

RIVM rapport 529102 011

**Metaalniveau's in volwassenen in Nederland,  
1997**

D.C.M. Fiolet, R. Ritsema, C.E.J. Cuijpers

november 1999

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie Gezondheidszorg, in het kader van project 529102, Monitoring contaminanten in voedsel en drinkwater, mijlpaal metaalniveau's in volwassenen.

## Abstract

Within the scope of the surveillance program 'Man, Nutrition and the Environment, research is performed concerning the exposure of the Dutch population to several contaminants. The objective of the surveillance program is to assess the body burden of non-occupationally exposed adults. The present report describes levels of toxic metals (lead, mercury, cadmium, inorganic arsenic) measured in 1997 in blood and urine of 300 Dutch adults. For all metals reference values have been established. In case of lead and cadmium trends in time have been examined. Determinants which might be associated with measured concentrations, like age, sex and lifestyle factors, have been extensively looked at.

Results of the present study demonstrate that since the late seventies, blood-lead levels have substantially declined. No drop in cadmium-urine concentrations could be detected in the last decade. A quarter of the research population has blood-lead levels above the value which can result in biochemical changes ( $> 50 \mu\text{g/L}$ ). About two percent of the population has a blood-lead level which may induce a small rise in blood pressure ( $> 100 \mu\text{g/L}$ ). The significance of both effects for public health is not clear yet. Metalconcentrations as measured in this study were comparable with concentrations measured in other (European) countries. Age and sex are determining factors for both blood-lead and mercury-, cadmium- and inorganic arsenic-urine levels. Smoking causes a significant rise in the body burden of lead and cadmium. Moreover, the consumption of alcohol contributes to higher blood-lead levels, the amount of amalgam fillings contributes to higher mercury-urine levels and consumption of fish to higher inorganic arsenic levels.

The present research yields reference values for the body burden of toxic metals of the non-occupationally exposed adult Dutch population. These values can be used as background levels in case of disasters, in order to judge the exposure with these chemicals in groups at risk.

Furthermore, the established reference values make it possible to study future trends in exposure with toxic metals.

## Voorwoord

De auteurs willen hierbij alle mensen bedanken, die hebben meegewerkt aan de opzet en uitvoering van het metalenonderzoek. Allereerst bedanken we de CZE-medewerkers van het MORGEN-project (met name Jantine Steenbrink, Birgit Koopman en Lydia van Rhenen), die hebben geholpen bij de voorbereidingen en uitvoering van het metalenonderzoek. De medewerkers van het Cryolaboratorium die gedurende enkele maanden hebben gezorgd voor de opvang van de monsters bij binnenkomst op het RIVM, willen we eveneens bedanken. Voor haar waardevolle hulp bij de uitvoering van het onderzoek bedanken we Jantine Willighagen-Huijgen en voor de uitvoering van de statistische analyses Caroline Ameling.

Naast de RIVM-medewerkers, gaat onze dank uit naar de GGD-medewerkers op de peilstations. Naast hun drukke werkzaamheden voor het MORGEN-project hebben zij toch nog tijd kunnen vrijmaken voor de extra werkzaamheden van het metalenonderzoek.

Tenslotte willen we alle deelnemers aan het MORGEN-onderzoek bedanken, die ondanks het uitgebreide lichamelijke onderzoek voor MORGEN, toch ook nog wilden deelnemen aan het metalenonderzoek.

# Inhoud

<b>SAMENVATTING</b>	<b>6</b>
<b>LIJST VAN AFKORTINGEN</b>	<b>7</b>
<b>1. INLEIDING</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Bewakingsprogramma Mens, Voeding &amp; Milieu</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Doelstelling van het metalenonderzoek</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Biologische monitoring van metalen</b>	<b>9</b>
1.3.1 Lood	9
1.3.2 Kwik	10
1.3.3 Cadmium	11
1.3.4 Arseen	11
<b>2. METHODEN</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Onderzoekspopulatie</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Monsterverzameling en -behandeling</b>	<b>13</b>
2.2.1 Urine	13
2.2.2 Bloed	14
<b>2.3 Chemische analyses</b>	<b>14</b>
2.3.1 Lood	14
2.3.2 Kwik	14
2.3.3 Cadmium	15
2.3.4 Arseen	15
2.3.5 Creatinine	15
<b>2.4 Statistische analyses</b>	<b>16</b>
<b>3. RESULTATEN</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Onderzoekspopulatie</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Verdelingen en correlaties</b>	<b>20</b>
<b>3.3 Regressie analyses</b>	<b>24</b>
<b>3.4 Referentie intervallen</b>	<b>27</b>
<b>4. DISCUSSIE</b>	<b>32</b>
<b>4.1 Onderzoekspopulatie</b>	<b>32</b>
<b>4.2 Lood</b>	<b>33</b>

---

<b>4.3 Kwik</b>	<b>36</b>
<b>4.4 Cadmium</b>	<b>37</b>
<b>4.5 Arseen</b>	<b>39</b>
<b>5. CONCLUSIES</b>	<b>42</b>
<b>LITERATUUR</b>	<b>45</b>
<b>BIJLAGE 1 Verzendlijst</b>	<b>49</b>
<b>BIJLAGE 2 Concentraties van de verschillende arseenspecies</b>	<b>50</b>
<b>BIJLAGE 3 Ligging meetwaarden t.o.v. detectielimieten</b>	<b>51</b>
<b>BIJLAGE 4 Metalenconcentraties in buitenlandse onderzoeken</b>	<b>52</b>

## Samenvatting

Binnen het project 'Monitoring contaminanten in voedsel en drinkwater' wordt door het RIVM, als onderdeel van het 'Bewakingsprogramma Mens, Voeding en Milieu', onderzoek verricht naar de blootstelling van de Nederlandse bevolking aan milieucontaminanten. De algemene doelstelling van het bewakingsprogramma is het in kaart brengen van de inwendige belasting van niet-beroepsmatig blootgestelde volwassenen. De huidige rapportage beschrijft in 1997 gemeten niveau's van toxische metalen (lood, kwik, cadmium, arseen) in bloed en urine van 300 volwassen Nederlanders. Voor alle gemeten metalen zijn referentiewaarden ('normaalwaarden') vastgesteld. In het geval van lood en cadmium is eveneens bekeken of gehalten zijn gedaald de afgelopen jaren. Daarnaast is uitgebreid aandacht besteed aan determinanten welke mogelijk geassocieerd zijn met de gemeten niveau's, zoals leeftijd, geslacht, leefstijlfactoren als roken en dergelijke.

Sinds eind jaren zeventig is in Nederland een sterk dalende trend in lood-bloedgehalten waarneembaar. In de lichaamsbelasting met cadmium lijkt zich geen daling te hebben voorgedaan. Een kwart van de onderzoekspopulatie heeft een lood-bloedwaarde boven de waarde waarbij biochemische veranderingen kunnen optreden. Ongeveer twee procent van de populatie heeft een lood-bloedwaarde die een geringe stijging in de bloeddruk tot gevolg kan hebben. De gezondheidkundige betekenis van beide effecten is echter onduidelijk. Cadmium-, kwik-, en anorganisch arseenconcentraties zoals gemeten in dit onderzoek lijken geen nadelige (gezondheids)effecten tot gevolg te hebben. De metalenconcentraties zoals gemeten in dit onderzoek zijn vergelijkbaar met concentraties in andere (Europese) landen. Geslacht en leeftijd zijn bepalende factoren voor zowel lood-bloed als kwik-, cadmium-, en anorganisch arseen-urine concentraties. Roken heeft een verhoogde lichaamsbelasting met lood en cadmium tot gevolg. Verder draagt alcoholconsumptie bij aan verhoogde lood-bloedwaarden, het aantal amalgaamvullingen tot verhoogde kwik-urinewaarden en is visconsumptie van invloed op anorganisch arseenconcentraties in urine.

Het huidige onderzoek levert referentiewaarden op voor de lichaamsbelasting met toxische metalen voor niet-beroepsmatig blootgestelde volwassen Nederlanders. Deze waarden kunnen worden gebruikt als achtergrondniveau's bij calamiteiten, teneinde een uitspraak te kunnen doen over belasting van risicogroepen. Daarnaast kunnen, met behulp van de vastgestelde referentiewaarden, ook in de toekomst trends in de lichaamsbelasting worden onderzocht.

## Lijst van afkortingen

AAS	Atomaire Absorptie Spectrometrie
AFS	Atomaire Fluorescentie Spectrometrie
As <sub>anorg</sub>	Anorganisch arseen (As <sup>III</sup> + As <sup>V</sup> )
As <sub>anorg</sub> /M	Anorganisch arseen + metabolieten (MMA en DMA)
AsB	Arsenobetaine
BMI	Body Mass Index (=gewicht/lengte <sup>2</sup> )
CZE	Centrum voor Chronische Ziekten Epidemiologie
DMA	Dimethylarsinezuur
GGD	Gemeentelijke Gezondheidsdienst
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MIE	Afdeling Milieu-epidemiologie
MMA	Monomethylarsinezuur
MORGEN	Monitoring van Risicofactoren en Gezondheid in Nederland
LAC	Laboratorium voor Anorganisch-Analytische Chemie
LEO	Laboratorium voor Effectenonderzoek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SES	Sociaal-economische status

# 1. Inleiding

## 1.1 Bewakingsprogramma Mens, Voeding en Milieu

Binnen het project 'Monitoring contaminanten in voedsel en drinkwater' wordt door het RIVM, als onderdeel van het 'Bewakingsprogramma Mens, Voeding en Milieu', onderzoek verricht naar de blootstelling van de Nederlandse bevolking aan milieucontaminanten. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de afdeling Milieu-Epidemiologie (MIE) in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ).

De algemene doelstelling van het bewakingsprogramma is het in kaart brengen van de inwendige belasting van de niet-beroepsmatig blootgestelde Nederlandse bevolking met lichaamsvreemde stoffen. Onderzoek in het kader van het programma, dient om een vinger aan de pols te houden met betrekking tot trends in belasting. Tevens worden achtergrondniveau's vastgesteld, teneinde uitspraken te kunnen doen over de belasting van risicogroepen bij milieu-incidenten [Drijver et al., 1988]. Binnen het bewakingsprogramma zijn enkele prioritaire stoffen vastgesteld, waarvan monitoring van de lichaamsbelasting zinvol en haalbaar wordt geacht (toxische metalen, nitraten, oplosmiddelen, organochloorverbindingen en weekmakers). De prioritering is uitgevoerd op basis van criteria als algemeen voorkomen in het milieu, stabiliteit van de stof, kennis over de relatie tussen uitwendige blootstelling en interne belasting en betrouwbaarheid van de meetmethoden [Drijver et al., 1988]. Binnen het RIVM-monitoringsproject zijn al sinds begin jaren 70 niveau's (en determinanten) van organochloorverbindingen (OCV's) in moedermelk onderzocht [Greve & Van Zoonen, 1990; Liem & Cuijpers, 1996; Albers et al, 1996; Cuijpers et al., 1997]. De huidige rapportage beschrijft de resultaten van onderzoek naar niveau's van (toxische) metalen in urine en bloed van volwassen Nederlanders (metalenonderzoek).

## 1.2 Doelstelling van het metalenonderzoek

De doelstelling van het metalenonderzoek is het in kaart brengen van de lichaamsbelasting van de Nederlandse bevolking met (toxische) metalen, door middel van trend metingen voor cadmium (Cd) en lood (Pb) en referentiemetingen voor kwik (Hg) en arseen (As).

Dit heeft geleid tot de volgende specifieke vraagstellingen:

1. *wat is de huidige lichaamsbelasting van de Nederlandse bevolking met de (toxische) metalen lood, kwik, cadmium en arseen?*
2. *welke factoren (potentiële determinanten) zijn gerelateerd aan de gemeten concentraties?*
3. *hoe verhouden de gemeten gehalten zich tot:*
  - a. *(indien aanwezig) eerdere meetwaarden in Nederland?*
  - b. *meetwaarden in andere landen?*
  - c. *(indien voorhanden) gezondheidkundig relevante waarden?*



## 1.3 Biologische monitoring van metalen

De metalen lood, kwik, cadmium en arseen komen door verwerking van gesteenten, van nature in kleine concentraties in het milieu voor. Menselijke activiteiten zijn echter grotendeels verantwoordelijk voor de grote hoeveelheden waarin deze metalen voorkomen in het milieu. Blootstelling van de mens aan metalen kan worden bepaald door het vaststellen van concentraties in de lucht, voedsel en water. Een nadeel is dat op deze manier slechts één blootstellingsroute wordt beschouwd. Blootstelling via verschillende routes leidt tot een bepaalde concentratie in het lichaam, de lichaamsbelasting of body burden. Indicatoren als concentraties in bloed of urine (biomarkers) kunnen een impressie van de blootstelling via meerdere routes geven, gedurende een bepaalde tijdsperiode.

### 1.3.1 Lood

Naast natuurlijke bronnen van loodemissie (zoals vulkanische uitbarstingen), komt lood in het milieu door mijnbouw en het smelten van looderts en loodbevattende materialen. Lood wordt vervolgens op grote schaal toegepast in batterijen, kabels, pigmenten, soldeer, staalproducten, drinkwaterleidingen, afsluitdoppen van alcoholische dranken en tenslotte als additief in benzine. Mensen worden (niet-beroepsmatig) blootgesteld aan lood door inhalatie van uitlaatgassen, industriële emissie en tabaksrook, via de voeding (producten in blik, boerenkool) en in sommige gevallen door drinkwater afkomstig uit (nog niet-gesaneerde) loden drinkwaterleidingen [WHO, 1995; Van Loon et al., 1998]. Bij kinderen kan bodem-ingestie een belangrijke bijdrage leveren aan de loodbelasting [Drijver et al., 1988]. Voeding is de belangrijkste bron van blootstelling. In 1994 bedroeg de gemiddelde loodname vanuit voeding in Nederland 18 µg/dag [Van Loon et al., 1998]. Vanuit de lucht was dit slechts 0,4 µg/dag<sup>1</sup> (1995). De resorptie (opname) van lood in het maag-darm kanaal verschilt echter van de respiratoire resorptie. Vanuit de voeding wordt lood voor 10% opgenomen door het lichaam (50% voor zuigelingen). De opname vanuit lucht bedraagt 50% (voor alle leeftijdsgroepen) [WHO, 1995].

Lood wordt snel opgenomen in het bloed en in 'soft tissues'. Deze 'snelle' opname wordt gevolgd door een langzame distributie naar het botweefsel waar lood accumuleert. De halfwaardetijd van lood in bloed is ongeveer 5 weken (28-36 dagen) [WHO, 1995]. De loodconcentratie in bloed (Pb-B) is de meest gebruikte biomarker voor blootstelling. Concentraties in urine zijn minder betrouwbaar. Tevens is minder informatie beschikbaar over de relatie met blootstelling en effecten [Gerhardsson & Skerfving, 1996]. Vanwege een voortdurende mobilisatie vanuit botweefsel naar het bloed, is het niet mogelijk om met behulp van Pb-B waarden een onderscheid te maken tussen lage, chronische blootstelling of hoge piekblootstellingen.

Vanwege de vele blootstellingsverlagende maatregelen (invoering loodvrije benzine, sanering loden drinkwaterleidingen), zijn Pb-B waarden in niet-beroepsmatig blootgestelde personen sterk gedaald

---

<sup>1</sup> uitgaande van een jaargemiddelde loodconcentratie van 0,02 µg/m<sup>3</sup> in 1995 [RIVM, 1998] en een ademhalingsvolume van 20 m<sup>3</sup>/dag

de afgelopen jaren. Gerapporteerde achtergrondwaarden zijn daardoor afhankelijk van het jaar van monstername.

Bij Pb-B waarden van 100 µg/L of hoger kan bij kinderen neurologische of cognitieve schade ontstaan. Bij volwassenen kunnen dergelijke waarden een negatief effect hebben op de bloedaanmaak en een lichte (niet gezondheidskundig relevante) verhoging van de bloeddruk tot gevolg hebben [WHO, 1995; Gezondheidsraad, 1997]. De Gezondheidsraad stelt echter, dat niet met zekerheid een waarde is aan te geven waarbeneden geen nadelige gezondheidseffecten te verwachten zijn.

### 1.3.2 Kwik

Kwik komt in drie vormen voor in het milieu: elementair kwik (kwikdamp), anorganische kwikverbindingen en organische kwikverbindingen (bv. methykwik). Alle vormen zijn toxisch, organisch kwik echter het meest. Verontreiniging van het milieu door menselijke activiteiten treedt o.a. op bij mijnbouw, verbranding van fossiele brandstoffen en bij goudwinning. Kwik wordt eveneens in grote hoeveelheden gebruikt in de chlooralkali-industrie, in de elektrische industrie en bij de productie van thermometers, barometers en batterijen. Tenslotte wordt kwik toegepast in tandheelkundige restauratiematerialen (amalgaam vullingen). De algemene bevolking is voornamelijk blootgesteld aan kwik via amalgaam vullingen (anorganisch kwik) en door voeding (zowel organisch als anorganisch kwik) [WHO, 1991]. In groenten, graanproducten, schaal- en schelpdieren kwamen in 1993 niveau's voor die de Nederlandse Warenwetnorm benaderen. In avocado's werd de norm in 1993 (10 µg/kg nat gewicht) overschreden, waarschijnlijk vanwege het relatief hoge vet- en lage watergehalte [Slooff et al., 1994].

De resorptie van anorganisch kwik in het maag-darmkanaal is laag en wordt geschat op ongeveer 7% [WHO, 1991]. Daarentegen wordt organisch kwik bijna volledig (>90%) geresorbeerd uit voeding [Slooff et al., 1994]. De respiratoire resorptie van kwik is ongeveer 80%. Kwik wordt na orale opname grotendeels opgeslagen in de nieren. Omdat een deel van het kwik slechts zeer langzaam wordt uitgescheiden, treedt accumulatie op [WHO, 1991]. De kwik-concentratie in urine (Hg-U) is evenredig aan de concentratie in de nier en een afspiegeling van zowel recente piekblootstelling als langdurige lage blootstelling. Bij chronische blootstelling zijn de nieren het kritische orgaan. De Hg-U concentratie is daarom bruikbaar voor risico-evaluaties [Gerhardsson & Skerfving, 1996]. Vanwege een verschillend metabolisme in het lichaam, weerspiegelt de kwikconcentratie in urine voornamelijk elementair kwik en de anorganische kwikverbindingen. In niet-beroepsmatig blootgestelde personen ligt de Hg-U concentratie in het algemeen tussen de 0,5 en 2,0 µg/l (≈ 0,5-2,0 µg/g creatinine) [WHO, 1991; IUPAC, 1995]. Concentraties hoger dan 10 µg/g creatinine worden zelden aangetroffen [Gerhardsson & Skerfving, 1996].

Bij hoge, acute blootstelling zijn effecten op het centrale zenuwstelsel, zoals tremor en verhoogde prikkelbaarheid het meest voorkomend. Bij langdurige blootstelling aan lage concentraties, zijn slechts subtiele effecten zoals proteïnurie (aanwezigheid teveel eiwitten in de urine) beschreven [WHO, 1991]. De geschatte drempelwaarde voor het optreden van effecten (proteïnurie) is een Hg-U concentratie van 50 µg/g creatinine. Over effecten bij lagere blootstellingsniveau's zijn geen betrouwbare gegevens bekend (WHO, 1991; ATSDR, 1997a).

### 1.3.3 Cadmium

Cadmium komt vrij bij de winning en verwerking van fosfaat- en zinkerts en bij het produceren en verwerken van cadmium-houdende producten (o.a. Ni-Cd accu's en batterijen, pigmenten). Niet-beroepsmatige blootstelling aan cadmium vindt grotendeels plaats via de voeding (orgaanvlees, graanproducten, schelpdieren) en tabak. In enkele gebieden in Nederland zijn lokaal sterk verhoogde cadmiumconcentraties in de bodem aanwezig (bijv. in de Kempen, Noord-Brabant, bodemverontreiniging door zinksmelterijen) [Kreis, 1992]. De consumptie van op deze gronden zelfgeteelde gewassen kan de dagelijkse inname verhogen. Cadmium wordt na blootstelling grotendeels opgeslagen in de lever en in de nieren en accumuleert in deze organen met toename van de leeftijd. De biologische halfwaardetijd van cadmium is extreem lang (7 jaar in de lever, 17 jaar in de nieren) [WHO, 1992].

Cadmiumconcentraties in bloed, urine, feces, lever, nieren en in haar, worden gebruikt als biomarker voor blootstelling. Bloed-cadmium (Cd-B) waarden zijn indicatief voor recente blootstelling en worden vaak gebruikt als biomarker voor (hoge) piekbelastingen (ATSDR, 1997b). In afwezigheid van hoge piekbelastingen (zoals wordt verondersteld in de onderzoekspopulatie), is de hoeveelheid cadmium in de urine (Cd-U) gerelateerd aan de hoeveelheid cadmium opgeslagen in het lichaam ('body burden'). De Cd-U waarde is, in tegenstelling tot de Cd-B waarde, meer een maat voor langdurige (achtergronds) blootstelling [WHO, 1992].

Bij niet-rokers is de Cd-U concentratie in het algemeen lager dan 1 µg/g creatinine. In de urine van rokers is deze concentratie enkele malen hoger [Gerhardsson & Skerfving, 1996]. De nieren zijn het doelorgaan voor toxische effecten die zich bij langdurige blootstelling het snelst manifesteren (verhoogde uitscheiding van eiwitten). De drempelwaarde voor niertoxiciteit ligt tussen de 4 en 6 µg Cd/g creatinine [Gezondheidsraad, 1995].

### 1.3.4 Arseen

Arseen komt onder meer vrij bij het smelten van koper- en looderts. Arseen wordt daarnaast gebruikt in de houtverduurzaming en toegepast in elektronische apparatuur [Rijsdorp & Van de Naald, 1989]. In het verleden zijn arseenverbindingen toegepast in pesticiden. In sommige plaatsen in Nederland bevinden zich in de bodem van nature verhoogde arseenconcentraties [Van den Hazel et al., 1993]. Niet-beroepsmatige blootstelling vindt voornamelijk plaats via de voeding (vis, schaal- en schelpdieren, zeewier). In wijn en tabak kunnen resten voorkomen van arseen bevattende pesticiden [Christensen, 1995]. De inname via drinkwater en buitenlucht is verwaarloosbaar in Nederland [Rijsdorp & Van de Naald, 1989].

In het milieu komen zowel organische als anorganische arseenverbindingen voor. De meest voorkomende organische arseenverbinding is arsenobetaine (AsB). Deze verbinding is nauwelijks toxisch. Anorganisch arseen komt voor in een trivalente ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), en een pentavalente ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) vorm en is zeer toxisch. In het lichaam worden de anorganische componenten na inname gemethyleerd tot MMA (10-20% van het anorganische arseen) en tot DMA (60-80% van het anorganische arseen). De rest verlaat ongemethyleerd het lichaam. De gemethyleerde verbindingen vertonen een intermediaire toxiciteit.

Een groot deel van het via visproducten ingenomen arseen, bestaat uit AsB. Visconsumptie leidt echter ook tot een verhoogde uitscheiding van anorganisch arseen en DMA [Mürer et al., 1992; Ritsema et al., 1998].

De eliminatie van arseen uit het lichaam vindt snel, tot hooguit drie dagen na blootstelling, plaats. Langdurige blootstelling leidt tot een evenwichtsconcentratie, waarna accumulatie in het lichaam kan plaatsvinden [Gerhardsson & Skerfving, 1996]. Als biomarker voor blootstelling worden de concentraties in urine, bloed en haar gebruikt. De biologische halfwaardetijd van arseen in bloed is zeer kort (enkele uren). Arseen in bloed is hierdoor minder geschikt als biomarker. De arseenbepaling in haar is gevoelig voor externe contaminatie. De arseenconcentratie in urine is de meest voor de hand liggende biomarker voor blootstelling. Urine is de belangrijkste uitscheidingsroute voor arseen [WHO, 1981].

De totaal-arseen concentratie (organische en anorganisch) in de urine wordt na consumptie van voedingsmiddelen met hoge AsB concentraties (vis en visproducten), sterk gedomineerd door deze verbinding. Vanwege de verschillen in toxiciteit zijn de concentraties van de afzonderlijke arseenverbindingen relevanter dan de concentratie totaal-arseen in de urine.

Om onderscheid te kunnen maken, is het noodzakelijk om de verschillende verbindingen ('species') apart te meten met behulp van arseenspeciëatie [Ritsema et al., 1998].

In Europese landen ligt de concentratie van anorganisch arseen en zijn metabolieten in urine meestal beneden de 10 µg/l [Gerhardsson & Skerfving, 1998]. AsB-concentraties kunnen oplopen tot enkele honderden microgrammen per liter. Langdurige blootstelling kan leiden tot nadelige effecten op het perifere zenuwstelsel, het cardio-vasculaire systeem en het hemopoëtische (bloedvormende) systeem [Gerhardsson & Skerfving, 1996]. Anorganisch arseen-urine concentraties boven de 50 µg/l, duiden op een verhoogde (hoger dan normaal) blootstelling via voeding of lucht (inhalatie) [Gerhardsson & Skerfving, 1996]. Informatie over een directe relatie tussen anorganisch arseen concentraties in urine en (gezondheids)effecten is (nog) niet voorhanden.

## 2. Methoden

### 2.1 Onderzoekspopulatie

Op grond van de doelstelling van het metalen onderzoek, dient de onderzoekspopulatie een aselechte steekproef uit de algemene volwassen bevolking te zijn. Uit efficiency overwegingen is daarom aangesloten bij het 'sampling frame' van het MORGEN-project. Het MORGEN-project heeft als doel de gezondheidssituatie en het vóórkomen van risicofactoren te meten bij inwoners van drie gemeenten in Nederland (Amsterdam, Doetinchem en Maastricht), gedurende de periode 1993 tot en met 1997. Deelnemers vormen een aselechte steekproef, gestratificeerd naar leeftijd (tussen de 20 en 59 jaar) en geslacht, uit het bevolkingsregister van de genoemde gemeenten. Binnen het MORGEN-project worden gegevens verzameld met behulp van vragenlijsten en lichamelijk onderzoek. Tijdens een bezoek aan de GGD wordt bloed afgenomen, een algemeen lichamelijk onderzoek verricht en worden enkele specifieke metingen (zoals longfunctie-bepaling) uitgevoerd [Blokstra et al., 1999]. Methoden voor monsternamen ten behoeve van het metalenonderzoek binnen het MORGEN framework, zijn getest in een pilotstudie [Fiolet et al., 1998].

De monsterverzameling voor het metalen onderdeel is uitgevoerd van juli tot november 1997 op de drie MORGEN peilstations. Aan mensen die voor lichamelijk onderzoek op het peilstation kwamen, is gevraagd of zij eveneens bereid waren deel te nemen aan het metalen onderdeel. Op basis van statistische overwegingen is uitgegaan van 300 monsters (100 per peilstation) [Fiolet, 1997]. Per peilstation zijn net zolang mensen benaderd, totdat 100 mensen hun medewerking hadden toegezegd. Tijdens een korte mondelinge toelichting op het metalenonderzoek, zijn mensen ervan op de hoogte gebracht dat een extra buisje bloed zou worden afgenomen en dat ze gedurende het lichamelijke onderzoek ter plaatse wat urine moesten leveren (in een 100 ml bekertje).

Daarnaast is aan de mensen gevraagd een korte vragenlijst in te vullen. Met deze vragenlijst zijn enkele aanvullende gegevens verzameld, relevant voor het metalen onderdeel. Voor het metalen onderdeel is door de deelnemer een apart Informed Consent ingevuld. Voor de tijdelijke uitbreiding van het MORGEN-project met het metalen onderdeel, is toestemming verkregen van de Medisch Ethische Commissie (MEC).

### 2.2 Monsterverzameling en -behandeling

#### 2.2.1 Urine

Cadmium, arseen en kwik zijn bepaald in urine. De analysemethoden zijn vanuit het LAC ontwikkeld en operationeel gemaakt [Van Loon et al., 1997; Bom & Ritsema, 1998; Ritsema et al., 1998; De Boer et al., 1999]. Het urinemonster is verzameld in speciaal daarvoor geschikte (metaal-vrije) containertjes (100 ml). Voor kwaliteitsbewaking is één keer in de twee weken aan een deelnemer gevraagd, met een blanco monster gevuld met gedestilleerd water, exact dezelfde

handelingen uit te voeren als met het originele monster, behalve de monstername zelf. Deze blanco monsters zijn vergeleken met blanco's achtergebleven op het lab.

Monsters zijn gekoeld bewaard bij een temperatuur van ca. 4°C en dagelijks van het peilstation naar het RIVM getransporteerd. Op het laboratorium zijn de monsters voorbereid en opgeslagen [LAC, 1998].

Om de metalenconcentraties te kunnen corrigeren voor de mate van geconcentreerdheid van het urinemonster, is in de monsters tevens de concentratie van het eiwit creatinine bepaald [WHO, 1991; IUPAC, 1995]. Bij aankomst van de monsters op het LAC is hiertoe van elk monster 1 ml urine afgescheiden in eppendorf cupjes en aangeleverd aan het Laboratorium voor Effectenonderzoek (LEO) waar de creatinineconcentraties zijn bepaald.

### **2.2.2 Bloed**

Voor de bloedafname zijn speciale naalden en monovettes (9 ml, Sarstedt) gebruikt. Het gebruik van deze naalden en monovettes in combinatie is noodzakelijk voor een betrouwbare metaalanalyse. Om contaminatie te voorkomen is de metalen-monovette als eerste gevuld (vóór de afname van de MORGEN bloedmonsters). Direct na bloedafname op het peilstation zijn de monsters opgeslagen bij ca. 4°C. Gekoeld monstertransport van de peilstations naar het RIVM heeft dagelijks plaatsgevonden, alwaar de monsters werden opgeslagen bij -20°C tot aan verdere analyse. De analysemethode voor lood in bloed is eveneens vanuit LAC ontwikkeld [LAC, 1998].

## **2.3 Chemische analyses**

### **2.3.1 Lood**

De loodconcentratie in de monsters bloed is bepaald met ICP-MS conform het LAC meetprotocol voor de bepaling van Pb in bloed met ICP-MS (HP4500), versie 1 (d.d. 16-03-98). De detectielimiet van deze analysemethode bedraagt 1 µg Pb/l bloed. De kwaliteitsborging van de analyses is uitgevoerd door middel van duplo-bepalingen en de bepaling van de concentratie van lood in de referentiematerialen Whole Blood (Seronorm; level 1, batch no. 404107, indicatieve waarde 34 µg Pb/l bloed) en Blood (BCR no. 194; gecertificeerde waarde 126 µg Pb/l). De resultaten van de duplo-bepalingen voldeden met uitzondering van één monster aan het kwaliteitscriterium (afwijking van maximaal 10% ten opzichte van gemiddelde). Voor dit monster is het gemiddelde van vier bepalingen gerapporteerd.

De resultaten van de referentiematerialen (Seronorm: gemiddeld 30,7 µg Pb/l, n= 33; BCR-194: gemiddeld 126,6 µg Pb/l, n=27), voldeden aan de gestelde kwaliteitscriteria (de gemiddelde gemeten waarde dient niet meer dan 15% af te wijken van de 'recommended value').

### **2.3.2 Kwik**

De meting van kwik in urine is, na een ontsluitingsstap met broom, uitgevoerd met behulp van AFS, zoals omschreven in Bom & Ritsema [1998]. De detectielimiet voor kwik is 0,1 µg/l. Op één veldblanco na (zichtbaar verontreinigd) was het kwikgehalte in alle veld- en labblanco's lager dan

de detectielimiet. Door middel van duplobepalingen en de bepaling van de concentratie van kwik in referentiemonsters werd de kwaliteitsborging uitgevoerd. Voor alle duplobepalingen gold dat aan het kwaliteitscriterium werd voldaan (maximaal 10% afwijking ten opzichte van de gemiddelde waarde). Referentiemonster CM 970311 bevatte gemiddeld 3,5 µg/l (n=14). Het bereik van 3,3-3,7 µg/l week maximaal 7,4% af van de gemiddelde waarde. Referentiemonster CM\_980209 bevatte gemiddeld 1,7 µg/l (n=6). Het bereik bedroeg 1,7-1,8 µg/l en week maximaal 2,3% af van de gemiddelde waarde. Een afwijking van ± 10% is toegestaan.

### 2.3.3 Cadmium

De meting van cadmium in urine is uitgevoerd met behulp van ICP-MS (HP4500) zoals beschreven in De Boer et al. [1999]. De detectielimiet voor cadmium is 0,03 µg/l. Op één veldblanco na (zichtbaar verontreinigd) was het cadmiumgehalte van alle blanco's lager dan de detectielimiet. De resultaten van de duplo-bepalingen voldeden aan de gestelde kwaliteitscriteria (maximaal 7,5% afwijking van het gemiddelde). De resultaten van de monsters referentiemateriaal Humane Urine (Seronorm; 5,0 µg/l Cd), voldeden aan de gestelde kwaliteitscriteria (toegestane afwijking 20% van 'recommended value'). De referentiemonsters bevatten gemiddeld 4,92 µg Cd/l (n = 19; RSD = 2,3%) met een spreiding van 4,70-5,17.

### 2.3.4 Arseen

De speciatiemetingen zijn uitgevoerd met behulp van HPLC-ICP-MS zoals beschreven in Ritsema et al. [1998]. As<sup>III</sup> is niet stabiel en kan in een urinematrix worden omgezet in As<sup>V</sup>. Het As<sub>anorg</sub>-gehalte is zodoende de som van As<sup>III</sup> en As<sup>V</sup>. De prestatiekenmerken van de analysemethode staan beschreven in Ritsema et al. [1998].

De concentraties van de verschillende arseenspecies in zowel de veld- als laboratoriumblanco's waren voor AsB, MMA, DMA altijd lager dan de detectielimiet (AsB 0,4 µg/l; As<sub>anorg</sub> 0,3 µg/l; MMA 0,2 µg/l; DMA 0,4 µg/l). As<sub>anorg</sub> kon in enkele gevallen wel worden aangetoond met een concentratie hoger dan de detectielimiet. Alle As<sub>anorg</sub> concentraties zijn gecorrigeerd voor de gemiddelde concentraties in de blanco's (= 0,2 µg/l).

Voor de kwaliteitsborging is het referentiemateriaal NIST SRM 2670 elevated level (gecertificeerde waarde is 480±100 µg/l 'totaal arseen') één keer per meetserie meegenomen. De 'totaal-concentratie' op basis van sommatie van de vijf individuele arseenspecies concentraties (AsB + As<sup>III</sup> + As<sup>V</sup> + MMA + DMA), is vergeleken met de gecertificeerde concentratie van het referentiemateriaal 'totaal arseen'. De totaalconcentratie (bereik 444-574 µg/l) zoals bepaald op basis van de afzonderlijke 'species' ligt binnen de betrouwbaarheidsgrenzen van de gecertificeerde concentratie.

### 2.3.5 Creatinine

De concentratie van het eiwit creatinine in de urinemonsters is bepaald volgens SOPnr. TOX/015, een colorimetrische bepaling volgens de Jaffé methode.

## 2.4 Statistische analyses

Voor de statistische analyses is gebruik gemaakt van SAS V6.12<sup>®</sup>. Alle analyses zijn uitgevoerd per element. In het geval van arseen zijn de analyses uitgevoerd met de som van  $As_{\text{anorg}}$  en zijn metabolieten MMA en DMA ( $As_{\text{anorg}}/M$ ), als representant van de totale toxische arseenfractie<sup>2</sup>. Vanwege de geringe toxiciteit van de verbinding, zijn geen analyses uitgevoerd met organisch arseen ( $AsB$ ). Allereerst is per metaal de gemiddelde concentratie berekend en de verdeling (mediaan, minimum, maximum, 5- en 95-percentiel) bekeken voor de gehele studiegroep en binnen enkele relevante subpopulaties (per geslacht, leeftijdsgroep en peilstation). Alle lood-bloed concentraties lagen ruim boven de detectielimiet. In enkele gevallen was de metaalconcentratie in urine echter beneden de detectielimiet (d.l.). De werkelijke concentratie ligt in theorie tussen 0 en de detectielimiet. Deze waarde kan worden geschat door middel van random trekkingen uit een bij de data passende verdeling. In dit onderzoek zijn in het geval van arseen en cadmium random waarden toegekend (bijlage 3). Voor kwik is in het geval van waarnemingen beneden de d.l. een vaste waarde gekozen (0). Vanwege een aanpassing van de detectielimiet gedurende het onderzoek, hadden de waarden tussen de oude d.l. (0,2 µg/l) en de nieuwe d.l. (0,1 µg/l) geen continue verdeling.

Om de samenhang tussen de verschillende metalen onderling en met potentiële determinanten te bepalen, zijn correlatiecoëfficiënten berekend. Met behulp van variantie-analyse (ANOVA) is het verschil in concentraties tussen subpopulaties bekeken, die ten aanzien van de determinanten verschillen. Relaties zijn nader onderzocht met behulp van multivariate regressie-analyse, waarmee het effect van de verschillende determinanten op de metaalniveau's wordt geschat. Potentiële determinanten zijn geslacht, leeftijd, alcoholgebruik, rookgewoonten, peilstationlocatie, visconsumptie, SES, BMI, tijdstip van monsternamen ('s ochtends/'s middags), maand van monsternamen (juli tot en met november) en in het geval van kwik het geschatte aantal amalgaam vullingen. ANOVA en regressie-analyses zijn uitgevoerd op de natuurlijke logaritmen van de concentraties, om een normale verdeling van de residuen te krijgen.

De International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) heeft een concept opgesteld voor het vaststellen van biologische referentiewaarden [Solberg & Gräsbeck, 1989]. Bij het vaststellen van referentiewaarden voor de lichaamsbelasting van de Nederlandse bevolking met toxische metalen, is dit concept toegepast. De onderzoekspopulatie in het metalen onderzoek vormt min of meer een afspiegeling van de algemene, niet-beroepsmatig aan metalen blootgestelde volwassen Nederlandse bevolking (*de referentiepopulatie*). In de onderzoekspopulatie worden concentraties van toxische metalen in urine en bloed bepaald. Deze concentraties vormen de zogenaamde *referentiewaarden*, aan de hand waarvan *referentie-intervallen* kunnen worden berekend. De IFCC beveelt aan om een referentie-interval te berekenen op basis van het 2,5 en 97,5-percentiel [Solberg & Gräsbeck, 1989; Poulsen et al., 1997]. Tevens wordt aanbevolen om aanvullende informatie te rapporteren in de vorm van een non-parametrisch **coverage interval** [Poulsen et al., 1997]. Een dergelijk interval

<sup>2</sup> verdelingen van de concentraties van de afzonderlijke arseenspecies staan weergegeven in bijlage 2



geeft, met een bepaalde (vooraf vastgestelde) betrouwbaarheid aan, welk deel van de gemeten concentraties binnen het interval liggen. Het voordeel van een dergelijk interval is dat de waarschijnlijkheid dat een toekomstige waarneming binnen dit interval ligt, kan worden voorspeld. Daarnaast wordt in statistische zin een uitspraak gedaan over de betrouwbaarheid van het interval. Meer specifiek, een 0,95 coverage-interval wil zeggen dat gemiddeld 95% van de populatie een concentratie heeft tussen de grenswaarden  $A$  en  $B$ . De betrouwbaarheid van dit interval wordt uitgedrukt in de coverage uncertainty,  $\delta$  (te berekenen op basis van tabel in Poulsen et al [1997]). Dit wil zeggen dat met een bepaalde betrouwbaarheid, van bijvoorbeeld 95%, het interval minimaal  $0,95 \pm \delta$  van de verdeling dekt. In het geval van een 95%-coverage interval voor lood-bloedwaarden van 10-200  $\mu\text{g/l}$ , met een coverage uncertainty van  $0,95 \pm 0,030 (= \delta)$ , betekent dit bijvoorbeeld:

*gemiddeld 95% van de populatie heeft een lood-bloedwaarde tussen de 10 en 200  $\mu\text{g/l}$  en met een betrouwbaarheid van 95% dekt dit interval minimaal 92 en maximaal 98% van de populatie.*

Met name in het geval van weinig waarnemingen kan het referentie-interval op basis van percentielwaarden een vertekend beeld geven van het deel van de populatie, met een concentratie in de buurt van de gezondheidskundig relevante concentratie. Vanwege een uitspraak over de betrouwbaarheid van het interval, geeft een coverage interval in zulke situaties een juister beeld [Poulsen et al., 1997].

In het geval van toxische elementen zoals cadmium, kwik, arseen en lood kunnen concentraties in lichaamsmateriaal worden beïnvloed door geslacht, leeftijd, beroep, leefstijl en omgevingsfactoren van personen in de onderzoekspopulatie [Vesterberg et al., 1993]. In het metalen onderzoek zijn dan ook aparte referentie-intervallen opgesteld voor subgroepen van de onderzoekspopulatie, die ten aanzien van deze factoren (determinanten) verschillen.

Tenslotte zijn met behulp van wegingsfactoren de referentie-intervallen gestandaardiseerd voor verschillen in leeftijds- en geslachtsverdeling tussen de onderzoekspopulatie en de Nederlandse bevolking.

### 3. Resultaten

#### 3.1 Onderzoekspopulatie

##### Respons

De respons binnen het metalen-onderzoek kan worden uitgesplitst in twee delen, de respons van het totale MORGEN-project en de respons van het metalen onderdeel. De respons van MORGEN was voor het jaar 1997 gemiddeld 40%. Per plaats komen aanzienlijke verschillen in respons voor (tabel 1.a).

Van de MORGEN onderzoekspopulatie zijn 323 mensen benaderd voor deelname aan het metalen onderdeel. Door 308 mensen (95%) werd medewerking verleend. Per peilstation komen weinig verschillen voor in respons voor het metalen onderdeel (tabel 1.a).

Van alle 308 deelnemers is een bloedmonster en daarmee een lood-bloedwaarde beschikbaar. Door 11 deelnemers werd tijdens het onderzoek, geen urine geproduceerd. Door 6 deelnemers werd niet voldoende urine verzameld om alle drie de metaalbepalingen in uit te voeren (ten nadele van de Cd-bepaling). Bij 1 persoon zat er bloed in het urinemonster. Deze persoon is uitgesloten van de onderzoekspopulatie. Uiteindelijk is in 296 urinemonsters kwik- en arseen bepaald en in 290 urinemonsters cadmium.

*Tabel 1.a Respons deelname aan het MORGEN-project en het metalen-onderdeel naar plaats en geslacht*

Peilstation	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
<i>Amsterdam</i>						
MORGEN	652	28	854	36	1506	32
metalen	44	98	57	100	101	99
<i>Doetinchem</i>						
MORGEN	492	60	586	65	1078	63
metalen	47	98	62	91	109	94
<i>Maastricht</i>						
MORGEN	618	35	813	44	1431	40
metalen	37	97	61	92	98	94

##### Non-respons

Het metalen onderzoek is slechts een klein onderdeel van het MORGEN-project. De respons van het metalen-onderdeel was zeer hoog (meer dan 90%). Om te bepalen of selectie is opgetreden in de onderzoekspopulatie, ten opzichte van de populatie waaruit de steekproef is getrokken (volwassen bevolking van Amsterdam, Doetinchem en Maastricht) is de non-respons van het gehele MORGEN-project het meest relevant. Binnen MORGEN is een non-respons onderzoek uitgevoerd. Non-respons gegevens zijn beschikbaar van ongeveer 40% van alle mensen die

weigerden deel te nemen. Details van dit onderzoek zijn beschreven in het jaarverslag van het MORGEN onderzoek 1997 [Blokstra et al, 1999]. Tabel 1.b geeft een overzicht van de belangrijkste kenmerken van de non-respons groep in vergelijking met de MORGEN-populatie. De gemiddelde leeftijd van de non-responsgroep is iets lager (39 t.o.v. 42), evenals het percentage vrouwen (52 t.o.v. 56). De sociaal-economische status van beide groepen is vergelijkbaar. De belangrijkste redenen om niet mee te doen aan het MORGEN onderzoek waren: geen tijd of al vaker medisch onderzocht. Door de mensen die weigerden deel te nemen aan het metalen onderdeel werd als belangrijkste reden de afname van het extra buisje bloed gegeven (zeven in plaats van zes).

*Tabel 1.b Karakteristieken van de MORGEN en metalen respondenten (R) in vergelijking met de non-respondenten (NR)*

Populatie	N	Leeftijd gem±sd (95-perc.)	Geslacht % vrouw	SES % laag
<i>Morgen</i>				
R totaal	4015	42 ± 11	56	44
NR totaal	2273	39 ± 12	52	45
<i>Metalen</i>				
R totaal	296	41 ± 11	58	42
R Amsterdam	97	41 ± 10	56	33
R Doetinchem	105	40 ± 12	57	47
R Maastricht	94	42 ± 11	62	44

### **Karakteristieken van de onderzoekspopulatie**

Tabel 1.b geeft eveneens een overzicht van een aantal algemene populatiekenmerken van de metalen-onderzoekspopulatie. Deze bestaat uit significant ( $p \leq 0,05$ ) meer vrouwen (58%) dan mannen (42%). Vergeleken met de andere peilstations, is het aandeel vrouwen in Maastricht het hoogst (62%, verschil met andere peilstations significant). In Amsterdam bestond de onderzoekspopulatie uit relatief minder lager opgeleiden dan in Maastricht en Doetinchem (verschil significant). De gemiddelde leeftijd van de verschillende peilstationpopulaties is onderling vergelijkbaar (respectievelijk 40, 41 en 42 jaar). De gemiddelde leeftijd (41), het percentage vrouwen (58%) en het percentage laag opgeleiden (42%) van de totale metalen populatie is eveneens redelijk vergelijkbaar met de totale MORGEN-populatie (respectievelijk 42, 56% en 44%). Op basis van de gegevens uit de vragenlijsten bleek geen van de deelnemers aan het metalenonderzoek via beroep of hobby blootgesteld aan metalen.

## 3.2 Verdelingen en correlaties

### Verdelingen

In tabel 2 worden de verdelingen van de metaalconcentraties over de totale onderzoekspopulatie en binnen de verschillende peilstationpopulaties gepresenteerd.

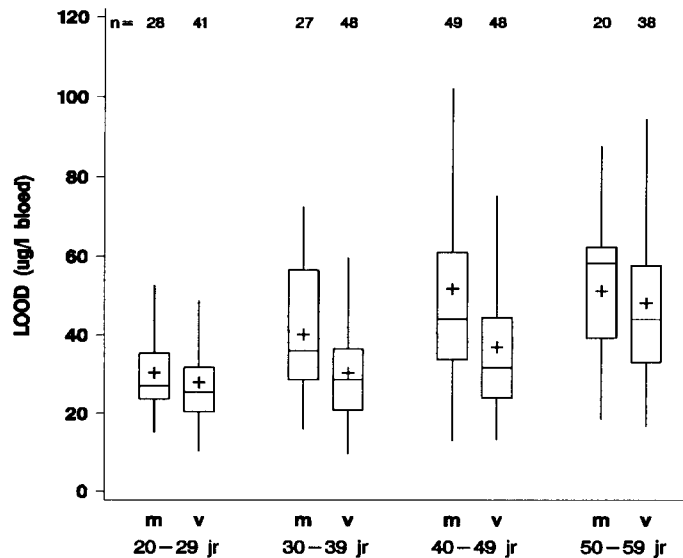
Tabel 2 *Verdeling metalen concentraties in de onderzoekspopulatie en per peilstation*

Peilstation	N	gem (sd)	mediaan	range
<b>Lood in bloed (µg/l)</b>				
Amsterdam	101	45 (25)	35	10-154
Doetinchem	109	35 (20)	31	10-161
Maastricht	98	42 (26)	36	12-210
Totale populatie	308	40 (24)	34	10-210
<b>Kwik in urine (µg/g creatinine)</b>				
Amsterdam	97	1,96 (2,40)	1,10	<0,1-14,5
Doetinchem	103	2,10 (2,91)	1,29	<0,1-17,9
Maastricht	96	1,78 (1,99)	1,05	<0,1-9,60
Totale populatie	296	1,95 (2,47)	1,14	<0,1-17,9
<b>Cadmium in urine (µg/g creatinine)</b>				
Amsterdam	96	0,43 (0,43)	0,30	<0,03-2,76
Doetinchem	98	0,37 (0,34)	0,26	<0,03-2,40
Maastricht	96	0,53 (0,49)	0,39	<0,03-2,70
Totale populatie	290	0,44 (0,43)	0,34	<0,03-2,76
<b>Anorganisch arseen + metabolieten in urine (µg/g creatinine)</b>				
Amsterdam	97	10,0 (8,10)	8,14	<0,4-43,2
Doetinchem	103	6,74 (6,06)	5,01	<0,4-34,5
Maastricht	96	9,05 (9,13)	6,46	<0,4-59,3
Totale populatie	296	8,57 (7,93)	6,31	<0,4-59,3

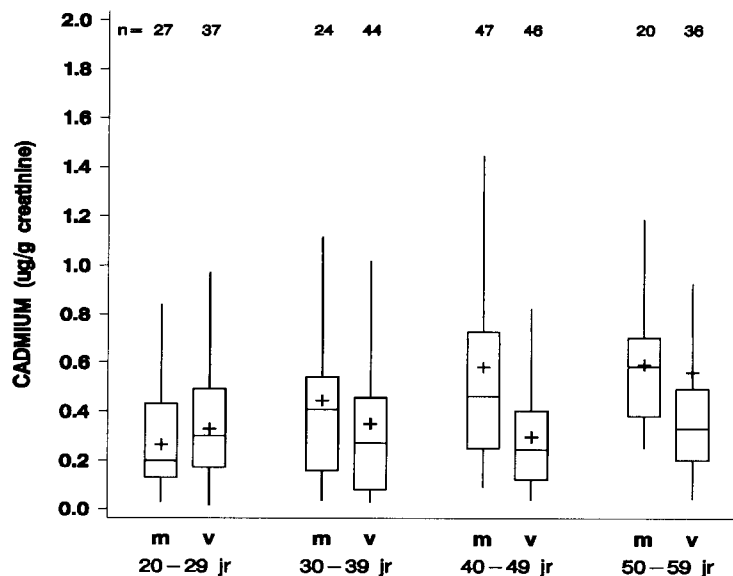
In figuur 1.a tot en met 1.d zijn aan de hand van box-plots de verdelingen van metalenconcentraties binnen de strata van de onderzoekspopulatie (geslacht en leeftijdscategorie) weergegeven. Concentraties bleken niet normaal verdeeld. Met behulp van variantie-analyse (ANOVA) op de natuurlijke logaritmen van de meetwaarden, zijn verschillen tussen mannen en vrouwen en leeftijdscategorieën getest ( $p \leq 0,05$  is significant). Voor alle metalen geldt dat gehalten in mannen en vrouwen significant verschillen. Mannen hebben hogere metaalgehalten in bloed en urine dan vrouwen.

Uit figuur 1.a. en 1.b blijkt dat lood-bloed en cadmium-urine waarden bij zowel mannen als vrouwen stijgen (niet-lineair) bij een toenemende leeftijd. In het geval van lood is alleen de

Pb-B concentratie van de jongste mannen significant lager dan van oudere mannen (20-29 significant ten opzichte van alle overige categorieën; 30-39 significant ten opzichte van 50-59). Bij de vrouwen valt op dat alleen de oudste vrouwen (50-59) significant hogere Pb-B waarde hebben ten opzichte van alle andere leeftijdscategorieën. In het geval van cadmium, zijn bij mannen de verschillen tussen bijna alle leeftijdscategorieën significant. Bij vrouwen hebben alleen de oudste (50-59 jaar) een significant hogere Cd-U waarde.



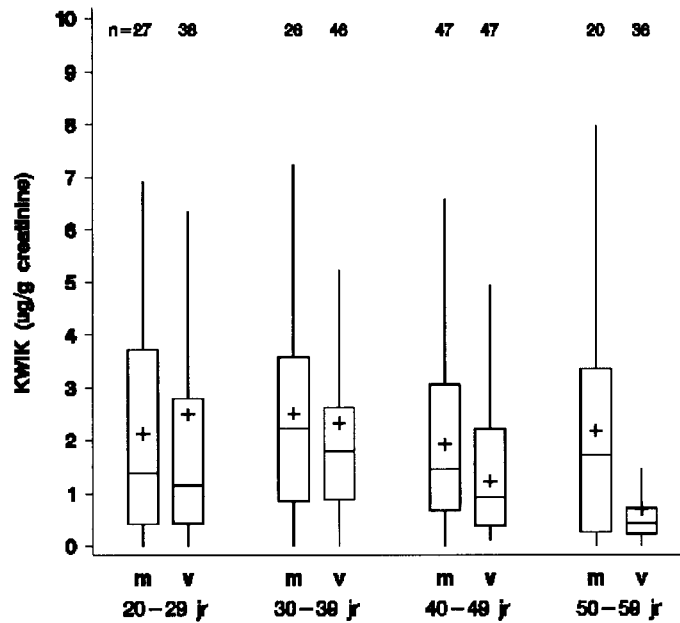
Figuur 1.a Box-plot lood-bloedconcentraties per leeftijdscategorie en geslacht



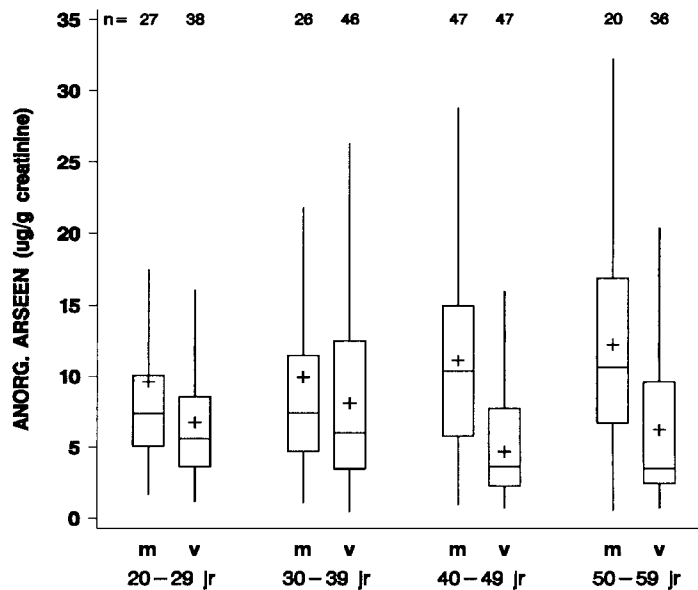
Figuur 1.b Box-plot cadmium-urineconcentraties per leeftijdscategorie en geslacht

In tegenstelling tot lood en cadmium, dalen de kwikconcentraties in urine van vrouwen op oudere leeftijd (figuur 1.c). Bijna alle leeftijdscategorieën verschillen onderling significant. Bij mannen wordt geen verschil gevonden in mediane kwikconcentraties tussen leeftijdscategoriën. In het geval

van anorganisch arseen (figuur 1.d) treedt het opvallende verschijnsel op dat op oudere leeftijd concentraties in urine stijgen bij mannen, maar dalen bij vrouwen. Slechts bij vrouwen zijn verschillen tussen leeftijdscategorieën significant (40-49 ten opzichte van 30-39 jarigen).



Figuur 1.c. Box-plot kwik-urineconcentraties per leeftijdscategorie en geslacht



Figuur 1.d. Box-plot anorganisch arseen + metabolieten urineconcentraties per leeftijdscategorie en geslacht

### Correlaties

Correlatiecoëfficiënten kunnen een eerste indicatie geven van de samenhang tussen twee variabelen. Een aantal van de onderzochte variabelen waren niet normaal verdeeld. De natuurlijke logaritmen van de metalenconcentraties bleken eveneens niet normaal verdeeld. Gekozen is om Spearman

correlaties te presenteren. Tabel 3.a toont de correlaties tussen de metalen onderling. Tabel 3.b. toont de correlaties tussen de verschillende arseenverbindingen onderling. In tabel 3.c staan de correlaties tussen de metalenconcentraties en de determinanten met een continue verdeling.

Tenslotte toont tabel 3.d de correlaties tussen de determinanten onderling.

De metalenconcentraties zoals gemeten in urine zijn onderling positief gecorreleerd (van 0,44 tot 0,57  $p \leq 0,001$ ). Lood in bloed is positief gecorreleerd met cadmium (0,14  $p \leq 0,05$ ) en arseen (0,14  $p \leq 0,01$ ) in urine, maar niet met kwik. Alle anorganische arseenverbindingen zijn onderling sterk positief gecorreleerd (range 0,55 - 0,78,  $p \leq 0,001$ ). Organisch arseen correleert met alle anorganisch arseenverbindingen (range 0,21-0,59  $p \leq 0,001$ ). Naar rato van aandeel in de totaal anorganisch arseen (+metabolieten) fractie, correleren  $As_{anorg}$ , MMA en DMA met  $As_{anorg}/M$ . (range 0,64-0,99  $p \leq 0,001$ ).

Tabel 3.a Spearman correlaties tussen de metalen onderling

Metalen (n=290-296)	Pb-B	Cd-U	Hg-U	$As_{anorg}/M-U$
Pb-B	1,00	0,14*	-0,08	0,14**
Cd-U		1,00	0,43***	0,57***
Hg-U			1,00	0,44***
$As_{anorg}/M-U$				1,00

\*\*\*  $p \leq 0,001$  \*\*  $p \leq 0,01$  \*  $p \leq 0,05$  •  $p \leq 0,10$

Tabel 3.b Spearman correlaties tussen de arseenverbindingen onderling

Arseenverb. (n=290-296)	$As_{anorg}/M$	AsB	$As_{anorg}$	MMA	DMA
$As_{anorg}/M$	1,00	0,55***	0,64***	0,81***	0,99***
AsB		1,00	0,21***	0,29***	0,59***
$As_{anorg}$			1,00	0,78***	0,55***
MMA				1,00	0,74***
DMA					1,00

\*\*\*  $p \leq 0,001$  \*\*  $p \leq 0,01$  \*  $p \leq 0,05$  •  $p \leq 0,10$

Tabel 3.c Spearman correlaties tussen de metalen en de onderzochte determinanten

Determinanten	Pb-B (n=293-308)	Cd-U (n=275-290)	Hg-U (n=281-296)	$As_{anorg}/M-U$ (n=281-296)
Leeftijd	0,40**	0,17**	-0,25**	-0,05
Rookfreq. <sup>a</sup>	0,10*	0,16**	-0,02	-0,05
Alcoholfreq. <sup>b</sup>	0,40***	0,04	-0,00	0,18**
BMI	0,11	0,12*	-0,06	-0,06
Amalgamen vullingen	nvt	nvt	0,53***	nvt

<sup>a</sup> aantal sigaretten per dag

<sup>b</sup> aantal glazen alcohol per dag

<sup>c</sup> Body Mass Index (gewicht/lengte<sup>2</sup>)

\*\*\*  $p \leq 0,001$  \*\*  $p \leq 0,01$  \*  $p \leq 0,05$  •  $p \leq 0,10$

Tabel 3.d Spearman correlaties tussen de determinanten onderling

Determinanten (n=293-308)	Leeftijd	Rookfreq <sup>a</sup>	Alcoholfreq <sup>b</sup>	BMI	Amalgamen vullingen
Leeftijd	1,00	-0,05	0,11*	0,28***	-0,05
Rookfreq. <sup>a</sup>		1,00	0,05	-0,12*	-0,00
Alcoholfreq. <sup>b</sup>			1,00	0,02	0,07
BMI <sup>c</sup>				1,00	0,03
Amalgamen vullingen					1,00

<sup>a</sup> aantal sigaretten per dag

<sup>b</sup> aantal glazen alcohol per dag

<sup>c</sup> Body Mass Index (gewicht/lengte<sup>2</sup>)

\*\*\* p≤.001 \*\* p≤.01 \* p≤.05 • p≤.10

Leeftijd is positief geassocieerd met lood en cadmium (resp. 0,40 p≤0,001 en 0,17 p≤0,01), maar negatief met kwik (-0,25 p≤0,001). Het aantal glazen alcohol per dag is zowel positief geassocieerd met lood als met arseen (resp. 0,40 p≤0,001 en 0,18 p≤0,01). Cadmium is het enige metaal dat is geassocieerd met het aantal gerookte sigaretten per dag (0,16 p≤0,01) en ook het enige dat is geassocieerd met BMI (0,12 p≤0,05). Amalgaam vullingen, tenslotte, correleert significant met kwik (0,53 p≤0,001). De determinanten zijn onderling nauwelijks gecorreleerd, uitgezonderd een correlatie tussen de BMI en leeftijd (0,28 p≤0,001) en BMI en roken (-0,12 p≤0,05).

### 3.3 Regressie analyses

In tabel 4 worden de resultaten van de regressie modellen weergegeven. De natuurlijke logaritmen van de meetwaarden zijn meegenomen in het model. Residuen plots toonden een normale verdeling. Gepresenteerd wordt de geschatte grootte van het effect van een verhoging van de determinant met één eenheid (in %). In het geval van categorische variabelen is de grootte van het effect ten opzichte van de andere categorieën weergegeven (in %). Gekozen is om alleen de toxisch relevante arseenverbindingen te tonen. MMA en DMA zijn metabolieten van anorganisch arseen. Determinanten van anorganisch arseen zijn daarmee ook determinanten van MMA en DMA. Deze staan niet afzonderlijk vermeldt in de tabel. Wel gepresenteerd, wordt de som van anorganisch arseen, MMA en DMA als representant van de totale anorganisch arseen belasting. In alle regressie-modellen is gecorrigeerd voor tijdstip van monstername (sommige metalen hebben een concentratieverloop over de dag ) èn maand van monstername (correctie voor seizoens-effecten). In het geval van lood, kwik en arseen was geen consistent effect van de maand van monstername op de lichaamsbelasting waarneembaar. In het geval van cadmium dit wel het geval. Cd-U waarden gemeten in juli, augustus en september waren gemiddeld ongeveer 30% hoger dan in oktober en november (significant). In de ochtend worden lagere kwikgehalten gemeten dan in de middag (grootte effect ±15%). Deze associatie was echter slechts 'borderline' significant (p-waarde ≤ 0,10). Om de resultaten overzichtelijk te houden, worden de regressie-coëfficiënten van tijdstip en



maand van monsternamen niet gepresenteerd in tabel 4. Het aantal amalgamen vullingen, tenslotte, is alleen meegenomen in het regressie model met kwik als afhankelijke variabele. Dit vanwege het voorkomen van dit metaal in amalgaam.

*Determinant: leeftijd*

Leeftijd is gerelateerd met alle metaal(verbindingen). De richting van het effect (orde grootte van effect 0-1,2% per jaar) is echter niet voor alle metalen hetzelfde. Lood is positief geassocieerd met leeftijd. Kwik en arseen zijn negatief geassocieerd met leeftijd. Leeftijd is niet significant geassocieerd met cadmium.

*Determinant: geslacht*

De concentraties van alle metaal(verbindingen) zijn significant gerelateerd aan het geslacht. Mannen hebben in alle gevallen hogere concentraties in bloed of urine dan vrouwen (orde grootte van het effect, variërend van 7-59%).

*Determinant: Roken*

Roken is significant geassocieerd met een hogere cadmium en lood concentratie. Het effect is het grootst voor lood. Rokers hebben een 15% hogere Pb-B en een 13% hogere Cd-U waarde dan niet-rokers. Ex-rokers hebben nog steeds een significant hogere Cd-U concentratie in hun urine dan niet-rokers (7% hoger). Ze hebben echter geen hogere Pb-B waarde dan niet-rokers.

*Determinant: Alcohol*

Het aantal glazen alcohol per dag wat gedronken wordt is significant positief geassocieerd met lood concentraties (grootte effect 7% per glas alcohol per dag).

*Determinant: Geografische lokatie (Amsterdam, Doetinchem, Maastricht)*

In Doetinchem worden lagere concentraties aan metalen(verbindingen) gemeten dan in Maastricht, na correctie voor andere factoren die mogelijk van invloed zijn op concentraties. Met uitzondering van lood is deze associatie voor alle metalen significant (grootte effect 22-37%). In Amsterdam worden ook lagere kwik en cadmium concentraties gemeten dan in Maastricht (resp. 30 en 19%). De anorganisch arseen + metabolieten concentratie is eveneens lager, maar verschilt niet significant. In Amsterdam worden de hoogste loodconcentraties gemeten. Het verschil met Maastricht (14%) is niet significant. Het verschil met Doetinchem (21%) wel.

*Determinant: Body Mass Index (BMI)*

Een hoge BMI is voor de meeste metalen geassocieerd met hogere metalenconcentraties. In het geval van lood, kwik en cadmium zijn deze associaties echter niet significant. De enige significante relatie (borderline significant  $p \leq 0,10$ ), die wordt gevonden is tussen BMI en anorganisch arseen. Mensen met een hoge BMI (>25) hebben een significant hogere anorganisch arseen-urine concentratie ten opzichte van mensen met een lage BMI (<25).

**Tabel 4** Resultaten multivariate lineaire regressie metalen concentraties (natuurlijke logaritmen) en de verschillende determinanten. Weergegeven is het effect (%) van een verhoging van de determinant met één eenheid op metalen concentraties, of in het geval van categorische variabelen de grootte van het effect ten opzichte van de overige categorieën

Determinanten	Pb-B (µg/l)		Hg-U (µg/g creatinine)		Cd-U (µg/g creatinine)		As <sub>anorg</sub> M (µg/g creatinine)	
	Effect (%)	(N) R <sup>2</sup>	Effect (%)	(N) R <sup>2</sup>	Effect (%)	(N) R <sup>2</sup>	Effect (%)	(N) R <sup>2</sup>
Leeftijd	1,21**	(304) 0,29	-1,22**	(287) 0,20	0,19	(285) 0,23	-1,19**	(291) 0,30
Geslacht								
mannen vs vrouwen	12,1**		19,0**		7,49**		59,1**	
Roken								
rokers vs niet-rokers	15,0**		-6,66		13,3**		-5,02	
ex-rokers vs niet-rokers	4,99		-1,52		7,23**		0,16	
Alcoholgebruik (glazen/dag)	7,29**		-1,76		-0,52		5,37	
Geografische lokatie								
A'dam vs M'tricht	14,0†		-29,5**		-18,8**		-21,0	
D'chem vs M'tricht	-7,14		-27,6**		-21,6**		-36,8**	
BMI								
< 20 vs > 25	5,53		-16,4		-6,49		-31,8*	
20-25 vs > 25	-6,24		-6,97		-2,58		-5,49	
SES								
laag vs hoog	2,41		-16,1*		4,75		-8,16	
middel vs hoog	-1,46		-22,5**		-7,49**		-28,7**	
Amalgamen vullingen	nvt		0,73**		nvt		nvt	
Visconsumptie (2 dagen voor monsternamen)								
nee vs ja	-7,41		-9,98		-2,45		-45,5**	

\*\* p ≤ 0,05 ; \* p ≤ 0,10

† Amsterdam vs. Doetinchem significant effect 21,1%, p ≤ 0,05

*Determinant: Sociaal-economische status (SES)*

Bij middelbaar opgeleide mensen worden uitgezonderd in het geval van lood, significant lagere metalenconcentraties gevonden dan bij hoog opgeleide mensen (grootte effect 7-29%). Alleen bij kwik is de associatie ook significant negatief bij laag opgeleiden ten opzichte van hoog opgeleiden.

*Determinant: amalgamen vullingen*

De kwikconcentratie in de urine bleek significant gerelateerd aan het aantal amalgamen vullingen (grootte effect 0,7% per vulling).

*Determinant: Visconsumptie*

Mensen die vis hadden gegeten in de 2 dagen voorafgaand aan de monsternamen hadden significant hogere anorganisch arseen (+ metabolieten) concentraties dan mensen die geen vis hadden geconsumeerd (grootte effect 46%).

### 3.4 Referentie intervallen

In tabel 5.a -5.d staan de referentie-intervallen (en verdelingen) weergegeven voor de totale onderzoekspopulatie en voor relevante subpopulaties. De laatste zijn vastgesteld op basis van de resultaten van de multivariate regressie-analyses. Subpopulaties die verschillen ten aanzien van factoren die na regressie-analyse significant van invloed bleken op concentraties, zijn beschouwd als relevant (bijv. rokers t.o.v. niet-rokers). Zowel het 2,5-97,5 inter-percentiel interval als het door de IUPAC aanbevolen coverage interval worden gepresenteerd (zie paragraaf 2.4). De groep van 60-plussers is bij de vaststelling van de referentie-intervallen buiten beschouwing gelaten. De groep was te klein (n=9) om een apart referentie-interval voor op te stellen.

De IFCC referentie-intervallen zijn uiteindelijk gestandaardiseerd voor de leeftijds- en geslachtsopbouw van de Nederlandse bevolking (CBS, 1999). Gewogen en ongewogen intervallen verschilden onderling nauwelijks. Coverage intervallen kunnen niet worden gewogen op een gestandaardiseerde manier. Voor de vergelijkbaarheid is daarom gekozen om naast de (ongewogen) coverage intervallen ook de ongewogen IFCC referentie-intervallen te presenteren in tabel 5.a - 5.d.

Tabel 5.a *Verdeling en referentie-intervallen voor lood in bloedwaarden ( $\mu\text{g/l}$ ) in volwassen Nederlanders*

Relevante subgroepen	N	Gem. (SD)	Mediaan	Range	IFCC-interval (2,5 - 97,5 perc.)	IUPAC coverage-interval coverage	Coverage uncertainty
Totale populatie	308	40 (24)	34	10 - 210	14 - 92	14 - 91	0,95 $\pm$ 0,026
Geslacht							
Mannen	128	45 (25)	37	13 - 161	16 - 138	17 - 106	0,95 $\pm$ 0,038
Vrouwen	180	37 (22)	32	10 - 210	12 - 87	13 - 82	0,95 $\pm$ 0,033
Leeftijd							
20-29	69	30 (15)	27	10 - 89	11 - 81	13 - 67	0,95 $\pm$ 0,073
30-39	75	35 (16)	32	10 - 74	14 - 73	15 - 71	0,95 $\pm$ 0,048
40-49	97	46 (28)	39	13 - 161	14 - 151	14 - 147	0,95 $\pm$ 0,043
50-59	58	51 (27)	47	17 - 210	17 - 152	25 - 79	0,95 $\pm$ 0,078
Roken							
Roker	104	43 (23)	37	13 - 154	15 - 121	15 - 105	0,95 $\pm$ 0,042
Ex-roker	89	44 (27)	36	13 - 210	15 - 114	16 - 93	0,95 $\pm$ 0,045
Niet-roker	113	35 (20)	30	10 - 161	11 - 79	12 - 77	0,95 $\pm$ 0,040
Alcohol							
geen	113	34 (24)	27	10 - 161	11 - 148	12 - 82	0,95 $\pm$ 0,040
0 - 3 glazen/dag	167	42 (21)	35	13 - 210	19 - 86	19 - 78	0,95 $\pm$ 0,034
> 3 glazen/dag	28	53 (24)	53	15 - 121	15 - 121	20 - 105	0,95 $\pm$ 0,098

Tabel 5.b Referentie-intervallen kwik in urinewaarden ( $\mu\text{g/g creatinine}$ ) in de volwassen Nederlandse bevolking

Relevante determinanten	N	Gem. $\pm$ SD	Mediaan	Range	IFCC-interval (2,5-97,5 perc.)	IUPAC coverage-interval	Coverage uncertainty
Totale populatie	296	1,95 (2,47)	1,14	<0,10 - 17,9	<0,10 - 9,42	<0,10 - 9,41	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,027</b>
Geslacht							
Mannen	124	2,20 (2,11)	1,56	<0,10 - 9,91	<0,10 - 7,21	<0,10 - 7,00	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,039</b>
Vrouwen	172	1,77 (2,69)	0,93	<0,10 - 17,9	<0,10 - 11,6	<0,10 - 9,43	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,034</b>
Leeftijd							
20 - 29	65	2,46 (3,38)	1,30	<0,10 - 17,9	<0,10 - 17,3	<0,10 - 6,91	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,075</b>
30 - 39	72	2,50 (2,60)	1,83	<0,10 - 14,5	<0,10 - 13,0	0,10 - 7,43	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,049</b>
40 - 49	94	1,69 (1,63)	1,20	<0,10 - 9,91	<0,10 - 6,05	0,10 - 5,40	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,044</b>
50 - 59	56	1,34 (2,12)	0,49	<0,10 - 9,60	<0,10 - 9,53	<0,10 - 5,24	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,079</b>
SES							
laag	124	1,69 (2,42)	0,77	<0,10 - 17,9	<0,10 - 9,43	<0,10 - 9,40	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,039</b>
midden	96	1,94 (2,43)	1,13	<0,10 - 17,0	<0,10 - 8,77	<0,10 - 7,24	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,043</b>
hoog	76	2,39 (2,56)	1,75	<0,10 - 14,5	<0,10 - 12,8	0,20 - 7,43	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,048</b>
Amalgamen							
geen	42	0,33 (0,41)	0,20	<0,10 - 2,07	<0,10 - 2,00	<0,10 - 1,04	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,091</b>
vullingen							
0 - 6	108	1,46 (1,46)	0,97	<0,10 - 6,91	<0,10 - 5,67	<0,10 - 5,41	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,041</b>
6 - 12	101	2,84 (3,10)	2,00	<0,10 - 17,9	0,16 - 14,7	0,20 - 12,7	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,042</b>
> 12	41	2,88 (2,93)	1,84	0,20 - 14,5	0,21 - 14,2	0,42 - 7,43	<b>0,95 <math>\pm</math> 0,092</b>

Tabel 5.c Referentie-intervallen cadmium in urinewaarden ( $\mu\text{g}$  creatinine) in de volwassen Nederlandse bevolking

Relevante subgroepen	N	Gem. $\pm$ SD	Mediaan	Range	IFCC-interval (2,5-97,5 perc.)	IUPAC coverage-interval	Coverage uncertainty
Totale populatie	290	0,44 (0,43)	0,34	<0,03 - 2,76	0,04 - 1,68	0,04 - 1,64	0,95 $\pm$ 0,027
Geslacht							
Man	122	0,51 (0,43)	0,39	<0,03 - 2,76	0,04 - 1,69	0,06 - 1,49	0,95 $\pm$ 0,039
Vrouw	168	0,40 (0,43)	0,28	<0,03 - 2,70	0,03 - 1,68	0,04 - 1,64	0,95 $\pm$ 0,034
Leeftijd							
20 - 29	64	0,32 (0,24)	0,26	<0,03 - 1,16	< d.l. - 0,96	0,04 - 0,82	0,90 $\pm$ 0,075
30 - 39	68	0,41 (0,37)	0,30	<0,03 - 1,71	0,03 - 1,57	0,04 - 1,12	0,90 $\pm$ 0,073
40 - 49	93	0,46 (0,44)	0,35	<0,03 - 2,76	0,04 - 1,76	0,05 - 1,64	0,95 $\pm$ 0,044
50 - 59	56	0,60 (0,59)	0,39	<0,03 - 2,70	0,05 - 2,66	0,07 - 1,69	0,90 $\pm$ 0,079
Roken							
Rokers	98	0,53 (0,53)	0,35	<0,03 - 2,76	0,04 - 2,56	0,05 - 2,40	0,95 $\pm$ 0,043
Ex-rokers	86	0,51 (0,46)	0,36	<0,03 - 2,60	0,03 - 1,80	0,04 - 1,71	0,95 $\pm$ 0,046
Niet-rokers	104	0,30 (0,23)	0,24	<0,03 - 1,16	0,04 - 0,85	0,04 - 0,84	0,95 $\pm$ 0,042
SES							
laag	121	0,56 (0,51)	0,40	<0,03 - 2,76	0,05 - 2,57	0,05 - 1,82	0,95 $\pm$ 0,039
midden	94	0,32 (0,26)	0,25	<0,03 - 1,35	0,03 - 1,25	0,04 - 1,10	0,95 $\pm$ 0,044
hoog	75	0,41 (0,41)	0,31	<0,03 - 2,40	0,03 - 1,78	0,04 - 1,42	0,95 $\pm$ 0,048

*Tabel 5.d Referentie-intervallen anorganisch arseen + metabolieten in urinewaarden ( $\mu\text{g/g creatinine}$ ) in de volwassen Nederlandse bevolking*

Relevante determinanten	N	Gem. $\pm$ SD	Mediaan	Range	IFCC-interval	IUPAC coverage-interval	Coverage uncertainty
Totale populatie	296	8,57 (7,92)	6,31	0,43 - 59,3	0,88 - 34,3	0,89 - 33,9	0,95 $\pm$ 0,027
Geslacht							
Mannen	124	11,1 (9,07)	8,62	0,51 - 59,3	1,14 - 35,5	1,57 - 34,8	0,95 $\pm$ 0,039
Vrouwen	172	6,73 (6,40)	4,84	0,43 - 39,5	0,75 - 28,2	0,81 - 26,9	0,95 $\pm$ 0,034
Leeftijd							
20 - 29	65	8,36 (8,54)	6,38	1,17 - 59,3	1,19 - 43,6	1,64 - 20,3	0,95 $\pm$ 0,075
30 - 39	72	9,20 (8,31)	6,30	0,43 - 39,5	0,80 - 35,6	0,89 - 34,5	0,95 $\pm$ 0,049
40 - 49	94	8,34 (7,14)	6,47	0,70 - 43,2	0,85 - 29,0	0,92 - 25,6	0,95 $\pm$ 0,044
50 - 59	56	8,80 (8,38)	6,53	0,51 - 35,6	0,60 - 34,9	0,93 - 26,9	0,95 $\pm$ 0,079
Visconsumptie <sup>1</sup>							
nee	189	6,73 (6,17)	5,07	0,43 - 34,8	0,71 - 27,4	0,72 - 26,9	0,95 $\pm$ 0,032
ja	107	11,8 (9,51)	9,52	1,17 - 59,3	1,21 - 40,6	1,22 - 39,5	0,95 $\pm$ 0,041
SES							
laag	124	8,60 (7,85)	6,71	0,43 - 43,2	0,71 - 34,4	0,72 - 33,9	0,95 $\pm$ 0,039
midden	96	7,46 (7,83)	5,64	0,92 - 59,3	1,18 - 28,9	1,20 - 20,6	0,95 $\pm$ 0,043
hoog	76	9,92 (8,06)	7,82	0,70 - 39,5	0,80 - 35,9	1,08 - 28,8	0,95 $\pm$ 0,048

<sup>1</sup> in twee dagen voorafgaand aan monstername

## 4. Discussie

### 4.1 Onderzoekspopulatie

In dit onderzoek is de lichaamsbelasting met toxische metalen beschreven van ongeveer 300 mensen woonachtig in Amsterdam, Doetinchem en Maastricht. Het MORGEN-project biedt een infrastructuur die zeer geschikt is gebleken voor het metalenonderzoek. Zonder al te veel extra inspanning, kon binnen het MORGEN-project de monsterverzameling voor het metalenonderzoek plaatsvinden. Daarnaast beslaat de MORGEN-populatie een brede leeftijdsrange en zijn de peilstationlocaties redelijk representatief voor de Nederlandse situatie wat betreft lokatie (goede spreiding) en mate van urbanisatie.

De respons van het metalen onderdeel binnen het MORGEN-project was hoog (meer dan 90%). Van het totale MORGEN-project was de respons echter laag (40%). Een van de doelstellingen van het metalenonderzoek is om referentiewaarden vast te stellen voor de lichaamsbelasting van de Nederlandse bevolking met metalen. Het is dus van belang om te bepalen in hoeverre de in dit onderzoek vastgestelde referentiewaarden representatief zijn voor de Nederlandse bevolking. Met andere woorden, heeft de lage respons van het MORGEN-project geleid tot een selectieve onderzoekspopulatie?

De belangrijkste reden van de lage respons van het (gehele) MORGEN-project in Amsterdam en Maastricht is het grote verloop in deze steden: veel mensen bleken op het moment dat de uitnodigingen werden verstuurd verhuisd te zijn. De hoge respons in Doetinchem wordt waarschijnlijk verklaard doordat zij meer gemotiveerd waren om mee te doen, daar het grootste deel van de populatie al een keer eerder had deelgenomen (cohort-studie). Van 60% van de non-respondenten van het MORGEN-project zijn echter geen non-respons gegevens beschikbaar. Uit de wel beschikbare gegevens blijkt dat de verschillen tussen de respons en non-responsgroep van het MORGEN-project ten aanzien van de leeftijds- en geslachtsverdeling en SES niet groot zijn. De opbouw van de metalenpopulatie (leeftijd, geslachtsverdeling etc.) komt eveneens goed overeen met die van de MORGEN-populatie.

Uit het voorafgaande blijkt geen aanwijzing voor een selectieve onderzoekspopulatie ten aanzien van de genoemde kenmerken. In gezondheidskundige onderzoeken als het MORGEN-project moet overigens wel rekening worden gehouden met een mogelijke ondervertegenwoordiging van mensen met 'slechte' leefgewoonten zoals rokers en zware drinkers.

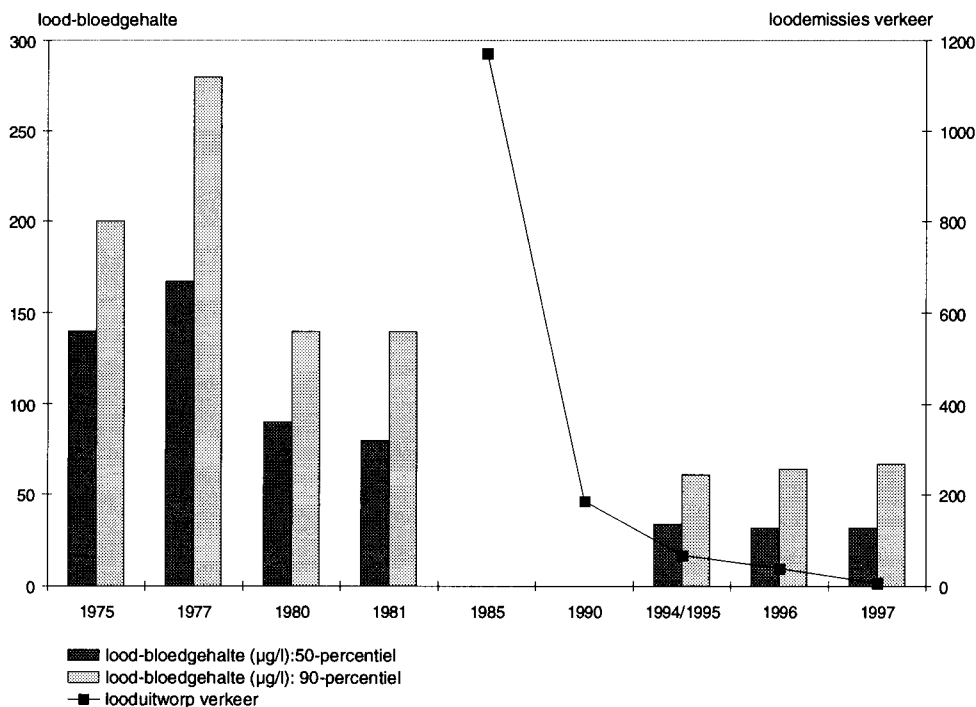
Na standaardisatie van de meetwaarden voor verschillen in de leeftijds- en geslachtsverdeling tussen de metalenpopulatie en de Nederlandse bevolking bleek nauwelijks enig verschil in de referentieintervallen. Geconcludeerd kan worden dat de referentiewaarden zoals bepaald in dit onderzoek een redelijk beeld geeft voor de Nederlandse bevolking. Gezien de verschillen tussen de lokaties moet wel worden bedacht dat voor alle metalen geografische verschillen in de orde van 19 tot 37% kunnen optreden.



## 4.2 Lood

### Nationaal

Sinds eind jaren zeventig is in Nederland een sterk dalende trend waarneembaar in de lood-bloedwaarden [RIVM, 1997]. Resultaten uit dit onderzoek bevestigen deze dalende trend. In de laatste 20 jaar is de lood-bloedwaarde in volwassenen met ongeveer 80% afgenomen (figuur 2). Deze daling gaat samen met een sterke daling in de loodemissie door wegverkeer de afgelopen 15 jaar (meer dan 99%, zie figuur 2) [RIVM, 1998]. Deze daling in de uitstoot van lood door wegverkeer is het gevolg van de vermindering en tenslotte verwijdering van lood uit benzine in de jaren tachtig.



1975	:	Ellen et al. [1984]: rekruten (jonge mannen); n=1170
1977	:	Kromhout et al. [1985]: niet-beroepsmatig blootgestelde oudere mannen (57-76 jaar); n=152
1980	:	Ellen et al. [1984]: rekruten (jonge mannen); n=175
1981	:	Ellen et al. [1984]: rekruten (jonge mannen); n=150
1994/1995	:	Meijer et al. [1995]: niet-beroepsmatig blootgesteld volwassen en (19-84 jaar); n=60
1996	:	Fiolet et al. [1998]: niet-beroepsmatig blootgesteld volwassenen (21-59 jaar); n=41
1997	:	Huidige onderzoek: niet-beroepsmatig blootgesteld volwassenen (21-64 jaar); n=308

Fig. 2 Lood-bloedgehalten en lood-emissies door verkeer in Nederland in de periode 1975-1997

### Internationaal

De trend in lood-bloed gehalten in Nederland over de afgelopen jaren is vergelijkbaar met trends in andere geïndustrialiseerde landen. In de Verenigde Staten heeft zich over ongeveer dezelfde periode (1976 - 1994) een daling in Pb-B waarden voorgedaan van ongeveer dezelfde grootte als in Nederland (82%) [Pirkle et al, 1994; MMWR, 1997]. In Zwitserland zijn concentraties in bloed over een kortere periode (1984-1993), gedaald met ongeveer 40% [Wietlisbach et al., 1995].

De mediane lood-bloedwaarde (34 µg/l) en het 95-percentiel (77 µg/l), zoals gemeten in het metalen onderzoek komen overeen met waarden zoals recent gemeten in bevolkingsonderzoeken in andere Europese landen (bijlage 4). In Tsjechië was in 1997 de mediane lood-bloedwaarde in de algemene volwassen bevolking iets hoger (39 µg/l). Het percentage mensen met een hoge concentratie is eveneens iets groter (90-perc.: 76 µg/l). In Spanje is de mediane lood-bloedwaarde bij een vergelijkbare populatie eveneens iets hoger als in Nederland (39 µg/l). Deze waarde werd echter al in 1993 gemeten. De lood-bloedwaarden zoals gemeten in Europa lijken in het algemeen hoger dan in de Verenigde Staten. In 1991-1994 werd in de VS een geometrisch gemiddelde lood-bloedwaarde (gelijk met mediaan bij lognormale verdeling) van 23 µg/l gemeten. De onderzoekspopulatie in de VS bestond echter uit kinderen en volwassenen, wat voor een deel deze lagere waarde kan verklaren.

### **Determinanten**

Zoals blijkt uit figuur 1.a zijn geslacht en leeftijd bepalende factoren voor de loodconcentratie in bloed. Ook na correctie voor andere factoren die van invloed kunnen zijn op de Pb-B waarde (multivariate regressie-analyse), bleef het verband met leeftijd en geslacht duidelijk zichtbaar. In het huidige onderzoek hebben mannen gemiddeld een 12% hogere Pb-B waarde dan vrouwen.

Daarnaast neemt de lood-bloed waarde elk levensjaar met gemiddeld 1,2 % toe.

Het effect van geslacht op de Pb-B waarde wordt bevestigd in andere bevolkingsonderzoeken naar Pb-B gehalten in volwassenen [Hense et al., 1992; Symanski & Hertz-Picciotto, 1995; Kristiansen, 1997; Weyermann & Brenner, 1997]. Na uitgebreide literatuur-studie concludeert Christensen [1995] dat vrouwen, in het algemeen, een 20-40% lagere Pb-B waarde hebben dan mannen. Dit is nog lager dan het percentage gevonden in het huidige onderzoek. Overigens kon Solé et al. [1998] in een Spaans bevolkingsonderzoek helemaal geen significant verschil aantonen tussen mannen en vrouwen. In dit onderzoek werden echter geen multivariate relaties bekeken.

De invloed van de leeftijd van de blootgestelde persoon op de Pb-B waarde, is eveneens in de meeste andere soortgelijke onderzoeken aangetoond [Symanski & Hertz-Picciotto, 1995; Christensen, 1995; Weyermann & Brenner, 1997, Solé et al., 1998]. Na blootstelling wordt meer dan 90% van lood opgeslagen in het botweefsel. Wanneer demineralisatie van het botweefsel plaatsvindt, kan lood weer vrijkomen. Op hogere leeftijd vindt zowel bij vrouwen als mannen demineralisatie van het bot in verhoogde mate plaats (osteoporose). Vrouwen hebben na de menopauze (in de leeftijd tussen de 45 en 55 jaar) een verhoogd risico op osteoporose en kunnen hierdoor een verhoogde Pb-B waarde hebben [Christensen, 1995]. Symanski et al. [1995] toonde dit effect daadwerkelijk aan in een grote groep vrouwen in de Verenigde Staten. In figuur 1.a is te zien dat ook in het huidige onderzoek de Pb-B concentratie op oudere leeftijd sterker toeneemt bij vrouwen. Een bijkomende verklaring voor het leeftijdseffect is dat oudere mensen vroeger aan hogere concentraties zijn blootgesteld via inhalatie en voedingsprodukten. Gehalten in voeding zijn over de afgelopen 20 jaar met ongeveer 80% gedaald [Van Loon et al., 1998].

Naast geslacht en leeftijd bleken in het huidige onderzoek, leefstijlfactoren als roken en alcoholgebruik significant van invloed op lood-bloedwaarden. Rokers hebben in vergelijking met niet-rokers gemiddeld een 15% hogere Pb-B waarde. Een vermeerdering van alcoholconsumptie met één glas per dag leidt tot een gemiddeld 7% hogere concentratie van lood in bloed.

Het effect van alcoholconsumptie en roken op de loodconcentratie in bloed, is in meerdere onderzoeken aangetoond [Hense et al., 1992; Wietlisbach et al., 1995; Kristiansen et al., 1997; Weyermann & Brenner, 1997; ]. Alcoholconsumptie bleek in enkele studies zelfs de belangrijkste voorspellende factor van Pb-B waarden [Wietlisbach et al., 1995; Weyermann & Brenner, 1997]. Een verhoging van ongeveer 7 µg lood in het bloed van drinkers ten opzichte van niet-drinkers kon worden aangetoond. Alcohol is van invloed op de maag-darmwand activiteit en daarmee op de opname van bepaalde stoffen [Christensen, 1997]. Maar belangrijker, in alcoholische dranken (met name in wijn) komen in vergelijking met andere voedingsprodukten, verhoogde loodconcentraties voor [Wietlisbach et al., 1995].

In filter-sigaretten zit gemiddeld 2,4 µg lood per gram tabak [Chiba & Masironi, 1992]. Dit kan een verklaring zijn voor de hogere Pb-B waarden van rokers. Een intensiever hand-mond contact bij rokers en verhoogde inhalatie van lood door binding aan rookdeeltjes, kunnen eveneens bijdragen aan een verhoogde lood-bloed waarde [Wietlisbach et al., 1995].

De peilstationslocatie (Amsterdam, Doetinchem of Maastricht) bleek significant van invloed op de Pb-B waarde. Zowel ten opzichte van Maastricht als van Doetinchem zijn de Pb-B waarden in Amsterdam gemiddeld hoger (respectievelijk 14 en 21%). De hogere Pb-B waarden in Amsterdam zouden kunnen samenhangen met de aanwezigheid van loden drinkwaterleidingen in de oude binnenstad. Deze vindt men vooral in leidingenstelsels van vóór 1945. Het gebruik van loden leidingen verhoogt de loodconcentraties in het doorgevoerde water [Gezondheidsraad, 1997]. Daarnaast zou een hogere verkeersintensiteit in Amsterdam nog steeds verantwoordelijk kunnen zijn voor verhoogde Pb-B waarden, ondanks dat de loodemissies door verkeer zijn gedaald de afgelopen jaren.

### **Verhouding van concentraties tot gezondheidkundig relevante waarde**

Door de Gezondheidsraad is vastgesteld dat geen gezondheidsschade van lood is aangetoond bij Pb-B waarden tot 50 µg/l [Gezondheidsraad, 1997]. Bij dit niveau treden wel biochemische veranderingen op (zoals verhoogde ALAD enzymactiviteit), waarvan de gezondheidkundige betekenis onduidelijk is. Pb-B waarden boven de 100 µg/l kunnen bij volwassenen een verhoging van de bloeddruk tot gevolg hebben. De relevantie hiervan voor de volksgezondheid, wordt niet hoog geacht [Gezondheidsraad, 1997].

De gemiddelde en mediane Pb-B waarde in dit onderzoek (resp. 40 en 34 µg/l) liggen ruim beneden de waarde van 50 µg/l. Een kwart (24,7%) van de onderzoekspopulatie heeft echter een waarde boven de 50 µg/l terwijl 2% van de populatie een waarde boven de 100 µg/l heeft. In de groep 50-59 jarigen heeft bijna de helft (44,7%) van de mensen een Pb-B waarde boven de 50 µg/l (2% >100 µg/l) en bij mensen die meer dan 3 glazen alcohol per dag drinken is dit zelfs 54% is (7% >100 µg/l). Oudere mensen en stevige drinkers lijken dus risicogroepen met betrekking tot verhoogde loodconcentraties.

Kinderen zijn gevoeliger voor lood dan volwassenen en vormen een risicogroep ten aanzien van blootstelling [Gezondheidsraad, 1997]. Pb-B waarden hoger dan 100 µg/l kunnen bij kinderen leiden tot effecten op neurologisch en cognitief vlak. In toekomstige monitoringsactiviteiten is het daarom wenselijk om de onderzoekspopulatie uit te breiden met kinderen.

## 4.3 Kwik

### Nationaal

Nederlandse onderzoek naar kwikgehalten in urine zijn schaars. Het gemiddelde gehalte in het huidige onderzoek ( $1,95 \pm 2,47$   $\mu\text{g/g}$  creatinine), komt overeen met het resultaat van de metalen pilot-studie ( $1,95 \pm 2,45$   $\mu\text{g/g}$  creatinine). De mediane en maximum concentraties in het huidige onderzoek zijn iets hoger. Gemeten is echter in een bijna zes keer zo grote populatie, zodat een hogere spreiding te verwachten is.

### Internationaal

De gemiddelde (1,95), mediane (1,14) en 95-percentielwaarden (6,36) in het huidige onderzoek, komen redelijk overeen met kwik-urine waarden uit buitenlandse onderzoeken (zie bijlage 4). In (West-)Duitsland is in een bevolkingsonderzoek (313 personen, 18 jaar en ouder) een lagere mediane waarde gemeten, in zowel mannen (0,52) als vrouwen (0,96) [Zander et al., 1990]. In een vergelijkbare populatie in Italië werd een hogere gemiddelde waarde gemeten (3,2), maar binnen een overeenkomstige range aan concentraties (0,3-15,0) [Minoia et al., 1990]. In Zweden zijn gemiddelde en mediane waarden gemeten tussen de 1 en 3  $\mu\text{g/g}$  creatinine [Langworth et al., 1991; Skare & Engqvist, 1994].

### Determinanten

Leeftijd, geslacht, sociaal-economische status, het aantal amalgamen vullingen en geografische locatie, bleken significant van invloed op kwikniveau's in urine. In het huidige onderzoek is een duidelijke relatie aangetoond tussen het aantal amalgamen vullingen van onderzoekspersonen en kwik. Het kwik-gehalte in urine neemt gemiddeld per vulling toe met 0,7%. De correlatie tussen het aantal vullingen en Hg-U was 0,53 ( $p \leq 0,001$ ). Het aantal amalgamen vullingen in het onderzoek is echter niet gebaseerd op tandartsgegevens, maar op gegevens van de respondenten zelf en daardoor minder betrouwbaar. Significante relaties tussen het aantal amalgamen vullingen en het kwik-urine gehalte is aangetoond in verscheidene onderzoeken [Skare & Engqvist, 1994; Langworth et al. 1991, Trepka et al., 1997]. Kwik komt zowel in metallische (damp), als in ion-vorm vrij uit amalgaamvullingen [Gezondheidsraad, 1998].

In het huidige onderzoek hebben mannen gemiddeld een 19% hogere Hg-U waarde dan vrouwen. Hogere waarden in mannen ten opzichte van vrouwen, worden niet bevestigd door andere onderzoeken. Resultaten van verschillende onderzoeken zijn niet eenduidig. Skare & Engqvist [1994] kon geen verband vinden tussen geslacht en kwik in urine. In een Duits bevolkingsonderzoek werd in vrouwen een hogere Hg-U concentratie gevonden. Het verschil bleek echter niet significant [Zander et al., 1990]. Wanneer uitgegaan wordt van voeding als belangrijkste bron van blootstelling, dan lijken hogere concentraties in mannen voor de hand te liggen, daar mannen in het algemeen meer eten dan vrouwen.

Leeftijd bleek in de huidige studie negatief geassocieerd met kwikgehalten in urine. De Hg-U concentratie neemt per levensjaar af met 1,2%. Zander et al. [1990] toonde eveneens een negatief verband aan tussen leeftijd en Hg-U concentraties (alleen significant in vrouwen). Dit negatieve

verband hangt mogelijksterwijs samen met een toenemende ouderdom van vullingen op hogere leeftijd. Mogelijk is de mobiele kwikfractie in amalgaam beperkt en wordt deze relatief snel uitgescheiden.

Roken en alcoholconsumptie bleken in dit onderzoek niet significant gerelateerd aan kwik-urine concentraties. Langworth et al. [1991] en Zander et al. [1990] konden in niet-beroepsmatig blootgestelde proefpersonen, eveneens geen relatie tussen roken, alcohol en kwikgehalten in urine aantonen. In tabak komen geen verhoogde kwikconcentraties voor [Chiba & Maseroni, 1992]. Eveneens is niets bekend over verhoogde kwikconcentraties in alcoholische dranken. Een hoge sociaal-economische status is in het huidige onderzoek geassocieerd met hogere kwikgehalten in de urine. Mogelijk is een verschil in voedingspatroon tussen de SES-klassen hiervan de oorzaak. Hiervoor zijn echter geen concrete aanwijzingen.

De peilstationslokatie, tenslotte bleek significant van invloed op het kwikgehalte in urine. In Maastricht is het kwik-urine gehalte bijna 30% hoger dan in Doetinchem en Amsterdam. Dit beeld is overeenkomstig met de andere metalen die zijn gemeten in urine (zie paragraaf 4.5).

### **Verhouding van concentraties tot gezondheidskundig relevante waarde**

De geschatte drempelwaarde voor het snelst en duidelijkst optredende effect (proteïnurie) bij kwikblootstelling is 50  $\mu\text{g/g}$  creatinine [ATSDR, 1997a]. Gerhardsson en Skerfving [1996] stellen, dat tussen de 30 en 100  $\mu\text{g/g}$  creatinine ook minder toxische effecten kunnen optreden.

Neurologische symptomen, zoals tremor zijn waargenomen bij concentraties tussen de 25 en 35  $\mu\text{g/g}$  creatinine. Andere onderzoeken konden dit echter niet bevestigen. De Gezondheidsraad concludeert dat ondanks het niet consistente patroon van effecten bij lage blootstelling, de gezondheid negatief beïnvloedt kan worden bij lagere niveau's dan tot nog is aangenomen [Gezondheidsraad, 1998].

De maximale concentratie die is gemeten in het huidige onderzoek is 17,9  $\mu\text{g/g}$  creatinine. Het 95-percentiel ligt een stuk lager (6,4  $\mu\text{g/g}$  creatinine). Het is dus niet waarschijnlijk dat proteïnurie optreedt binnen de onderzoekspopulatie in dit onderzoek. Zelfs wanneer wordt uitgegaan van een drempelwaarde voor effecten van 25  $\mu\text{g/g}$  creatinine (waarbij tremor is aangetoond in sommige onderzoeken), dan nog liggen alle waarden gemeten in dit onderzoek hieronder. Vooralsnog lijken kwik-urine concentraties in dit onderzoek niet tot negatieve effecten op de gezondheid te leiden.

## **4.4 Cadmium**

### **Nationaal**

In het metalen pilot-onderzoek [Fiolet et al., 1998] is een gemiddelde cadmiumconcentratie gemeten van  $0,35 \pm 0,35$   $\mu\text{g/g}$  creatinine. Dit ligt beneden het gemiddelde van het huidige onderzoek ( $0,44 \pm 0,43$ ). In het pilot-onderzoek is echter alleen in Amsterdam gemeten. De gemiddelde Cd-U concentratie in Amsterdam in het huidige onderzoek ( $0,43 \pm 0,43$ ) was eveneens hoger dan in het pilot-onderzoek. Resultaten van het huidige onderzoek zijn betrouwbaarder, vanwege het groter aantal mensen waarbij is gemeten (twee keer zoveel).

In de Kempen in Noord-Brabant is grootschalig onderzoek gedaan naar de effecten van blootstelling aan cadmium, ten gevolge van industriële bodemverontreiniging [Kreis et al., 1987]. In een dwarsdoorsnede-onderzoek is de Cd-U concentratie van 276 inwoners uit een dorp in de Kempen (Luyksgestel), vergeleken met Cd-U concentraties van 266 mensen uit een controle populatie (Zeeland, Noord-Brabant). Cadmium concentraties gemeten in Zeeland (gemiddelde  $0,41 \pm 0,37$ ; mediaan 0,27) zijn redelijk overeenkomstig met de concentraties in het huidige onderzoek (gemiddelde  $0,45 \pm 0,43$ ; mediaan 0,34). Ondanks het feit dat het hier een vrij selectieve populatie betreft, is net als in de huidige onderzoekspopulatie sprake van achtergrondblootstelling. Een daling in cadmiumconcentraties in Nederlandse volwassenen lijkt zich op basis van deze twee onderzoeken niet te hebben voorgedaan. Dit is consistent met de inname van cadmium via de voeding. Deze vertoont eveneens geen dalende trend (Van Loon et al., 1998)

### **Internationaal**

De gemiddelde (0,44) en mediane (0,34) waarde in het huidige onderzoek is in het algemeen iets lager, maar redelijk overeenkomstig met buitenlandse onderzoeken (zie bijlage 4). In Tsjechië werd van 1994 tot 1997 bij bevolkingsonderzoeken (niet-beroepsmatig blootgestelde volwassen bevolking) mediane waarden gevonden, variërend van 0,4 tot 0,6  $\mu\text{g/g}$  creatinine [CSZU, 1997]. In België zijn in verschillende bevolkingsonderzoeken naar de lichaamsbelasting met cadmium uitgevoerd van 1985 tot 1995, Cd-U waarden gemeten van rond de 0,5  $\mu\text{g/g}$  creatinine (geometrisch gemiddelde) [Staessen et al., 1991; Buchet et al., 1996]. In Italië is in de algemene volwassen bevolking een hogere gemiddelde Cd-U concentratie gemeten (0,78  $\mu\text{g/g}$  creatinine).

### **Determinanten**

In dit onderzoek bleken geslacht, rookgewoonten, sociaal-economische status en de peilstationslocatie bepalende factoren voor cadmiumconcentraties in de urine van niet-beroepsmatig blootgestelde volwassenen. In het huidige onderzoek hebben mannen gemiddeld een 7% hogere Cd-U waarde dan vrouwen. In het onderzoek van Kreis [1992] kon geen associatie tussen Cd-U concentraties en geslacht worden aangetoond.

In het huidige onderzoek hadden zowel rokers als ex-rokers significant hogere Cd-U waarden dan niet-rokers (resp. 13 en 7%). Kreis [1992] vond een significante relatie tussen het aantal pakjaren (het aantal jaren dat één pakje sigaretten per dag wordt gerookt) en de Cd-U concentratie. Sartor et al. [1992] kon in het Belgische bevolkingsonderzoek ( $\pm 2100$  personen van 20-80 jaar) alleen een significant verschil in Cd-U concentraties aantonen tussen rokers en niet-rokers. Ex-rokers hadden geen significant hogere concentraties dan niet-rokers. In tabak en sigaretten komen cadmiumconcentraties voor (0,5 - 3,5  $\mu\text{g/g}$  tabak) die uitzonderlijk hoog zijn in vergelijking met concentraties in voeding (in het algemeen  $< 0,05$   $\mu\text{g/g}$  produkt) [Chiba&Maseroni, 1992]. Mensen die zijn gestopt met roken hebben kunnen nog jarenlang een verhoogde Cd-U concentratie hebben vanwege de hoge biologische halfwaardetijd van cadmium (17 jaar in de nieren).

Mensen met een gemiddelde sociaal-economische status hebben in het huidige onderzoek lagere Cd-U concentraties, dan mensen met een hoge SES. Een verschil in voedingsgewoontes kan

hiervoor een verklaring zijn. In het Belgische onderzoek werden eveneens significante verschillen in Cd-U concentraties aangetoond tussen sociaal-economische klassen [Sartor et al., 1992].

Op basis van de hoge biologische halfwaardetijd van cadmium zou een relatie tussen Cd-U concentraties en leeftijd worden verwacht. In het huidige onderzoek kon een dergelijke relatie niet worden aangetoond. Kreis [1992] vond eveneens geen relatie tussen leeftijd en Cd-U concentraties. In tegenstelling tot de Nederlandse onderzoeken vond Sartor et al. [1992] wel een significante relatie tussen leeftijd en de Cd-U concentratie. Deze Belgische onderzoekspopulatie was enige malen groter dan de Nederlandse, waardoor de kans op het vinden van een significante associatie wordt vergroot.

In Maastricht waren de Cd-U concentraties ongeveer 20% hoger dan op de andere peilstations. Dit beeld is overeenkomstig met de andere metalen die zijn gemeten in urine (zie paragraaf 4.5).

De maand van monsternamen, tenslotte, bleek eveneens geassocieerd met Cd-U concentraties. Gehalten gemeten in juli, augustus en september waren gemiddeld 30% hoger dan de gehalten in oktober en november. Dit lijkt een seizoenseffect. Mogelijk is een ander voedingspatroon in de zomermaanden hiervoor de oorzaak. Niet duidelijk is waarom juist cadmiumgehalten zijn verhoogd.

#### **Verhouding tot gezondheidkundig relevante waarde**

De nier is het doelwit orgaan bij langdurige blootstelling aan cadmium. Bij een Cd-U concentratie van 4 tot 6  $\mu\text{g/g}$  creatinine, treedt een verhoging op van de concentratie eiwitten in de urine. Dit duidt op een storing in de nierfunctie [Gezondheidsraad, 1995]. De maximum Cd-U concentratie gemeten in het huidige onderzoek was 2,76  $\mu\text{g/g}$  creatinine. Het 95-percentiel is 1,35  $\mu\text{g/g}$  creatinine. Binnen de onderzoekspopulatie lijkt zich geen probleem met betrekking tot de gezondheid voor te doen.

## **4.5 Arseen**

### **Nationaal**

In Nederland is tot nu toe weinig onderzoek gedaan naar arseenconcentraties in urine. In Doetinchem is de hoeveelheid arseen in de urine van 50 kinderen die wonen in een wijk met een van nature verhoogde arseenconcentratie in de bodem (arseenrijke ijzeroerlagen), vergeleken met de As-U concentratie in de urine van een controlegroep [Van den Hazel et al., 1993]. Geen verschil in arseenconcentraties tussen de twee groepen kon worden gemeten. De gemiddelde arseenconcentratie in de totale groep kinderen was 12,6  $\mu\text{g/g}$  creatinine met een range van 2,7-64,2  $\mu\text{g/g}$  creatinine. Dit is iets hoger, maar redelijk vergelijkbaar met de gemiddelde concentratie (8,6) en de range (<0,4 - 59,3) in de huidige onderzoekspopulatie. In het onderzoek van Van den Hazel et al. is totaal-arsen gemeten. Niet duidelijk is of bij de gebruikte methode ook organische verbindingen zijn gemeten. Indien dit het geval is dan kan naast het verschil in leeftijd (kinderen vs. volwassenen), ook de consumptie van vis (bevat hoge organisch arseengehalten) een reden zijn voor het hogere gemiddelde in het onderzoek van Van den Hazel et al.

### **Internationaal**

In Denemarken werd in een niet-beroepsmatig blootgestelde bevolking (n=182) een mediane anorganische As-U concentratie gemeten van 11,6 µg/g creatinine bij mannen en 7,9 bij vrouwen (bijlage 4). In het huidige onderzoek is een mediane concentratie van 8,6 bij mannen en 4,8 bij vrouwen gemeten. De gemeten waarden zijn redelijk overeenkomstig. In Denemarken bestond de onderzoekspopulatie uit oudere mensen dan in Nederland (40-70 jaar) [Kristiansen et al., 1997]. In een Belgisch bevolkingsonderzoek (±800 niet-beroepsmatig blootgestelde volwassenen, 20-80 jaar) [Buchet et al., 1996] zijn mediane concentraties gemeten van rond de 5 µg/g creatinine (rurale en industriële populaties). In Zweden is in een soortgelijke populatie (n=100) een mediane concentratie van 8 µg/g creatinine gemeten [Vahter & Lind, 1986]. De mediane concentratie in het huidige onderzoek van de totale onderzoekspopulatie (6,3) is ook met deze waarden redelijk in overeenstemming.

### **Determinanten**

Geslacht, leeftijd, SES, visconsumptie in de 2 dagen voor monstername en de geografische lokatie, bleken in het huidige onderzoek significant van invloed op de anorganisch arseenbelasting. Mannen hebben gemiddeld een 60% hogere anorganisch arseenwaarde dan vrouwen. In twee Belgisch bevolkingsonderzoeken waren concentraties in de urine van mannen eveneens hoger dan van vrouwen [Buchet et al., 1996]. Vahter & Lind [1986] vonden geen hogere gehalten in vrouwen. In dit onderzoek is alleen de univariate associatie bekeken.

Leeftijd bleek in de huidige studie negatief geassocieerd met anorganisch arseenconcentraties. De  $As_{anorg}/M-U$  concentratie neemt per levensjaar af met 1,2%. Buchet et al. [1996] vond na correctie voor andere determinanten, dat een hogere leeftijd samengaat met lagere arseen-urineconcentraties (tussen de 40 en 70 jaar neemt de concentratie met gemiddeld 19% af bij mannen en 16% bij vrouwen). Zowel Kristiansen et al. [1997] als Vahter & Lind [1986] vonden (op basis van univariate analyses) geen verband tussen leeftijd en de  $As_{anorg}/M-U$  concentratie. In een literatuuronderzoek van Christensen [1995] wordt gesuggereerd dat leeftijd wel van invloed is op de arseenconcentratie in urine. Kinderen zouden hogere concentraties hebben dan volwassenen. Door kleine aantallen in onderzoeken waarnaar wordt gerefereerd, is dit niet met stelligheid te zeggen. Het eten van vis in de twee dagen voorafgaand aan monstername, bleek in het huidige onderzoek geassocieerd met een hogere  $As_{anorg}/M-U$  concentratie. Mürer et al. [1992] toonde al eerder aan dat visconsumptie is geassocieerd met verhoogde anorganisch arseen + metaboliëten gehalten in urine. In het onderzoek van Kristiansen et al. [1997] was het frequent eten van vis (meer dan 1 keer vis per week) niet van invloed op anorganisch arseenconcentraties (univariate analyses). In het onderzoek van Vahter & Lind [1986] hadden personen die frequent vis aten wel hogere anorganisch-arseen concentraties (± 1,5 keer hoger), dan mensen die niet frequent vis aten. Arseen komt in hoge concentraties voor in vis, maar bestaat grotendeels uit organische verbindingen. Slechts een paar procent van het totale arseengehalte in vis bestaat uit anorganisch arseen [Vahter & Lind, 1986]. Mogelijk kunnen de organische arseenverbindingen in vis worden omgezet in anorganische verbindingen, gedurende het bewaren en bereiden van vis.



In het huidige onderzoek kon geen relatie worden aangetoond tussen roken en anorganisch arseen in urine. Dit is consistent met resultaten uit andere onderzoeken. Buchet et al. [1996] & Vahter & Lind [1986] vonden eveneens geen relatie tussen roken en anorganisch arseen in urine. In vergelijking met lood en cadmium is de arseenconcentratie in tabak in het algemeen laag (minder dan 1 µg/g tabak).

De sociaal-economische status was in het huidige onderzoek eveneens gerelateerd aan anorganisch arseen-urine concentraties. Buchet et al. [1996] kon geen effect van SES aantonen. Net als bij kwik is mogelijk een verschillend voedingspatroon verantwoordelijk voor dit effect. Wederom zijn hiervoor geen concrete aanwijzingen.

In Maastricht werden, tenslotte, hogere  $As_{\text{anorg}}/M-U$  concentraties gemeten dan in Amsterdam en Doetinchem. Het verschil tussen Doetinchem en Maastricht was significant (een gemiddeld 37% hogere concentratie in Maastricht). Dit beeld is consistent met de andere metalen die zijn gemeten in urine. In Maastricht werden eveneens hogere Hg-U en Cd-U concentraties gemeten. Een directe verklaring hiervoor kan niet worden gegeven. Mogelijk hebben mensen in Maastricht een ander voedingspatroon (voeding voornaamste bron van inname). Een indicator hiervoor kan zijn dat, in vergelijking met de andere steden, in Maastricht meer mensen een verhoogde BMI (>25) hebben.

### **Verhouding tot gezondheidkundig relevante waarde**

Gegevens over de directe relatie tussen anorganisch arseenconcentraties in de urine en eventuele (gezondheids)effecten zijn vooralsnog niet beschikbaar. In Europese landen ligt de concentratie van anorganisch arseen en zijn metabolieten in urine in het algemeen beneden de 10 µg/l [Gerhardsson & Skerfving, 1998]. Concentraties boven de 50 µg/l duiden op een verhoogde blootstelling (hoger dan 'normaal'), waarvan dus onduidelijk is of dit leidt tot enige risico's. In de onderzoekspopulatie is een gemiddelde anorganisch arseenconcentratie gemeten van ± 9 µg/g creatinine. Het 95-percentiel is ± 25 µg/g creatinine. Een concentratie boven de 50 µg/g creatinine is bij één persoon gemeten.

## 5. Conclusies

### Algemeen

- Het huidige onderzoek levert referentiewaarden op voor de lichaamsbelasting met toxische metalen voor niet-beroepsmatig blootgestelde volwassen Nederlanders. Deze waarden kunnen worden gebruikt als achtergrondniveau's bij calamiteiten, teneinde een uitspraak te doen over de belasting van de populatie. Hierbij dient wel rekening te worden gehouden met eventuele geografische verschillen (in dit onderzoek in de orde van 19 tot 37%). De vastgestelde referentiewaarden kunnen daarnaast ook worden gebruikt in toekomstig onderzoek naar trends in de lichaamsbelasting van de Nederlandse bevolking met toxische metalen.

### Lood

- Sinds eind jaren zeventig is de lood in bloedconcentratie in Nederland met ongeveer 80% afgenomen.
- Deze trend is vergelijkbaar met de trend die wordt waargenomen in andere geïndustrialiseerde landen.
- De huidige concentraties in Nederland zijn eveneens vergelijkbaar met andere landen.
- Binnen de drie MORGEN-populaties (Amsterdam, Doetinchem en Maastricht) komen regionale verschillen voor in loodbelasting. Na correctie voor populatieopbouw en leefstijlfactoren komen in Amsterdam ongeveer 21% hogere lood-bloed gehalten voor dan in Amsterdam en Doetinchem.
- Geslacht, leeftijd, alcoholconsumptie en rookgewoonten zijn bepalende factoren voor concentraties lood in bloed. Voor groepen die ten aanzien van deze factoren verschillen, dienen aparte referentie-intervallen te worden vastgesteld voor lood-bloedwaarden.
- Een kwart van de onderzoekspopulatie heeft een lood-bloedwaarde gelijk aan of boven de waarde waarbij biochemische veranderingen (verhoogde ALAD-enzymactiviteit) kunnen optreden ( $> 50 \mu\text{g/l}$ ). Binnen de groep ouderen boven de 50 jaar en bij de groep stevige drinkers (meer dan 3 glazen/dag), is dit percentage zelfs rond de 50%. De gezondheidskundige betekenis van deze veranderingen is vooralsnog onduidelijk.
- Ongeveer 2% van de populatie heeft een lood-bloed waarde boven de  $100 \mu\text{g/l}$ , welke een geringe verhoging van de bloeddruk tot gevolg kan hebben.
- Op basis van de concentraties zoals gemeten in dit onderzoek, kan het referentie-interval voor lood in bloedwaarden van volwassen Nederlanders worden geschat op 14 -  $91 \mu\text{g/l}$ . Voor mannen is dit interval 17 -  $106 \mu\text{g/l}$  en voor vrouwen 13 -  $82 \mu\text{g/l}$ .

## Kwik

- De huidige concentraties in Nederland zijn vergelijkbaar met concentraties in andere Europese landen.
- Binnen Nederland komen regionale verschillen voor in kwikgehalten in urine. Na correctie voor verschil in populatie opbouw en leefstijlfactoren blijkt in Maastricht een ongeveer 30% hogere kwik-urine gehalte als in Amsterdam en Maastricht.
- Geslacht, leeftijd, het aantal amalgamen vullingen en sociaal-economische status zijn bepalende factoren voor kwikconcentraties in urine.
- Alle kwik-urine gehalten zoals gemeten in dit onderzoek lagen beneden de geschatte drempelwaarde voor niertoxiciteit (50 µg/g creatinine). Zelfs de waarde van 25 µg/g creatinine, waarbij in sommige onderzoeken neurologische effecten (tremor) zijn aangetoond wordt niet gehaald. Nadelige effecten van concentraties zoals gemeten in dit onderzoek worden niet verwacht.
- Op basis van resultaten van het metalen onderzoek kan het referentie-interval voor kwik-urine waarden van volwassen Nederlanders worden geschat op <0,10 - 9,41 µg/g creatinine. Voor mannen is dit interval <0,10 - 7,00 µg/g creatinine en voor vrouwen <0,10 - 9,43.

## Cadmium

- Overeenkomstig de inname van cadmium via voeding, lijkt de cadmium-urine concentratie in Nederland het afgelopen decennium niet te zijn afgenomen.
- Huidige concentraties in Nederland zijn vergelijkbaar en lijken over het algemeen zelfs iets lager dan in andere Europese landen.
- Binnen Nederland lijken regionale verschillen voor te komen in cadmiumgehalten in urine. Na correctie voor populatieopbouw en leefstijlfactoren, komen in Maastricht ongeveer 20% hogere gehalten voor als in Amsterdam en Doetinchem.
- Geslacht, leeftijd, rookgewoonten en sociaal-economische status zijn bepalende factoren voor de cadmiumconcentratie in urine.
- Alle cadmium-urine gehalten zoals gemeten in dit onderzoek lagen beneden de geschatte drempelwaarde voor niertoxiciteit (4 tot 6 µg/g creatinine). Nadelige effecten van concentraties zoals gemeten in dit onderzoek worden niet verwacht.
- Op basis van resultaten van het metalen onderzoek kan het referentie-interval voor cadmium-urine waarden van volwassen Nederlanders worden geschat op 0,04 - 1,64 µg/g creatinine. Voor mannen is dit interval 0,06 - 1,49 µg/g creatinine en voor vrouwen 0,04 - 1,64 µg/g creatinine.

## Arseen

- De huidige anorganisch arseen + metabolieten concentraties in Nederland liggen in de range van concentraties zoals gemeten in andere Europese landen.
- Binnen Nederland komen regionale verschillen voor in anorganisch arseengehalten in urine. Na correctie voor populatieopbouw en leefstijlfactoren, blijkt in Maastricht een gemiddeld ongeveer 37% hoger gehalte als in Doetinchem.
- Geslacht, leeftijd, SES en visconsumptie vlak voor monstername zijn bepalende factoren voor anorganisch arseengehalten in urine.
- Visconsumptie gedurende twee dagen voor monstername leidt niet alleen tot hoge organisch arseen concentraties in urine maar ook tot verhoogde anorganisch arseen + metabolieten gehalten.
- Uitgezonderd één persoon, lagen alle anorganisch arseengehalten zoals gemeten in dit onderzoek beneden de concentratie die duidt op een verhoogde blootstelling (50 µg/g creatinine). Onduidelijk is of een concentratie boven deze waarde leidt tot nadelige effecten.
- Op basis van resultaten van het metalen onderzoek kan het referentie-interval voor anorganisch arseen + metabolieten waarden (de toxicologische relevante fractie), van volwassen Nederlanders worden geschat op 0,89 - 33,9 µg/g creatinine. Voor mannen is dit interval 1,57 - 34,8 µg/g creatinine en voor vrouwen 0,81 - 26,9 µg/g creatinine.

## Literatuur

- Albers JMC, Kreis IA, Liem AKD, Van Zoonen P (1996). Factors that influence the levels of contamination of human milk with polychlorinated organic compounds. *Arch Environ Contam Toxicol*, 30, 285-291.
- ATSDR (1997a). Toxicological Profile for Mercury. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (1997b). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Blokstra A, Seidell JC, Smit HB, Bueno de Mesquita HB, Verschuren WMM (1999). Het Project Monitoring Risicofactoren en Gezondheid Nederland (MORGEN-project). Jaarverslag 1997. Bilthoven, RIVM rapportnr. 263200 007.
- Bom CM, Ritsema R (1998). Optimalisering en validatie van de methode voor de gehaltebepaling van kwik in urine met atomaire fluorescentie spectrometrie. Bilthoven, RIVM rapportnr. 529102 009.
- Buchet JP, Staessen J, Roels H, Lauwerys R, Fagard R (1996). Geographical and temporal differences in the urinary excretion of inorganic arsenic: a Belgian population study. *Occup Environ Med*, 53, 320-327.
- CBS (1999). Bevolking op 1 januari naar geslacht en leeftijdsgroep; Bevolkingsprognose 1998 Middenvariant. [Http://www.cbs.nl/nl/cijfers/kerncijfers/sv061c1.htm](http://www.cbs.nl/nl/cijfers/kerncijfers/sv061c1.htm). Voorburg/Heerlen, Centraal Bureau voor de Statistiek.
- Chiba M, Masironi R (1992). Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *Bull WHO*, 70(2), 269-275.
- Christensen, JM (1995). Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results. *Sci Total Environ*, 166, 89-135.
- CSZU (National Institute of Public Health, Prague) (1998). System of Monitoring the Environmental Impact on Population Health of the Czech Republic. Summary Report - 1997. Prague, NIPH Prague.
- Cuijpers CEJ, Liem AKD, Albers JMC, Kreis IA, Lebet E (1997). Verontreiniging van moedermelk met gechlorideerde koolwaterstoffen in Nederland, 1993. De rol van determinanten. Bilthoven, RIVM rapportnr. 529102 004.
- De Boer JLM, De Joode P, Ritsema R (1999). Direct inductively coupled plasma mass spectrometric determination of cadmium in urine with special attention to matrix effect correction. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 13, 971.
- Drijver M, Kok J, Pieters JIL (1988). Bewakingsprogramma Mens & Voeding. Revisievoorstel humane deel. Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, Staatstoezicht op de Volkgezondheid.
- Ellen G, Krajnc EI, Van Loon JW (1984). Het gehalte aan lood en cadmium in bloed van Nederlandse keurlingen in de periode 1980-1982. Bilthoven, RIVM rapportnr. 648118001.

- Fiolet DCM (1997). Projectplan Metalen Onderzoek. Supplement powerberekeningen.
- Fiolet DCM, Cuijpers CEJ, Ritsema R, Lebret E (1998). Lichaamsbelasting van de Nederlandse bevolking met enkele metalen. Pilot studie bij deelnemers aan het 'MORGEN'-project. Bilthoven, RIVM rapportnr. 529102 008.
- Gerhardsson L, Skerfving S (1996). Concepts on Biological Markers and Biomonitoring for Metal Toxicity. In: Chang, L.W., Magos, L., Suzuki, T (eds.). Toxicology of Metals. CRC/ Lewis Publishers. Boca Raton.
- Gezondheidsraad (1995). Cadmium and inorganic cadmium compounds. Rijswijk, Gezondheidsraad publicatienr. 1995/04WGD.
- Gezondheidsraad (1997). Lood in drinkwater. Rijswijk, Gezondheidsraad publicatienr. 1997/07.
- Gezondheidsraad (1998). Tandheelkundige restauratiematerialen. Rijswijk, Gezondheidsraad publicatienr. 1998/09.
- Greve PA, Van Zoonen P (1990). Organochlorine pesticides and PCBs in tissues from Dutch citizens (1968-1986). *Int J Environ Anal Chem*, 38, 265-277.
- Hense HW, Filipiak B, Novak L, Stoepler M (1992). Nonoccupational Determinants of Blood Lead Concentrations in a General Population, *Int J Epidemiol*, 21(4), 753-762.
- IUPAC (1995). Sample Collection Guidelines for Trace Elements in Blood and Urine. *Pure & Appl Chem*, 67 (8/9), 1575-1608.
- Kreis IA, De Bruin M, Coumans GGH, Derks HJGM, Van Dreumel HJ, Van der Ende A, Helleman PW, Herber RFM, Hofman A (1987). Rapportage van een onderzoek naar effecten op de nierfunctie in een langdurig aan cadmium blootgestelde populatie in de Kempen en een controle populatie. Bilthoven, RIVM rapportnr. 528303010.
- Kreis IA (1992). Health effects of cadmium contamination in Kempenland. Proefschrift Leiden.
- Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E (1997). Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ*, 204, 147-160.
- Kromhout D, Wibowo AAE, Herber RFM, Dalderup LM, Heerdink H, De Lezenne Coulander C, Zielhuis RL (1985). Trace metals and coronary heart disease risk indicators in 152 elderly men (the Zutphen Study). *Am J Epidemiol* 122, 378-385.
- LAC (1998). Onderzoeksplan LAC voor ontwikkelingsonderzoek: 97/LAC/529102/ Urine+bloed/02.
- Langworth S, Elinder CG, Göthe CJ, Vesterberg O (1991). Biological monitoring of environmental and occupational exposure to mercury. *Int Arch Occup Environ Health*, 63, 161-167.
- Lebret E, Fischer PH, Staatsen BAM, Franssen EAM, De Hollander, AEM, Houthuijs DJM (1996). Monitoring of exposures, body burdens and health effects of environmental pollutants in the Netherlands. Position paper from the perspective of environmental epidemiology. Bilthoven, RIVM rapportnr. 529104 001.
- Liem AKD, Cuijpers CEJ (1996). Polychlorinated Organic Compounds in Mother's Milk. Trends and Determinants. In: RIVM Annual Scientific Report '95, Bilthoven.
- Meijer G, Drewes R, Duijm F (1995). Loden waterleidingen en lood in bloed. GGD Groningen Stad en Ommelanden, Groningen.

- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E (1990). Trace Element Reference Values in Tissues from Inhabitants of the European Community. I. A Study of 46 Elements in Urine, Blood and Serum of Italian Subjects. *Science Total Environ*, 95, 89-105.
- MMWR/Morbidity and Mortality Weekly Report (1997). Update: Blood Lead Levels -- United States, 1991 - 1994. *MMWR*, 46(7), 141-146.
- Mürer AJL, Abildtrup A, Poulsen OM, Christensen JM (1992). Effect of Seafood Consumption on the Urinary Level of Total Hydride-generating Arsenic Compounds. Instability of Arsenobetaine and Arsenocholine. *Analyst*, 117, 677-680.
- Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW, Kramer RA, Paschal DC, Flegal KM, Matte TD (1994). The Decline in Blood Lead Levels in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *JAMA*, 272, 284-291.
- Poulsen OM, Holst E, Christensen JM (1997). Calculation and application of coverage intervals for biological reference values (Technical Report). *Pure & Appl Chem*, 69(7), 1601-1611.
- Rijdsdorp I, Van de Naald W (1989). Arseen. Leidschendam, Coördinatie-commissie voor de metingen van radio-activiteit en Xenobiotische stoffen (CCRX).
- Ritsema R, Dukan L, Roig I Navarro T, Van Leeuwen R, Oliveira N, Wolfs P, Leuret E (1998). Speciation of Arsenic Compounds in Urine by LC-ICP MS. *Appl Organometal Chem*, 12, 591-599.
- RIVM (1997). Milieubalans 97. Alphen aan den Rijn, Samson H.D. Tjeenk Willink bv.
- RIVM (1998). Milieubalans 98. Alphen aan den Rijn, Samson H.D. Tjeenk Willink bv.
- Sartor F, Rondia D, Claeys F, Buchet JP, Ducoffre G, Lauwerys R, Staessen J, Amery A (1992). Factors influencing the cadmium body burden in a population study. *IARC-Sci-Publ*, 118, 101-106.
- Schmid K, Lederer P, Schaller K-H, Angerer J, Strebl H, Weber A (1996). Internal exposure to hazardous substances of persons from various countries of origin -- Investigations on exposure to lead, mercury, arsenic and cadmium. *Zbl Hyg*, 199, 24-37.
- Skare I, Engqvist A (1994). Human Exposure to Mercury and Silver Released from Dental amalgam Restorations. *Arch Environ Health*, 49(5), 384-394.
- Slooff W, Van Beelen P, Annema JA, Janus JA (1994). Basisdocument Kwik. Bilthoven, RIVM rapportnr. 710401023.
- Solberg HE, Gräsbeck R (1989). Reference Values. *Adv Clin Chem*, 27, 1-79.
- Solé E, Ballabriga A, Dominguez C (1998). Lead exposure in the general population of the Metropolitan Area of Barcelona: Blood levels and related factors. *Sci Total Environ*, 224, 19-27.
- Staessen J, Amery A, Bernard A, Bruaux P, Buchet JP, Bulpitt CJ, Claeys F, De Plaen P, Ducoffre G, Fagard R, Lauwerys RR, Lijnen P, Nick L, Saint Remy A, Roels H, Rondia D, Sartor F, Thijs L (1991). Blood Pressure, the Prevalence of Cardiovascular Diseases, and Exposure to Cadmium: A Population Study. *Am J Epidemiol*, 134, 257-267.
- Symanski E, Hertz-Picciotto I (1995). Blood Lead Levels in Relation to Menopause, Smoking, and Pregnancy History. *Am J Epidemiol*, 141(11), 1047-1058.

- Trepka MJ, Heinrich J, Krause C, Schultz C, Wjst M, Popescu M, Wichmann H-E (1997). Factors Affecting Internal Mercury Burdens among Eastern German Children. *Arch Environ Hlth*, 52(2), 134-138.
- Vahter M, Lind B (1986). Concentration of Arsenic in Urine of the General Population in Sweden. *Sci Total Environ*, 54, 1-12.
- Van den Hazel PJ, Ten Hove M, Peerenboom PBG (1993). Geen verhoogde arsenicumconcentratie in urine bij kinderen woonachtig op van nature arsenicumrijke grond. *Ned Tijdschr Geneesk*, 137(33), 1667-1669.
- Van Loon JW, Bom CM, Van Heerde E, Van Ooik A, Ritsema R (1997). Arseen, cadmium en kwik in urine: monsteropslag en houdbaarheid. Bilthoven, RIVM rapportnr. 529102 006.
- Van Loon JW, De Joode P, Van Ooik A, Ritsema R (1998). Duplicaat 24-uurs voedingen 1994. Inname aan lood en cadmium. Bilthoven, RIVM rapportnr. 515004 007.
- Vesterberg O, Alessio L, Brune D, Gerhardsson L, Herber R, Kazantzis G, Nordberg GF, Sabbioni E (1993). International project for reproducing reference values for concentrations of trace elements in human blood and urine -- TRACY. *Scand J Work Environ Health*, 19 suppl 1, 19-26.
- Weyermann M, Brenner H (1997). Alcohol Consumption and Smoking Habits as Determinants of Blood Lead Levels in a National Population Sample from Germany. *Arch Environ Health*, 52, 233-239.
- WHO (1981). Arsenic. Environmental Health Criteria 18. Geneva, WHO.
- WHO (1991). Inorganic Mercury. Environmental Health Criteria 118. Geneva, WHO.
- WHO (1992). Cadmium. Environmental Health Criteria 134. Geneva, WHO.
- WHO (1995). Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165. Geneva, WHO.
- Wietlisbach V, Rickenbach M, Berode M, Guillemin M (1995). Time Trend and Determinants of Blood Lead Levels in a Swiss Population over a Transition Period (1984-1993) from Leaded to Unleaded Gasoline Use. *Environ Res*, 68, 82-90.
- Zander D, Ewers U, Freier I, Jermann E, Westerweller S, Brockhaus A (1990). Studies on Human Exposure to Mercury. I. Urinary Levels of Mercury in the General Population. *Zbl Hyg*, 190, 315-324.



## Bijlage 1 Verzendlijst

- 1-5 Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg
- 6-7 Directeur-Generaal Volksgezondheid
- 8 Plv. directeur-generaal Milieubeheer
- 9 Hoofdinspecteur Gezondheidsbescherming
- 10 Directeur Voeding en Veiligheid van Voeding en Producten, Ministerie van VWS
- 11 J.J.L. Pieters, arts, Ministerie van VWS/IGZ
- 12 Dr. J.H.M. Nieuwenhuis, Ministerie van VWS/W&V
- 13 Dr.ir. G. Kleter, Ministerie van VWS/W&V
- 14 Dr.ir. P.C. Bragt, Ministerie van VWS/W&V
- 15 Drs. G.E.H. Houben, Ministerie van VWS/GZB
- 16 Dr. C.J.M. van den Boogaard, Ministerie van VROM/DGM, Hoofdinspectie Milieuhygiene
- 17 Dr. J.A. van Zorge, Ministerie van VROM/DGM, SVS
- 18 Dr. D.W.G. Jung, Ministerie van VROM/DGM, SVS
- 19 Voorzitter van de Gezondheidsraad
- 20-30 Medisch Milieukundigen
- 31 Dr. D.W. Wildemeersch, Min. Vlaamse Gemeenschap, Afd. Preventieve en Sociale Gezondheidszorg, Brussel
- 32 Dr. F.X.R. van Leeuwen, WHO
- 33 Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
- 34 Directie RIVM
- 35 Dr. ir. G. de Mik
- 36 Dr. ir. E. Lebret
- 37 Dr. ir. J.C. Seidell
- 38 Dr. H.B. Bueno de Mesquita
- 39 Drs. A.E.M. de Hollander
- 40 Dr. W.H. Könemann
- 41 Dr. W. Slooff
- 42 Drs. J.A. Janus
- 43 Dr. J.L.M. de Boer
- 44 Ir. H. van de Wiel
- 45 Ing. P.M. Wolfs
- 46 Dr.ir. R.F.M.J. Cleven
- 47 Dr. A.J.A.M. Sips
- 48 Dr. M.P. van Veen
- 49 Dr. A.K.D. Liem
- 50 Dr. ir. E.H.J.M. Jansen
- 51-53 Auteurs
- 54 SBD/Voorlichting & Public Relations
- 55 Bureau Rapportenregistratie
- 56 Bibliotheek RIVM
- 57-72 Bureau Rapportenbeheer
- 73-83 Reserve exemplaren

## Bijlage 2 Concentraties van de verschillende arseenspecies

<b>As(III) + As(V)</b>	<b>n</b>	<b>gem. (sd)</b>	<b>min.</b>	<b>mediaan</b>	<b>max.</b>	<b>P5</b>	<b>P95</b>
<i>Totaal</i>	296	0,71 (0,69)	< 0,3	0,54	5,56	< 0,3	1,91
<i>Leeftijd</i> 20-29	65	0,75 (0,50)	< 0,3	0,67	2,31	< 0,3	1,76
30-39	72	0,95 (1,08)	< 0,3	0,67	5,56	< 0,3	3,17
40-49	94	0,66 (0,51)	< 0,3	0,56	2,52	< 0,3	1,69
50-59	56	0,46 (0,40)	< 0,3	0,38	1,90	< 0,3	1,42
60+	9	0,37 (0,32)	< 0,3	0,34	0,97	< 0,3	0,97
<i>Geslacht</i> Man	124	0,89 (0,81)	< 0,3	0,70	5,56	< 0,3	2,07
Vrouw	172	0,57 (0,56)	< 0,3	0,42	3,73	< 0,3	1,67
<b>Arsenobetaïne</b>	<b>n</b>	<b>gem. (sd)</b>	<b>min.</b>	<b>mediaan</b>	<b>max.</b>	<b>P5</b>	<b>P95</b>
<i>Totaal</i>	296	13,4 (35,5)	< 0,4	2,57	309	< 0,4	57,9
<i>Leeftijd</i> 20-29	65	8,29 (15,2)	< 0,4	1,45	70,1	< 0,4	41,4
30-39	72	17,3 (44,8)	< 0,4	2,12	309	< 0,4	114
40-49	94	10,5 (25,2)	< 0,4	2,96	188	< 0,4	34,8
50-59	56	20,1 (51,9)	< 0,4	2,80	309	< 0,4	151
60+	9	7,05 (11,7)	< 0,4	0,84	31,7	< 0,4	31,7
<i>Geslacht</i> Man	124	15,6 (36,7)	< 0,4	3,69	309	< 0,4	45,4
Vrouw	172	11,9 (34,7)	< 0,4	1,73	309	< 0,4	67,7
<b>DMA</b>	<b>n</b>	<b>gem. (sd)</b>	<b>min.</b>	<b>mediaan</b>	<b>max.</b>	<b>P5</b>	<b>P95</b>
<i>Totaal</i>	296	6,78 (6,98)	< 0,4	4,72	56,3	0,77	18,8
<i>Leeftijd</i> 20-29	65	6,40 (7,97)	0,70	4,62	56,3	1,27	15,5
30-39	72	6,81 (6,25)	< 0,4	5,03	34,3	0,77	20,5
40-49	94	6,71 (6,43)	< 0,4	4,47	41,8	0,73	17,7
50-59	56	7,59 (7,89)	< 0,4	5,18	34,1	0,67	28,9
60+	9	5,02 (4,90)	0,96	2,70	15,6	0,96	15,6
<i>Geslacht</i> Man	124	8,81 (8,18)	< 0,4	6,64	56,3	1,41	22,1
Vrouw	172	5,31 (5,55)	< 0,4	3,51	34,3	0,69	15,5
<b>MMA</b>	<b>n</b>	<b>gem. (sd)</b>	<b>min.</b>	<b>mediaan</b>	<b>max.</b>	<b>P5</b>	<b>P95</b>
<i>Totaal</i>	296	1,08 (1,02)	< 0,2	0,80	7,14	< 0,2	3,10
<i>Leeftijd</i> 20-29	65	1,21 (0,9)	< 0,2	1,00	4,33	< 0,2	2,60
30-39	72	1,43 (1,48)	< 0,2	0,94	7,14	< 0,2	3,71
40-49	94	0,97 (0,80)	< 0,2	0,76	4,24	< 0,2	2,98
50-59	56	0,75 (0,60)	< 0,2	0,61	2,30	< 0,2	2,21
60+	9	0,65 (0,60)	< 0,2	0,47	1,81	< 0,2	1,81
<i>Geslacht</i> Man	124	1,42 (1,11)	< 0,2	1,16	7,14	0,21	3,50
Vrouw	172	0,84 (0,88)	< 0,2	0,60	7,07	< 0,2	2,60

### Bijlage 3 Ligging meetwaarden t.o.v. detectielimieten

metaal	range	detectie limiet	missings <sup>1</sup>	N	> d.l.	< d.l.	percen- -tage
Lood	9,7 - 210	1	0	308	308	0	0%
Kwik	0 - 17,9	0,1	12	296	267	29	10%
Cadmium	0,005 - 2,75	0,03	18	290	276	3	1%
Anorg. arseen							
As(III) + As(V)	0 - 5,78	0,3	12	296	255	30	11%
DMA	0 - 56,3	0,4	12	296	282	3	1%
MMA	0 - 7,14	0,2	12	296	260	25	9%

<sup>1</sup> missing door geen of te weinig urine geproduceerd en bloed in urine

## Bijlage 4 Metalen concentraties in buitenlandse onderzoeken

Tabel 1 Lood in bloed waarden ( $\mu\text{g/l}$ ) in Nederland vergeleken met buitenlandse waarden van na 1990.

Referentie	Periode	Land	Populatiekenmerken	Deel van populatie	Gem. $\pm$ SD	Mediaan	Range	Perctiel-waarden
Huidige onderzoek	1997	Nederland	niet-beroepsmatig blootgesteld. 20-65 jaar, n=308	totale populatie mannen, n=128 vrouwen, n=180	40 $\pm$ 24 45 $\pm$ 25 37 $\pm$ 22	34 37 32	10-210 13-161 10-210	5-95p = 16-77 5-95p = 19-79 5-95p = 15-73
CSZU [1998]	1997	Tsjechië	niet-beroepsmatig blootgesteld, volwassenen, n=400	totale populatie	-	39	68-210	90p = 76
Schmid et al. [1996]	1994-1995	Duitsland	niet-beroepsmatig blootgesteld, 25-36 jaar, n=34	mannen	-	38	18-70	95p = 69
Solé et al. [1998]	1993	Spanje	niet-beroepsmatig blootgesteld; 15-62 jaar, n=254	totale populatie	46 $\pm$ 5	39	max = 209	-
Kristiansen et al. [1997]	1993	Denemarken	niet-beroepsmatig blootgesteld; 40-70 jaar, n=182	mannen, n=90 vrouwen, n=99	56 $\pm$ 24 42 $\pm$ 19	50 39	21 - 120 <14 - 104	5-95p = 22 - 110 5-95p = 17 - 70
Wietlisbach [1995]	1992-1993	Zwitserland	niet-beroepsmatig blootgesteld; 25-74 jaar, n=1650	mannen, n=804 vrouwen, n=846	75 $\pm$ 33 58 $\pm$ 29	70 52	- -	98p = 159 98p = 135
MMWR [1997]	1991-1994	VS	niet-beroepsmatig blootgesteld; leeftijd > 1, n=13.420	inclusief kinderen	-	23 <sup>1</sup>	-	-

<sup>1</sup> geometrisch gemiddelde

Tabel 2 Kwik in urine gehalten (in  $\mu\text{g/g creatinine}$ )<sup>1</sup> in Nederland vergeleken met buitenlandse waarden

Referentie	Periode	Land	Populatiekenmerken	Deel v. populatie	gem±sd	mediaan	range	percentielwaarden
huidige onderzoek [1999]	1997	Nederland	niet-beroepsmatig blootgesteld, 20-65 jaar, n=296	totale populatie	1,95 ± 2,47	1,14	<0,1 - 17,9	5-95p = <0,1 - 6,36
Schmid et al. [1996]	1994-95	Duitsland	niet-beroepsmatig blootgesteld, 25-36 jaar, n=34	mannen, n=128 vrouwen n=180	2,20 ± 2,11 1,77 ± 2,69	1,56 0,93	<0,1 - 9,91 <0,1 - 17,9	5-95p = <0,1 - 1,37 5-95p = <0,1 - 1,16
Skare & Engqvist [1994]	vóór 1994	Zweden	gezonde niet-rokende personen, 30-58 jaar, n=32	totale populatie	-	1,45	-	-
Zander et al. [1990]	1985-86	Duitsland	niet-beroepsmatig blootgesteld, 1-79 jaar, n=703	totale populatie	-	0,65	<0,1 - 27,4	95-p = 3,1
Langworth et al. [1991]	1985-86	Zweden	niet-blootgestelde groep arbeiders, 21-64 jaar, n=75	alleen mannen?	2,20	-	0 - 8,77	-
Minoia et al. [1990]	vóór 1990	Italië	niet-beroepsmatig blootgesteld; volwassenen (n=380)	totale populatie	3,2	-	0,3 - 15,0	-

<sup>1</sup> voor vergelijkbaarheid (gerapporteerd wordt in verschillende eenheden) zijn de volgende omrekeningsfactoren gebruikt:

- om van  $\mu\text{g}/24\text{H}$  (bij verzameling van 24-uurs urine) naar  $\mu\text{g}/\text{l}$  te komen is een gemiddeld urinevolume per 24 uur gebruikt van 1,5 l [Buchet et al., 1996].
- om van  $\mu\text{g}/\text{l}$  of  $\text{nmol}/\text{l}$  naar  $\mu\text{g}/\text{g}$  creatinine te komen is een gemiddelde creatinineconcentratie in de urine van de bevolking van 1,1  $\mu\text{g}/\text{g}$  creatinine gebruikt.

**Tabel 3** Cadmium-urine waarden (in  $\mu\text{g/g creatinine}$ )<sup>1</sup> in Nederland vergeleken met zowel andere Nederlandse als buitenlandse waarden

Referentie	Land	Jaar	Populatiekenmerken	Deel v. populatie	gemtsd	mediaan	range	percentiel-waarden
Huidige onderzoek	Nederland	1997	niet-beroepsmatig blootgesteld, 20-65 jaar, n=290	totale populatie	0,45 ± 0,43	0,34	<0,03-2,76	95p = 1,35
Kreis et al. [1987]	Nederland	1989	niet-beroepsmatig blootgesteld, 30-69 jaar, n=542	totale populatie, n=542 blootgesteld <sup>2</sup> , n=276 niet-blootgesteld, n=266	0,54 ± 0,54 0,66 ± 0,64 0,41 ± 0,37	0,37 0,49 0,27	<0,05-5,35 <0,05-5,35 <0,05-1,96	- - -
CSZU [1997]	Tsjechië	1994-97	niet-beroepsmatig blootgesteld,	totale populatie	-	0,4 - 0,6 <sup>3</sup>	-	90p = 0,62
Schmid et al. [1996]	Duitsland	1994-95	niet-beroepsmatig blootgesteld, 25-36 jaar, n=34	mannen	-	0,23	<0,20-0,93	95p = 0,79
Buchet et al. [1996]	België	1991-95	niet-beroepsmatig blootgesteld, 20-80 jaar, n=609	mannen, n=221 vrouwen, n=388	-	0,51 <sup>4</sup> 0,51 <sup>4</sup>	-	-
Staessen et al. [1991]	België	1985-1989	niet-beroepsmatig blootgesteld, 20-80 jaar, n=2086	mannen, n=997 vrouwen, n=1089	-	0,62 <sup>4</sup> 0,49 <sup>4</sup>	-	-
Minoia et al. [1990]	Italië	vóór 1990	volwassenen, n=392	totale populatie	0,78			

<sup>1</sup> voor vergelijkbaarheid (gerapporteerd wordt in verschillende eenheden) zijn de volgende omrekeningsfactoren gebruikt:

• om van  $\mu\text{g}/24\text{H}$  (bij verzameling van 24-uurs urine) naar  $\mu\text{g}/\text{l}$  te komen is een gemiddeld urinevolume per 24 uur gebruikt van 1,5 l [Buchet et al., 1996].

• om van  $\mu\text{g}/\text{l}$  of  $\text{nmol}/\text{l}$  naar  $\mu\text{g}/\text{g creatinine}$  te komen is een gemiddelde creatinineconcentratie in de urine van de bevolking van 1,1  $\mu\text{g}/\text{g creatinine}$  gebruikt.

<sup>2</sup> mogelijk blootgesteld via verontreinigde grond (de Kempen, Noord-Brabant)

<sup>3</sup> range van medianen gemeten in verschillende jaren en op verschillende locaties in Tsjechië

<sup>4</sup> GM = geometrisch gemiddelde

Tabel 4 Anorganisch arseen (+ metabolieten)- urinewaarden<sup>1</sup> in Nederland vergeleken met andere (Europese) landen

Referentie	Land	Jaar	Populatiekenmerken	Deel v. populatie	Arseen species	gemtstd	mediaan	range	percentiel-waarden
Huidige onderzoek	Nederland	1997	niet-beroepsmatig blootgesteld;	totale populatie	As <sub>anorg</sub> +metab.	8,6±7,9	6,3	<0,4 - 59,3	5-95p=1,2-24,5
Van den Hazel et al. [1993]	Nederland	1993	20-65 jaar, n=296 kinderen, mogelijk blootgesteld via bodem, 2-5 jaar, n=50	mannen vrouwen totale populatie	" " totaal arseen (inclusief organisch)	11,1±9,1 6,7±6,4 12,6±10,8	8,6 4,8 -	<0,4 - 59,3 <0,4 - 39,5 2,7 - 64,2	5-95p=2,3-31,1 5-95p=1,1-20,0 -
Schmid et al. [1996]	Duitsland	1994-95	niet-beroepsmatig blootgesteld, 25-36 jaar, n=34	mannen	As <sub>anorg</sub> +metab.	-	5,3	<2,0-127,8	95p=92,9
Kristiansen et al. [1997]:	Denemarken	1993	niet-beroepsmatig blootgesteld, 40-70 jaar, n=182	mannen, n=89 vrouwen, n=93	As <sub>anorg</sub> +metab.	15,3 ± 12,4 11,3 ± 10,4	11,6 7,9	<1,5-52,0 <1,5-47,3	5-95p=< 1,5-37 5-95p=<1,5-32
Minoia et al. [1990]	Italië	vóór 1990	niet-beroepsmatig blootgesteld; volwassenen, n=540	totale populatie	As <sub>anorg</sub> +metab.	16,7	-	-	-
Buchet et al. [1996]:	België	1991-95	niet-beroepsmatig blootgesteld, 20-80 jaar, n=761	rurale pop. <sup>2</sup> mannen, n=221 vrouwen, n=388 industriële pop. mannen, n=82 vrouwen, n=70	As <sub>anorg</sub> +metab. As <sub>anorg</sub> +metab.	- -	5,1 <sup>3</sup> 4,2 <sup>3</sup>	- -	- -
Vahter & Lind [1986]	Zweden	1986	niet-beroepsmatig blootgesteld, 21-72 jaar, n=99	totale populatie	As <sub>anorg</sub> +metab.	-	8	2,2 - 52,0	-

<sup>1</sup> voor vergelijkbaarheid (gerapporteerd wordt in verschillende eenheden) zijn de volgende omrekeningsfactoren gebruikt:

• om van µg/24H (bij verzameling van 24-uurs urine) naar µg/l te komen is een gemiddeld urinevolume per 24 uur gebruikt van 1,5 l [Buchet et al., 1996].

• om van µg/l of nmol/l naar µg/g creatinine te komen is een gemiddelde creatinineconcentratie in de urine van de bevolking van 1,1 µg/g creatinine gebruikt.

<sup>2</sup> drie rurale gemeenten, waarvan twee met mogelijke blootstelling via drinkwater door emissies van metallurgische industrie

<sup>3</sup> GM = geometrisch gemiddelde