{g}/\text{kg l.g.}/\text{dag}$

TCL : 800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

VIIh TETRAHYDROFURAAN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: inhalatoir en oraal.

TOXICITEIT

De dierexperimentale studies zijn gebaseerd op inhalatoire inname, slechts enkele acute studies zijn gebaseerd op orale inname. De slijmvliezen van ogen en ademhalingsorganen en het centraal zenuw stelsel zijn de kritieke organen bij blootstelling aan THF. In hoge concentraties heeft THF een narcotische werking (WGD, 1990).

De mutageniteitstesten met THF zijn uniform negatief (WGD, 1990). Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot de carcinogeniteit van THF. Aangenomen wordt dat THF geëvalueerd kan worden op basis van een NOAEL.

Ratten die gedurende 12 weken inhalatoir werden blootgesteld aan THF (5 dagen/week, 4 uur/dag) toonden dosis-gerelateerde intoxicatieverschijnselen. Bij 14750 mg/m³ werden gewichtsafname en schade aan luchtwegslijmvliezen gevonden, evenals een aanwijzing voor een leverfunctiestoornis. Ook 2950 mg/m³ veroorzaakte, gezien de serumtesten, een leverfunctiestoornis. Bij 590 mg/m³ werd irritatie van het luchtwegepitheel gevonden. Bij 295 mg/m³ werden geen effecten meer gevonden (Katahira et al., 1982).

De cilia in de luchtweg blijken na een blootstelling aan 738 mg/m³ THF morfologisch te zijn veranderd, de verandering is groter naarmate de concentratie hoger is. Depressie van de ciliaire activiteit wordt al gevonden bij 295 mg/m³ (WGD, 1990).

Muizen en ratten die gedurende 13 weken inhalatoir werden blootgesteld aan THF toonden bij 14750 mg/m³ effecten op het centraal zenuwstelsel (ataxie), organen (grootte, gewicht) en waren in staat van narcose zowel bij 14750 als bij 5310 mg/m³. Bij 1770 mg/m³ werden geen effecten meer gevonden (Chhabra et al., 1990).

In reproductie studies wordt geen aanwijzing gevonden voor een teratogene werking van THF. De Duitse MAK-waarde is gesteld op 590 mg/m³, hetgeen gebaseerd is op klachten die betrekking hebben op de geur en niet op de NOAEL in dierproeven die volgens de "Deutsche Forschungsgemeinschaft (1988)" 2950 mg/m³ bedraagt. Ook door de Werkgroep van Deskundigen (WGD, 1990) wordt een NOAEL van 2950 mg/m³ genomen om tot een "beroepsmatige

blootstellingslimiet" van 295 mg/m^3 te komen als tijdgewogen gemiddelde over 8 uur (veiligheidsfactor 10).

Op basis van de dierstudies lijkt 295 mg/m^3 de NOAEL te zijn (5 dagen/week en 4 uur/dag). Met deze waarde wordt de TDI berekend. Voor de extrapolatie naar de mens vanuit deze korte-termijn studie wordt een veiligheidsfactor van 1000 genomen. Hieruit volgt een TCL van $0,035 \text{ mg/m}^3$ (7 dagen/week en 24 uur/dag). Aannemend dat gelijke hoeveelheden van de stof eenzelfde effect hebben, of de inname nu oraal dan wel inhalatoir plaatsvindt, en een biologische beschikbaarheid van 1 voor beide routes, volgt hieruit een TDI van $10 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$.

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Tetrahydrofuraan wordt voornamelijk als oplosmiddel gebruikt. De meest waarschijnlijke blootstellingsroute voor de mens is de inhalatoire route.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor orale of inhalatoire blootstelling maar de orale blootstelling zal verwaarloosbaar zijn. De geurdrempel ligt tussen de 59 en de 147 mg/m^3 (WGD, 1990).

CONCLUSIE

TDI : $10 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

Dagelijkse blootstelling : $0 \text{ } \mu\text{g/kg l.g./dag}$

TCL : $35 \text{ } \mu\text{g}/^3$

VIII TETRAHYDROTHIOFEEN

Relevante route van blootstelling in geval van bodemverontreiniging: inhalatoir en oraal.

TOXICITEIT

Er zijn heel weinig gegevens beschikbaar van tetrahydrothiofeen (THT). Behalve de acute orale LD₅₀-waarde (= 2,450 mg/kg l.g.) in de rat, zijn de gegevens gebaseerd op inhalatie-proeven in dieren. THT blijkt niet mutageen in een Ames test met *Salmonella typhimurium* en *Escherichia coli*, er werd geen informatie gegeven over het al dan niet aanwezig zijn van metabole activatie (ITC/USEPA, 1982).

THT-dampen hebben een sterk irriterende werking op huid en slijmvliezen. Symptomen na een THT-intoxicatie zijn hoofdpijn, duizelig- en misselijkheid en een gevoel van algehele malaise. Bij chronische blootstelling treden gedragsstoornissen en leverschade op. In een experiment met katten die inhalatoir aan THT werden blootgesteld werd een hyperactiviteit gevonden. In hele hoge doses heeft THT een narcotische werking. In een chronische inhalatietest met muizen die gedurende 6 maanden, 2 uur per dag, blootgesteld waren aan 3 mg THT/liter lucht (= 810 ppm), werden leverfunctiestoornissen gevonden. Verder werden gedragsstoornissen (hyperactiviteit) gedurende de blootstelling gezien, gevolgd door een 2 uur durende depressie. Na 3,5 maanden tradt bij de onderzoeksdieren een vermindering op in de gewichtstoename (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1988).

DAGELIJKSE BLOOTSTELLING

Omdat THT een zeer sterke onaangename geur heeft, wordt deze stof vooral gebruikt als "alarmstof" (< lppm) in giftige gassen waardoor de meest waarschijnlijke blootstellingsroute voor de mens de inhalatoire route zal zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor orale of inhalatoire blootstelling, maar de orale inname zal verwaarloosbaar zijn.